

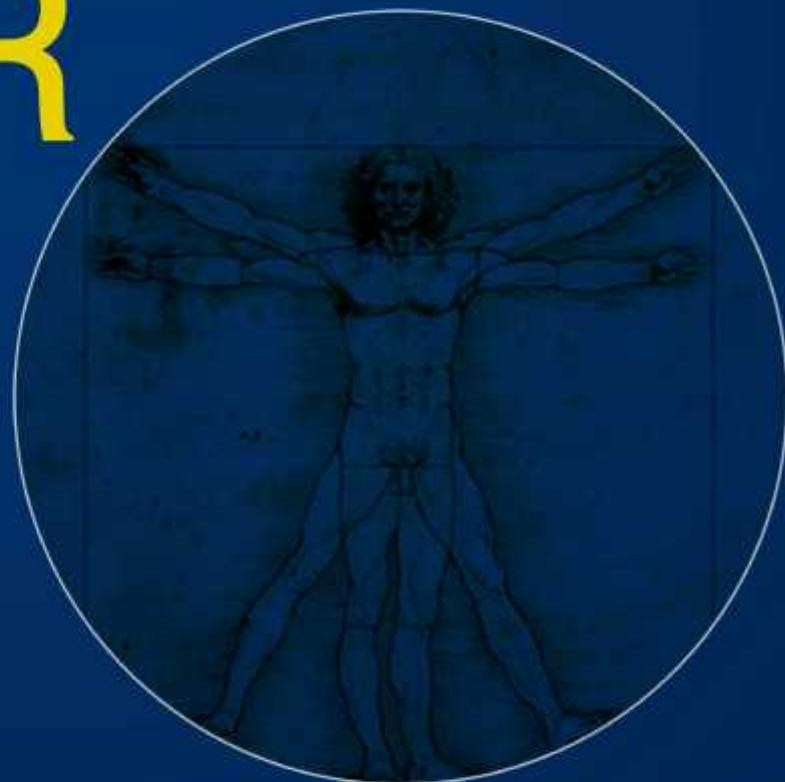
Online ISSN 2317-4404

BJSCR

12(3)

September / November

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
 Profa. MS. Rosana Amora Ascari: **UDESC** – Chapecó - SC
 Prof. Dr. Ricardo Radighieri Rascado: **UNIFAL** – Alfenas – MG
 Prof. Dr. Edmar Miyoshi – **UEPG**– Ponta Grossa – PR
 Profa. Dra. Tatiliana Geralda Bacelar Kashiwabara – **IMES** – Ipatinga – MG
 Profa. Dra. 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 segunda edição, volume três, 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 terceira edição, volume um, estará disponível a partir do mês de Dezembro de 2015!

Boa leitura!

Mário dos Anjos Neto Filho
Editor-Chefe BJSCR

Dear reader,

*We provide the twelfth edition, volume three, 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 thirteenth edition, volume one, will be available in December, 2015!

Happy reading!

Mário dos Anjos Neto Filho
Editor-in-Chief BJSCR



ESTUDOS ORIGINAIS

O IMPACTO DA DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR E DOR OROFACIAL NA QUALIDADE DO SONO

GABRIELA VILELA PUPIM, FABIANO CARLOS MARSON, CLEVERSON OLIVEIRA E SILVA, ÉRIKA CRISTINA FERREIRA, SUZANA GOYA, PATRICIA SARAM PROGIANTE

07

PERFIL DOS PACIENTES QUE FAZEM USO DE LEVOTIROXINA SÓDICA NO MUNICÍPIO DE ATALAIA, PARANÁ, BRASIL

ROBERTA TRUZZI COLOMBO, GERSON ZANUSSO JÚNIOR

13

PERSPECTIVA DA JUDICIALIZAÇÃO NA GESTÃO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA DO SUS

REJANE BASTOS DE MELO ESPADAS, JOCIANE DA ROSA MARQUES AMARAL, MARILIA DANIELLA MACHADO ARAÚJO CAVALCANTE, EMERSON CARRARO, DANIELA VIGANÓ ZANOTI, CRISTIANO ALVARIZA AMARAL

17

PRODUÇÕES CIENTÍFICAS RELACIONADAS À DOENÇAS RESPIRATÓRIAS NA INFÂNCIA

JOCIANE DA ROSA MARQUES AMARAL, MARILIA DANIELLA MACHADO ARAÚJO CAVALCANTE, EMERSON CARRARO, KATIÚSCIA GABRIEL, CRISTIANO ALVARIZA AMARAL, ALINE ESTEVES TURKIWCZ

25

RELATO DE CASO - MEDICINA

ICTIOSE NEONATAL: APRESENTAÇÃO, ABORDAGEM CLÍNICA E TERAPÊUTICA

SORAIA MARTOS, NEIDE SATURNINO, POLLYANA BASAGLIA, MARCIO AUGUSTO SCHRAMM VOLPE, PRISCILA WOLF NASSIF

30

RELATOS DE CASOS - ODONTOLOGIA

REABILITAÇÃO ESTÉTICA POSTERIOR COM COROA EM CERÂMICA PURA CIMENTADA COM CIMENTO DUAL: RELATO DE CASO CLÍNICO

GABRIELA GUIMARÃES MONTEIRO, ANDRÉ FILIPE CARNEIRO, PATRÍCIA SARAM PROGIANTE, CLEVERSON OLIVEIRA E SILVA, FABIANO CARLOS MARSON

35

TWIN FORCE BITE CORRECTOR COMO ALTERNATIVA PARA TRATAMENTO DAS MÁIS OCLUSÕES DE CLASSE II, UM RELATO DE CASO

DANILO TRINDADE, RENATA CRISTINA GOBBI OLIVEIRA, RICARDO CÉSAR GOBBI DE OLIVEIRA, FRANCISCO KELMER

41

SUPRANUMERÁRIOS NA REGIÃO DE MANDÍBULA SEMI-IRROMPIDO E IRROMPIDO: PLANEJAMENTO E TRATAMENTO DE UM CASO CLÍNICO

ALANA CASSIANO BECKHAUSER, RENATO VICTOR DE OLIVEIRA

46

ATUALIZAÇÃO DA LITERATURA

GENES BRCA NAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS

BÁRBARA MOREIRA RIBEIRO, MARINA ALMEIDA BENEVENUTI, NAIARA KELLY RIBEIRO ALVES, LETÍCIA FRANÇA FIUZA BACELAR, ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR

48

PRÍONS, HOMEOSTASE PROTEICA E A DIVERSIDADE FENOTÍPICA

ALIANDRA PARREIRA, ANA CLARA FERRAZ, ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR, CLÉBER ISAC DE ALMEIDA, CLEUNICE SOARES, FERNANDA OLIVEIRA, GISELE CRISTINA ATAÍDE, IANARA REIS, JORGINO JÚLIO CÉSAR, VILMÁRIO JIMMY CARTER

53

PREMATURIDADE: UMA REVISÃO ATUALIZADA DOS ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E TERAPÊUTICA

ARTHUR NUNES ANDRÉ, LUANA CAFÉ SILVA FERREIRA, MAURILIO BATISTA PALHARES JUNIOR

58

ANTIMALÁRICOS SOBRE A TROMBOSE VENOSA EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO

GABRIELA CHAVONI DA SILVA, JULIANA ANTUNES DA ROCHA PILOTO

69

ATENÇÃO FARMACÊUTICA AOS PACIENTES PORTADORES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

VANESSA CRISTINA NICIOLI, SHARIZE BETONI GALENDE

74

ANÁLOGOS SINTÉTICOS SEMELHANTES AO PEPTÍDEO DO GLUCAGON NO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS TIPOS 2

RICARDO CARNELOSSI, CLEYTON EDUARDO MENDES DE TOLEDO

81

DIFICULDADES VIVENCIADAS PELOS CUIDADORES DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

KATIUSCIA DE OLIVEIRA FRANCISCO GABRIEL, JOCIANE DA ROSA MARQUES AMARAL, EMERSON CARRARO, JULIANA SARTORI BONINI, MARILIA DANIELLA MACHADO ARAÚJO CAVALCANTE, ALINE ESTEVES TURKIWCZ

88

ANÁLISE DAS VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS SISTEMAS ROTATÓRIO CONTÍNUO E RECÍPROCANTE NOS TRATAMENTOS ENDODÔNTICOS – REVISÃO DE LITERATURA

SIMONE OKABAIASHI, CARLA THAIS ROSADA PERUCHI, MARCIA ESMERALDA BIS FRANZONI ARRUDA

93

ALTERNATIVAS NUTRACÊUTICAS E FITOTERÁPICAS COM EFEITOS SIMILARES AOS DERIVADOS ANFETAMÍNICOS, LIBERADOS PARA PRESCRIÇÃO FARMACÊUTICA – UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

JALHDELENE CARNEIRO TRINDADE MADEIROS, KARINA FERNANDES RUIZ, RAFAEL FERREIRA

100

USO DE DESPIGMENTANTES NO TRATAMENTO DE HIPERCROMIAS

JANAINA NOGUEIRA DOS SANTOS, SUZANA ESTER NASCIMENTO OGAVA

110

EFEITOS DA AROMATERAPIA SOBRE TRANSTORNOS DO HUMOR: REVISÃO DE LITERATURA

LAIZA APARECIDA CORRÊA SPESSATO, GISELY CRISTINY LOPES

115

O IMPACTO DA DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR E DOR OROFACIAL NA QUALIDADE DO SONO

DYSFUNCTION AND IMPACT TEMPOROMANDIBULAR OROFACIAL PAIN IN SLEEP QUALITY

GABRIELA VILELA PUPIM^{1*}, FABIANO CARLOS MARSON², CLEVERSON OLIVEIRA E SILVA³, ÉRIKA CRISTINA FERREIRA⁴, SUZANA GOYA⁵, PATRICIA SARAM PROGIANTE⁶

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Odontologia da Faculdade Ingá; 2. Pós-Doutorado em Dentística, Professor do Curso de Graduação e Pós Graduação em Odontologia da Faculdade Ingá; 3. Professor Doutor do Curso de Odontologia da Faculdade Ingá e UEM; 4. Doutoranda em Ciências da Saúde, Mestrado em Ciências da Saúde e Bacharel em Estatística na UEM; 5. Pós Doutorada em Saúde Coletiva na Universidade de São Paulo – Faculdade de Odontologia de Bauru, Professora do Curso de Graduação em Odontologia da Faculdade Ingá; 6. Professora Doutora em Saúde Coletiva na Universidade de São Paulo – Faculdade de Odontologia de Bauru, Professora do Curso de Graduação em Odontologia da Faculdade Ingá.

* Rua Mário Clapier Urbinati, 15, Apto. 507, Zona7, Maringá, Paraná, Brasil, CEP: 87020-260. gabrielavupim@gmail.com

Recebido em 19/06/2015. Aceito para publicação em 24/08/2015

RESUMO

O objetivo geral do estudo foi estudar a Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial e seus fatores associados em adultos na Cidade de Maringá – PR. Os objetivos específicos foram: Descrever a amostra de acordo com aspectos socio-demográficos; estimar a prevalência de DTM e de Dor Orofacial; conhecer os fatores associados a DTM e Dor Orofacial; descrever a associação entre DTM e Dor Orofacial com aspectos psicossociais e sua relação com a qualidade do sono. O método utilizado foi um estudo de delineamento transversal de base populacional, na população da cidade de Maringá, Paraná. As informações referidas foram obtidas através de entrevistas estruturadas realizadas nos domicílios da população estudada, realizadas no período de agosto de 2011 à março de 2014. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade Ingá com o CAAE 0071.0.362.000-11 e com o Parecer número 0071/11. A população do estudo foi composta por pessoas com idade entre 20 e 65 anos, usuárias do Sistema de Saúde Público da cidade de Maringá – PR. A população do estudo foi composta por 568 pessoas com idade entre 20 e 65 anos, usuárias do Sistema de Saúde Público da cidade de Maringá – PR. Para a coleta de dados foi utilizado um questionário estruturado, padronizado e pré testado, contendo variáveis demográficas, socioeconômicas, comportamentais, psicossociais e relacionadas ao sono. Aplicação do Eixo II do RDC/TMD (fatores socioeconômicos e psicossociais e de posicionamento e movimento articular); Aplicação do Eixo I do RDC/TMD (questão de 1 a 7) - (fatores de posicionamento e movimento articular); Questionário de Avaliação do Sono (SAQ). Com relação às variáveis independentes, foram analisadas as variáveis demográficas: sexo, idade, cor/raça, etnia e estado civil; as variáveis socioeconômicas: escolaridade, situação ocupacional e renda familiar; variáveis psicossociais; condições de saúde e presença de morbidade. Após a seleção dos pacientes, com posse da lista, contendo endereço do mesmo, entrevistas estruturadas, foram realizadas, com a seguinte sequência: a) Leitura e Assinatura do Termo de Consentimento por parte do paciente; b) Aplicação do Eixo II do RDC/TMD (fatores socioeconômicos e psicossociais e de posicionamento e movimento articular); c) Aplicação do Eixo I do RDC/TMD - (fatores de

posicionamento e movimento articular); d) Questionário de Avaliação do Sono (SAQ). Após aplicação dos questionários, estes foram tabulados em planilhas do Pacote *Microsoft Excel 2010*. Os resultados mostram que 77,5% dos entrevistados apresentaram distúrbios de sono. Quanto à qualidade de vida, os domínios psicológicos e relações sociais foram os que apresentaram maior qualidade de vida enquanto o que apresentou menor qualidade de vida foi o domínio auto avaliação da qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVE: DTM, dor orofacial.

ABSTRACT

The overall objective of this study was to study the Temporomandibular Disorders and Orofacial Pain and its associated factors among adults in the city of Maringá - PR. The specific objectives were: To describe the sample according to socio-demographic factors; estimate the prevalence of TMD and Orofacial Pain; know the factors associated with TMD and Orofacial Pain; describe the association between TMD and Orofacial Pain with psychosocial aspects and its relation to the quality of sleep. The method used was a cross-sectional population-based study, the population of the city of Maringá, Paraná. The information referred to were obtained through structured interviews conducted in households of the population studied, conducted from August 2011 to March 2014. This study was approved by the Ethics Committee of the Faculty Inga with the CAAE 0071.0.362.000-11 and the Opinion number 0071/11. The study population was comprised of people aged 20 to 65, Public Health Service users in Maringá - PR. The study population consisted of 568 people aged 20 to 65, Public Health Service users in Maringá - PR. For data collection was used a structured, standardized and pre tested, containing demographic, socioeconomic, behavioral, psychosocial, and sleep-related. Axis II of the application of the RDC / TMD (socioeconomic and psychosocial factors and positioning and joint movement); Axis I application of the RDC / TMD (issue 1-7) - (positioning factors and joint movement); Sleep Assessment Questionnaire (SAQ). With respect to the independent variables, demographic variables were analyzed: sex, age, color / race, ethnicity and marital status; socioeconomic vari-

ables: education, occupational status and family income; psychosocial variables; of health status and morbidity conditions. After the selection of patients, a lists of possession with containing the same address, structured interviews were conducted, following the sequence: a) Reading and Consent Form signature by the patient; b) Application of Axis II of the RDC/ TMD (socioeconomic and psychosocial factors and positioning and joint movement); c) Application of Axis I RDC/ TMD - (positioning factors and joint movement); d) Sleep Assessment Questionnaire (SAQ). After the questionnaires, these were tabulated in Microsoft Excel spreadsheets Package 2010. The results show that 77.5% of respondents had sleep disorders. Regarding quality of life, psychological and social relationships domains were those with the highest quality of life while the one with lower quality of life was the self-control evaluation of quality of life.

KEYWORDS: TMD, pain orofacial.

1. INTRODUÇÃO

A disfunção temporomandibular (DTM) representa um conjunto de manifestações clínicas, ou seja, uma síndrome envolvendo os músculos mastigatórios, as articulações temporomandibulares e estruturas associadas. Os sinais e sintomas que mais evidenciam são: Cefaleia, mialgias, zumbido, dor à palpação muscular e/ou articular, função mandibular limitada e ruídos articulares, com prevalência total destes sintomas atingindo mais de 75% da população adulta^{1,2}.

As Disfunções Temporomandibulares (DTM) podem ser definidas como um conjunto de condições dolorosas e/ou disfuncionais, que envolvem os músculos da mastigação e/ou as articulações temporomandibulares (ATM)³, sendo que os seus sintomas atingem cerca de 75% da população adulta⁴.

Atualmente, o Critério Diagnóstico para Pesquisa em Disfunção Temporomandibular (RDC/TMD) oferece a melhor classificação para DTM, já que inclui não apenas métodos para classificação diagnóstica física das DTMs presentes no seu eixo I, mas ao mesmo tempo, métodos para avaliar a intensidade e severidade da dor crônica e os níveis de sintomas depressivos presentes no eixo II⁵.

A DTM apresenta prevalência discrepante devido a variabilidade de critérios diagnósticos⁶. Estima-se que na população adulta 40-75% apresentem, ao menos um sinal de disfunção temporomandibular como ruídos e 33% pelo menos um sintoma como dor na face ou na ATM^{7,8}.

No que se refere a dor orofacial, esta abrange as dores de cabeça de uma forma geral incluindo a dor neurovascular, a dor músculo esquelética mastigatória, os transtornos da ATM, ainda podendo se manifestar através de distúrbios do sono entre outros⁹.

Segundo pesquisas, portadores de DTM Crônica apresentam algum grau de impacto da dor em suas vidas e no sono, as quais podem acarretar alterações significativas no funcionamento físico, ocupacional, cognitivo e social do indivíduo, além de comprometerem substanci-

almente a qualidade de vida¹⁰.

O objetivo geral do estudo foi estudar Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial e seus fatores associados em adultos na Cidade de Maringá – PR.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento

Estudo de delineamento transversal de base populacional, na população da cidade de Maringá, Paraná. As informações referidas foram obtidas através de entrevistas estruturadas realizadas nos domicílios da população estudada, realizadas no período de agosto de 2011 à março de 2014. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade Ingá com o CAAE 0071.0.362.000-11 e com o Parecer número 0071/11. A população do estudo foi composta por pessoas com idade entre 20 e 65 anos, usuárias do Sistema de Saúde Público da cidade de Maringá – PR

Localização geográfica do estudo

Segundo dados epidemiológicos do IBGE, o município de Maringá, situado no noroeste do estado do Paraná é composto por aproximadamente 357.077 mil habitantes sendo o número de homens equivale a 48% (171.396) e o número de mulheres 52% (185.680). A cidade conta com 25 Unidades Básicas de Saúde e uma Unidade Central (Secretaria de Saúde), 13 hospitais e 8 instituições de ensino superior, 43 escolas municipais, 34 de escolas estaduais, 28 escolas particulares e 87 pré-escolas.

O perfil étnico populacional da amostra do município constitui-se de descendentes de italianos, japoneses, portugueses, poloneses, árabes, alemães, ou seja, possui uma etnia mista. A cidade está localizada a 420 quilômetros de Curitiba, a 554,9 metros de altitude, de clima subtropical, com uma área de 489,8 km²

População do estudo

A população do estudo foi composta por 568 pessoas com idade entre 20 e 65 anos, usuárias do Sistema de Saúde Público da cidade de Maringá – PR. Estima-se que a cidade de Maringá possua 135 mil habitantes, com idade entre 20 e 62 anos (dados fornecidos pelo CECAPS – Anexo G)

Seleção da amostra

Foram incluídas apenas as pessoas com idade entre 20 a 65 anos cadastradas como ativas no Sistema de Usuários do Município. Esta estratégia visa excluir pessoas com duplicidade de inserção no sistema, as que mudaram de endereço e as que faleceram.

Foram excluídos pacientes, no pré-operatório, que relataram doença periodontal aguda (problemas agudos), pacientes com odontalgia por cárie e/ou abscesso, pacientes que estavam fazendo uso de anti-inflamatórios

(exceto paracetamol), ansiolíticos, anticonvulsivantes e/ou analgésicos opioides e aqueles com algum tipo de doença sistêmica ou desordens psicológicas que criem dificuldades na aplicação do questionário. Isto se deve ao fato que as condições anteriormente citadas podem influenciar nos diagnósticos da DTM (Disfunção Temporomandibular) e DOF (Dor Orofacial).

Instrumentos

Para a coleta de dados foi utilizado um questionário estruturado, padronizado e pré testado, contendo variáveis demográficas, socioeconômicas, comportamentais, psicossociais e relacionadas ao sono.

- Aplicação do Eixo II do RDC/TMD (fatores socioeconômicos e psicossociais e de posicionamento e movimento articular): (RDC/TMD) que emprega um sistema de dois eixos para o diagnóstico e classificação das desordens temporomandibulares (DTM). O eixo II é usado para avaliar fatores comportamentais, psicológicos e psicossociais relevantes ao tratamento de pacientes com DTM. Este eixo inclui uma escala de dor crônica graduada, medidas de depressão e número de sintomas físicos não específicos, bem como uma avaliação de limitação da habilidade de movimentação mandibular. O RDC/TMD se atém nas formas mais comuns de desordens musculares e articulares excluindo as desordens menos frequentes, para as quais ainda há pouca concordância nos métodos de confiabilidade e validade de identificação e definição dos casos⁹.

- Aplicação do Eixo I do RDC/TMD (questão de 1 a 7) - (fatores de posicionamento e movimento articular)⁹. O eixo I busca o diagnóstico físico das desordens dos músculos mastigatórios e das articulações.

- Questionário de Avaliação do Sono (SAQ): O questionário aplicado apresenta 19 questões que permitem respostas com pontuações de 0 a 4, que somadas classificam o indivíduo quanto a presença ou não de distúrbio do sono. O ponto de corte escolhido foi 16, por ser o de maior sensibilidade (0,73) e especificidade (0,80). Portanto, indivíduos com escore total até 16 pontos são classificados “sem distúrbio do sono” e os acima desse valor “com distúrbio do sono”²² Variável dependente (DTM).

3. DISCUSSÃO

Foram avaliados dados de 568 pacientes, 77,5% (n=440) do sexo feminino e 22,5% (n=128) do sexo masculino. As faixas etárias mais presentes na amostra foram de 20 a 29 anos, representado por 31,7% (n=180) dos pacientes e 35,0% (n=199) deles de 30 a 39 anos. Quase a metade dos pacientes, 49,6% (n=282) eram Casados(as) e 38,9% (n=221) deles eram casados(as). A maioria, 67,8% (n=385) tinha pele branca e quanto à escolaridade, 46,7% (n=265) relataram terem concluído a faculdade (Tabela 1).

A idade média dos pacientes avaliados foi de 35,3±9,8 anos. Já no Questionário de Avaliação do Sono (SAQ) a média foi de 26,6±12,1, lembrando que, indivíduos com escore total até 16 pontos são classificados “sem distúrbio do sono” e os acima desse valor “com distúrbio do sono”. Já quanto à qualidade de vida, os domínios psicológicos e relações sociais foram os que apresentaram maior qualidade de vida enquanto o que apresentou menor qualidade de vida foi o domínio auto avaliação da qualidade de vida, lembrando que o escore máximo que pode ser obtido em cada domínio é de 20 pontos.

Tabela 1. Descrição das variáveis qualitativas demográficas e socioeconômicas, em adultos de Maringá- Pr, 2012.

Variáveis	N	%
Gênero		
Feminino	440	77,5
Masculino	128	22,5
Faixa etária		
20 a 29 anos	180	31,7
30 a 39 anos	199	35,0
40 a 49 anos	140	24,6
50 a 59 anos	44	7,7
60 anos ou mais	5	0,9
Estado Civil		
Casado (a)	282	49,6
Viúvo (a)	5	0,9
Divorciado (a)	21	3,7
Separado (a)	39	6,9
Solteiro (a)	221	38,9
Cor da pele		
Asiático ou indígena	32	5,6
Parda ou mestiça	109	19,2
Negro	33	5,8
Branco	385	67,8
Outro	9	1,6
Escolaridade		
Escola Primária	34	6,0
Escola Ginásial	79	13,9
Científico	190	33,5
Faculdade	265	46,7

A qualidade de vida geral foi de 65,7 pontos sendo que o valor máximo que poderia ser obtido é 100 (Tabela 2).

Como se pode observar na Tabela 3, os entrevistados tiveram em média 2,2±5,8 dias de incapacidade, a maioria deles 87,1% (n=495) tiveram zero pontos de incapacidade (quando avaliado os dias). Em média os entrevistados tiveram 0,9±1,3 pontos de incapacidade sendo que 60,9% (n=346) tiveram zero ponto de incapacidade.

Tabela 2. Descrição das variáveis quantitativas, idade, SAQ e domínios da qualidade de vida, em adultos de Maringá- PR, 2012.

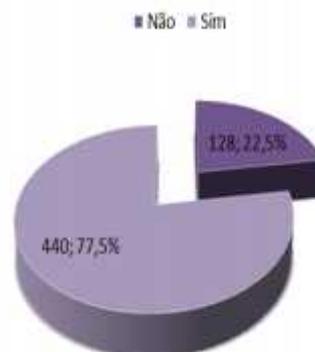
Variáveis	Média	Desvio padrão
Idade	35,3	9,8
SAQ (Sono)	26,6	12,1
Qualidade de Vida (Domínios)		
Físico	13,7	2,7
Psicológico	13,9	2,7
Relações Sociais	13,9	3,4
Meio Ambiente	12,4	2,3
Auto avaliação da QV	11,8	4,3
Total	13,2	2,1
Qualidade de vida Geral	65,7	

Tabela 3. Descrição das variáveis relacionadas a intensidade da dor, em adultos de Maringá- PR, 2012.

Intensidade da dor		
	Média	Desvio Padrão
Dias de incapacidade	2,2	5,8
	n	%
0 Pontos de incapacidade	495	87,1
1 ponto de incapacidade	50	8,8
2 pontos de incapacidade	19	3,3
3 pontos de incapacidade	4	0,7
	Média	Desvio Padrão
Pontos de incapacidade	0,9	1,3
	n	%
0 Pontos de incapacidade	346	60,9
1 ponto de incapacidade	66	11,6
2 pontos de incapacidade	59	10,4
3 pontos de incapacidade	97	17,1
Soma dos pontos de incapacidade	n	%
0	330	58,1
1	97	17,1
2	61	10,7
3	46	8,1
4	23	4,0
5	9	1,6
6	2	0,4
Classificação da dor Crônica		
Grau I - Baixa intensidade	289	50,9
Grau II - Alta intensidade	199	35,0
Grau III - Limitação Moderada	69	12,1
Grau IV - Limitação Severa	11	1,9

Quando somado os dias de incapacidade com os pontos de incapacidade, ficou evidenciado que a maioria dos entrevistados, 58,1% (n=330) tiveram 0 pontos de incapacidade, 17,1% (n=91) tinham um ponto de incapacidade e 10,7% (n=61) 2 pontos de incapacidade. Já quanto a classificação da dor crônica ficou evidenciado, que 50,9% (n=289) tinha baixa intensidade da dor, 35,0% (n=199) alta intensidade, 12,1% (n=69) limitação moderada e 1,9% (n=11) limitação severa.

Ao avaliar a Figura 1, podemos verificar que 77,5% (n=440) tinham distúrbio de sono.

**Figura 1.** Descrição das variáveis qualitativas, classificação SAQ (Distúrbio ou não do sono), em adultos de Maringá- PR, 2012.

4. DISCUSSÃO

Os distúrbios temporomandibulares (DTMs) são alterações clínicas que acometem o sistema neuromuscular, localizadas na região da articulação temporomandibular, trazendo dor orofacial. Os fatores comportamentais e a qualidade de vida podem estar envolvidos tanto na etiologia, quanto na progressão da doença. Os sinais e sintomas que mais se evidenciam são: Cefaléia, mialgias, zumbido, dor à palpação muscular e/ou articular, função mandibular limitada e ruídos articulares, com a prevalência total destes sintomas atingindo mais de 75% da população adulta^{1,2}.

As DTMs incluem uma variedade de desordens musculoesqueléticas, as quais podem afetar a função mandibular. Dor e disfunção da ATM e estruturas associadas podem ser uma origem da dor de cabeça e da dor orofacial. O correto manejo da ATM e estruturas correlacionadas, potencializam a eficácia no tratamento com a redução de terapia medicamentosa¹¹.

Matos *et al.* (2009)¹² afirmam que a DTM possui etiologia multifatorial e é causada pela interação desfavorável entre traumatismos, hábitos parafuncionais, má oclusão, excessiva abertura bucal doença sistêmica, atividades posturais inadequadas e fatores psicossociais, deduzindo que nenhum fator é preponderante ao outro. Neste trabalho agora apresentado, procurou-se estudar fatores psicossociais que podem causar DTM e dor orofacial, sendo que, com relação à qualidade do sono, os resultados deste trabalho mostraram que 77,5% (n=440)

das pessoas entrevistadas apresentam algum grau de distúrbio do sono o que se assemelha com um outro estudo realizado no Centro de Dor Orofacial da Universidade de Kentucky, nos Estados Unidos, envolvendo 137 pacientes em tratamento de DTM, que procurou relacionar qualidade do sono, dor e estresse psicológico em pacientes com DTM. Eles completaram questionários em sua primeira visita clínica para avaliar os três fatores estudados. Para verificar a qualidade do sono foi utilizado o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (*Pittsburgh Sleep Quality Index* – PSQI). Nesse estudo os autores utilizaram a média de corte (Score Total PSQI) “10”, dividindo os pacientes em dois grupos: 67 com qualidade de sono ruim e 70 com qualidade boa. O resultado desse estudo apoia a frequente relação entre dor severa, estresse psicológico e distúrbio do sono em pacientes com DTM¹³.

Trabalho realizado com 200 pacientes consecutivos na Faculdade de Odontologia Leopoldo Mandic, mostrou que 81% dos pacientes que procuraram tratamento de DTM foram mulheres, com uma idade média de 36,5 anos, sendo a dor a queixa mais frequente na procura por tratamento em 86% dos pacientes, sendo a região parotídeo-massetérica a mais citada (53%), seguida da região temporal (20%), peri auricular (19%) e frontal (10%). A média de intensidade de dor nessas regiões foi de 6,9 numa escala de 1 a 10¹⁴. O que vem de encontro com resultados obtidos em Maringá.

A DTM apresenta prevalência discrepante devido a variabilidade de critérios diagnósticos⁶. Estima-se que a população adulta 40-75% apresentem, ao menos um sinal de disfunção temporomandibular como ruídos e 33% pelo menos, um sintoma como dor na face ou na articulação temporomandibular (ATM)^{7,8}.

No que se refere a dor orofacial, esta abrange as dores de cabeça de uma forma geral incluindo a dor neurovascular, a dor músculo esquelética mastigatória, os transtornos da articulação temporomandibular, ainda podendo se manifestar através de distúrbios do sono entre outros⁹.

O bruxismo do sono (BS) é definido como atividade oral caracterizada pelo ranger ou apertar dos dentes durante o sono, geralmente associada com microdespertares, existindo assim o BS e o bruxismo da vigília. Entre os efeitos indesejáveis resultante deste distúrbio estão desgaste dos dentes, hipersensibilidade dentária a estímulos térmicos, dor orofacial e cefaleia temporal¹⁵.

Os portadores de disfunção temporomandibular crônica apresentam algum grau de impacto da dor em suas vidas e no sono as quais podem acarretar alterações significativas no funcionamento físico, ocupacional, cognitivo e social do indivíduo além de comprometerem substancialmente a qualidade de vida¹⁰.

A disfunção temporomandibular pode ser considerada a principal causa de dor não dentária que acomete a região orofacial⁸. O impacto da DTM na qualidade de vida e capacidade laboral de um indivíduo é diretamente pro-

porcional a cronicidade da dor e a dor da disfunção temporomandibular crônica incapacitante resulta em perdas significativas de dias laborais e custos relacionados aos cuidados da saúde¹⁶.

Importantes fatores no dia a dia do ser humano influenciam na qualidade de vida do indivíduo quando este apresenta problemas em sua saúde bucal, tanto no seu aspecto funcional quanto estético, a DTM pode ocasionar dificuldades para relaxar, dor, restrição em comer determinados alimentos e a perda da vontade de sair de casa, podendo levar até o isolamento social^{17,18}.

A prevalência de bruxismo na população em geral é relativamente alta. Além disso, as mulheres são as que relatam mais bruxismo do sono¹⁹.

Guedes *et al.* (2013)² relata a DTM em seu estudo como uma das principais causas de dor crônica facial, e que está relacionada com o estresse físico e psicossomático como fadiga, alterações do sono, ansiedade e depressão.

Em relação a qualidade de sono em pacientes expostos a condição de DTM segundo²⁰, os trabalhos avaliados até o presente momento não nos permitem estabelecer relação positiva entre o bruxismo do sono (BS) e a DTM, porém quando se cruzam os descritores bruxismo do sono, disfunção temporomandibular e polissonografia (PSG), reforçam a necessidade de encaminhar pacientes com DTM com queixas de distúrbios do sono para avaliação polissonográfica.

Outro estudo ainda quando relaciona os graus de dor crônica e os níveis de sonolência demonstrou grau de DTM leve em sua maioria e uma pequena parcela, DTM severa. Os resultados mostraram que a distribuição das DTMs na população geral foi de 51% para DTM leve, 23% para DTM moderada e 7% para DTM severa. E ainda, cerca de 50% possui um PSQId (índice de qualidade do sono) <5, com sono de baixa qualidade, este mesmo trabalho mostrou que o aumento do grau de desordem leva a uma piora da qualidade do sono ou vice-versa, com 50% da população sem DTM apresentando PSQI<5 para 70% da população com DTM severa apresentando PSQI<5. Por ser estudo de prevalência (sem testes de correlação ou associação), foi sugerido que os resultados sejam utilizados para identificar uma tendência a ser confirmada em estudos futuros²¹.

Ao serem relacionados a qualidade do sono dos pesquisados e a ocorrência de disfunção temporomandibular, verificou-se uma relação direta. Estudos relacionaram os distúrbios do sono com a DTM²².

Outro estudo realizado no Centro de Dor Orofacial da Universidade de Kentucky, nos Estados Unidos envolvendo 137 pacientes em tratamento de DTM, procurou relacionar qualidade do sono, dor e estresse psicológico em pacientes com DTM. Eles completaram questionários em sua primeira visita clínica para avaliar os três fatores estudados. Para verificar a qualidade do sono foi

utilizado o Índice da Qualidade de Sono de Pittsburgh (*Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI*). Nesse estudo os autores utilizaram a média de corte (Escore total do PSQI “10”, dividindo os pacientes em dois grupos: 67 com qualidade de sono ruim e 70 com qualidade boa. O resultado desse estudo apóia a freqüente relação entre dor severa, estresse psicológico e distúrbio do sono em pacientes com DTM²³.

5. CONCLUSÃO

Os resultados desta pesquisa demonstraram que quando encontrou-se a presença de DTM houve uma diminuição na qualidade do sono.

Considerando-se o papel do sono na vida do indivíduo e os efeitos prejudiciais na sua falta, um nível de sono não adequado influi diretamente na qualidade de vida, podendo inclusive causar reclusão social, ansiedade, e baixa na auto-estima, dessa forma, o questionário se mostrou eficiente em avaliar, de forma simples e objetiva, quais os pacientes são mais propensos a estes problemas. Assim, possibilita uma melhor orientação ao paciente que deve procurar centros especializados para tratamento do distúrbio do sono.

REFERÊNCIAS

- [1] Lim PF, Smith S, Bhalang K, Slade GD, Maixner W. Development of temporomandibular disorders is associated with greater bodily pain experience. *Clin J Pain* 2010; 26: 116-20.
- [2] Guedes CC, Motta JL, Giuriato BJ. Impacto da Saúde Bucal na Qualidade de Vida de Adolescentes com Sinus e Sintomas de DTM. *Revista de Odontologia da UBC*. 2013; 12:5-15.
- [3] Goldstein BH. Temporomandibular disorders: a review of current understanding. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, St. Louis. 1999; 88:379-85.
- [4] Solberg WK, Woo MW, Houston JB. Prevalence of mandibular dysfunction in young adults. *J. Am. Dent. Assoc.* Chicago. 1979; 98(1):25-34.
- [5] Branco RS, Branco CS, Tesch RS, Rapoport A. *Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial*. Maringá. 2008; 3(2):61-9.
- [6] Rodrigues JH, Biasotto-Gonzalez DA, Bussadori SK, *et al.* Signs and Symptoms of Temporomandibular Disorders and Their Impact on Psychosocial Status in Non-Patient University Student's Population. *Physiother. Res. Int.* 2012; 17:21-8.
- [7] Carrara SV, Conti PC, Barbosa JS. Termo do 1º consenso em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial. *Dental J. Orthod.* 2010; 15(3):114-20.
- [8] Leeuw R. *Dor orofacial: guia de avaliação, diagnóstico e tratamento*. 4ª ed. São Paulo: Quintessence, 2010.
- [9] American Academy of Orofacial Pain (AAOP) [INTERNET]. 2013. Disponível em: http://www.aaop.org/content.aspx?page_id=228club_id=5084398module_id=107325
- [10] Humming W, Neto SJ, Tonial LF. Dor crônica relacionada a qualidade do sono. *Einstein*. 2014; 12(2):159-63.
- [11] Bender SD. Temporomandibular Disorders, Facial Pain, and Headacheshead_2134 22.25. *The Journal of Head & Face Pain: Headache*. 2012; 52:S1:22-25.
- [12] Matos FSF. A utilização das placas mio-relaxantes nas disfunções temporomandibulares. Governador Valadares, 2009. 36f. Monografia (Especialização) – Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Vale do Rio Doce.
- [13] Sundefeld MMLM, Garbin SAC, *et al.* Relação da classe econômica e qualidade do sono na ocorrência de DTM. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*. 2008; 20(2):147-53.
- [14] Cordeiro TB, Guimarães AS. Profile of patients with temporomandibular joint disorder: main complaint, signs, symptoms, gender and age RGO - *Rev Gaucha Odontol.* Porto Alegre. 2012; 60(2):143-48.
- [15] Camparis CM, Siqueira JT. Sleep bruxism: clinical aspects and characteristics in patients with and without chronic orofacial pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101:188-93.
- [16] IASP. Dor na disfunção temporomandibular. *International Association for the Study of Pain*. 2009; 1-2.
- [17] Alves MSCF, Ferreira AAA, Piuvezam G, Werner CWA. A dor e a perda dentária: Representações sociais do cuidado à saúde bucal. *Ciênc Saúde Colet.* 2006; 11(1):211-8.
- [18] Ferreira EF, Magalhães CS, Silva MES, Vilaça EL. Impacto da Perda dentária na qualidade de vida. *Rev Ciênc e Saúde Colet.* 2007; 15(3):813-20.
- [19] Giovana F; Estudo da Associação entre Bruxismo do Sono, Disfunção Temporomandibular e Cefaléias Primárias. *Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araraquara*, 2011.
- [20] Cunali AP, Farias DCA, *et al.* Bruxismo do sono e disfunções temporomandibulares: revisão sistemática. *Rev Dor. São Paulo*. 2012; 13(4):360-4.
- [21] Shibayama R, Zuim J, *et al.* Avaliação da Qualidade do Sono em Grupos com Diferentes Níveis de Desordem temporomandibular. *Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal*. 2008; 8(2):165-9. Disponível em: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=63711746005>.
- [22] Yatani H, Studts J, Cordova M, *et al.* Comparison of sleep quality and clinical and psychologic characteristics in patients with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain*. 2002; 16(3):221-8.
- [23] Sundefeld MMLM, Garbin SAC, *et al.* Relação da classe econômica e qualidade do sono na ocorrência da disfunção temporomandibular *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*. 2008; 20(2):147-53.

PERFIL DOS PACIENTES QUE FAZEM USO DE LEVOTIROXINA SÓDICA NO MUNICÍPIO DE ATALAIA, PARANÁ, BRASIL

PROFILE OF PATIENTS MAKING USE LEVOTHYROXINE SODIUM IN ATALAIA, PARANÁ STATE, BRAZIL

ROBERTA TRUZZI COLOMBO¹, GERSON ZANUSSO JÚNIOR^{2*}

1. Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Docente da Faculdade Ingá, Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UEM, Doutorando em Ciências da Saúde pela UEM, Coordenador da Especialização em Citologia Clínica da Faculdade Ingá.

* Rua Governador Manoel Ribas, 245, Centro, Nova Esperança, Paraná, Brasil. CEP: 87600-000. gersonjr17@hotmail.com

Recebido em 21/09/2015. Aceito para publicação em 25/09/2015

RESUMO

O hipotireoidismo é caracterizado como uma disfunção da glândula tireoide, responsável por regular o funcionamento de importantes órgãos do organismo, manifestando uma queda na produção dos hormônios T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina). É mais comum acometer mulheres acima dos 40 anos e geralmente, os sintomas apresentados são inespecíficos. Os exames utilizados como diagnóstico são os baseados na determinação dos hormônios TSH ultrasensível e T4 livre. O tratamento consiste em reposição hormonal com o medicamento levotiroxina sódica, que necessita de controle e acompanhamento médico e laboratorial. O objetivo deste trabalho foi fazer um levantamento do perfil dos pacientes com hipotireoidismo que fazem uso do medicamento fornecido pela unidade de apoio ao programa saúde da família (UAPSF) da cidade de Atalaia, estado do Paraná. Os resultados demonstraram que dos 30 prontuários avaliados 93,4% eram do sexo feminino, 60% deles com histórico familiar da doença. Apenas metade apresentaram resultados laboratoriais fora do resultado ideal. Os demais estão dentro do controle conforme indicado nos exames. Ainda, há a necessidade de controle de riscos de interação medicamentosa porque 86,6% dos pacientes usam outros medicamentos além da levotiroxina sódica.

PALAVRAS-CHAVE: Hipotireoidismo, Levotiroxina sódica, exames laboratoriais, diagnóstico.

ABSTRACT

Hypothyroidism is characterized as a thyroid gland dysfunction, responsible for regulating the functioning of important organs of the body, manifesting a drop in production of hormones T3 (triiodothyronine) and T4 (thyroxine). It affects more often women over 40 years and often, the symptoms are nonspecific. The tests used for diagnosis are based on determination of ultrasensitive TSH and free T4 hormones and, the treatment consists of hormone replacement with levothyroxine sodium medicine that requires control and medical monitoring and laboratory. The objective of this study was to survey the profile patients who use the drug provided by the Unit to Support the Family Health Program (UAPSF) in Atalaia, Paraná, Brazil. The results showed that of the 30 records reviews, 93.4% were female, 60% them with a family history of the disease. Only half had normal laboratory results, good control signal. The others

are out of control as indicated in exams. Still, there is a need to control drug interaction risk because 86.6% of patients using other medications in that levothyroxine sodium.

KEYWORDS: Hypothyroidism, levothyroxine sodium, laboratory tests, diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

Pode-se definir hipotireoidismo como um estado clínico resultante de quantidade insuficiente de hormônios circulantes da tireoide para suprir uma função orgânica normal. Caracteriza-se pela queda na produção dos hormônios T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina) e é mais comum em mulheres, podendo acometer qualquer pessoa, independente de gênero ou idade e até mesmo recém-nascidos¹.

O hipotireoidismo pode receber duas classificações. Primário, quando causado por disfunção intrínseca da glândula tireoide, resultando em deficiência na síntese e secreção dos hormônios tireoidianos, sendo a forma mais comum, com incidência populacional de 2 a 3%; e secundário, quando a causa é hipofisária por deficiência de tireotrofina (TSH) ou hipotalâmica por deficiência de hormônio liberador da tireotrofina (TRH), em que a secreção de TSH, do TRH ou de ambos encontram-se diminuídas².

O hipotireoidismo primário possui como principal etiologia a doença autoimune da tireoide, também chamada de Tireoidite de Hashimoto. É caracterizada pela presença de autoanticorpos, o que causa deterioração progressiva e, por fim, fibrose da glândula, resultando em diminuição ou ausência da secreção do hormônio tireoideano. Pode ser causada também por deficiência de iodo, redução do tecido tireoideano por iodo radioativo ou por cirurgia usada no tratamento de Doença de Graves ou do câncer da tireoide³. A prevalência de Tireoidite de Hashimoto em populações sem carência de iodo che-

ga a 2%. É uma doença que acomete o sexo feminino em uma proporção de oito vezes superior ao sexo masculino e tem sua prevalência aumentada a partir dos 40 anos, podendo atingir 13% das mulheres após a menopausa⁴.

Dentre as principais causas de hipotireoidismo secundário pode-se citar a falta de estímulo à produção hormonal tireoidiana, em situações que prejudicam a síntese e/ou liberação do TSH, o que acontece em algumas lesões de hipófise e/ou hipotálamo tais como tumores, cirurgias, radioterapia, hemorragias, algumas doenças e drogas.

Além destes, há o hipotireoidismo congênito, que apresenta uma das causas mais frequentes de retardo mental, que poderia ser evitada com diagnóstico precoce e tratamento adequado. Pode decorrer de diversas causas, como: deficiência em Iodo, disgenesia tireoidiana, dishormonogênese, distúrbios hipotálamo-hipofisários, resistência ao TSH, resistência ao hormônio tireoidiano⁵. O nascimento de recém-nascidos com hipotireoidismo congênito pode variar entre 1:3000 e 1:4000⁶.

A gravidade para a saúde do indivíduo com hipotireoidismo depende do tempo da patologia instalada e grau de decréscimo dos níveis dos hormônios tireoidianos. É comum observar em hipotireoidianos a taxa metabólica e o consumo de oxigênio mais lentos, tornando os pacientes intolerantes ao frio. A redução da síntese de proteínas é frequente, visível em casos de unhas quebradiças, fraqueza dos cabelos e segura e afinamento da pele. O hipotireoidismo causa acúmulo de mucopolissacarídeos sob a pele, denominada mixedema. Crianças têm retardamento do crescimento ósseo e de tecido e são mais baixas que o normal em sua idade. Quando relacionado ao sistema nervoso, ocorre reflexos lentos, lentidão nos processos de fala e pensamento e sensação de fadiga. Na infância causa cretinismo, uma condição marcada pelo decréscimo da capacidade mental. A alteração cardiovascular primária no hipotireoidismo é o retardo da taxa cardíaca ou bradicardia⁷.

Os exames utilizados no diagnóstico do hipotireoidismo são baseados na determinação dos hormônios TSH ultrassensível e T4 livre. O TSH é o exame de escolha utilizado no rastreamento da disfunção tireoidiana, sendo utilizados exames de imagens para avaliação clínica e diagnóstico definitivo. Nos diferentes casos apresentados, o tratamento fundamenta-se em reposição hormonal com levotiroxina sódica⁸.

Este trabalho tem como objetivo fazer um levantamento do perfil dos pacientes com hipotireoidismo que fazem uso do medicamento fornecido pela Unidade de Apoio ao Programa Saúde da Família (UAPSF) da cidade de Atalaia, estado do Paraná.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada por meio de análise retrospectiva dos prontuários de acompanhamento dos paci-

entes cadastrados que fazem uso de Levotiroxina sódica e que retiram o medicamento na UAPSF, associado com a Unidade Básica de Saúde no município de Atalaia, Paraná, entre os meses de março a maio de 2015. A análise dos prontuários foi realizada após devida autorização e legalização do uso das informações frente a responsáveis pelo serviço de saúde local, estabelecendo a condição da não exposição do paciente. Foram os itens avaliados na análise: idade e sexo do paciente; à quanto tempo foi diagnosticado o hipotireoidismo; se possui histórico familiar da doença; se houve ajuste de dose do medicamento e como foi; se o paciente apresenta sintomas antes e após o uso da medicação; se possui doença crônica ou faz uso de algum medicamento contínuo; com qual frequência vai ao especialista, quais exames realiza para o controle e resultado dos últimos exames.

3. DISCUSSÃO

O total de prontuários avaliados foram 30, sendo 93,4% do sexo feminino e 6,6% do sexo masculino, com idade entre 40 e 81 anos e média apresentada de 58,4 anos. Destes, 60% possuem histórico familiar de casos de hipotireoidismo, principalmente de mãe, irmãos e filhos. O tempo de uso do medicamento levotiroxina sódica entre os pacientes foi de 2 meses a 22 anos. Dentre os voluntários da pesquisa, 80% passaram por ajustes de doses, 70,8% aumentaram a dose e 29,2% diminuíram.

Em relação à consulta médica e controle clínico o percentual foi de 70% para aqueles que relataram consultar-se com médico Endocrinologista, sendo que 57,2% com frequência menor que seis meses, 38% de seis meses a um ano, e 4,8% maior que um ano. Os restantes 30% relataram consultar-se e realizar o controle medicamentoso com o médico Clínico Geral que atende na Unidade Básica de Saúde do município.

Quanto aos exames laboratoriais, 70% apresentaram TSH ultrassensível e T4 livre, 23,3% somente TSH ultrassensível e 6,7% somente T4 livre. Ao analisá-los foi possível observar que, dos participantes da pesquisa, 50% (15 pessoas) apresentaram resultados dos exames alterados. Destes, 20% apresentaram TSH elevado e T4 normal, 33,3% TSH normal e T4 elevado, 13,3% TSH normal e T4 diminuído, 6,7% TSH diminuído e T4 elevado, 13,3% realizaram apenas TSH que mostrou-se diminuído, 6,7% TSH e T4 elevados, 6,7% TSH diminuído e T4 normal. Neste sentido, apenas 50% apresentaram resultados normais indicando sinal de bom controle terapêutico.

Pôde-se observar que 86,6% dos pacientes usam outros medicamentos além da Levotiroxina Sódica, sendo: metformina, glibenclamida, losartana, captopril, enalapril, atenolol, anlodipino, metildopa, furosemida, espirinolactona, hidroclorotiazida, sinvastatina, clomipramina, clonazepam, omeprazol, cálcio, alendronato de sódio,

carvedilol, formoterol + budesonida, levodopa + benserazida, indacaterol, roflumilaste, sertralina e ácido acetilsalicílico. As classes medicamentosas mais frequentes são os anti-hipertensivos e antidiabéticos.

4. DISCUSSÃO

O Hipotireoidismo acomete mais as mulheres e é mais comum em pessoas idosas⁹. Segundo a Endocrinologista Laura Ward (2013), da Unicamp, não se conhece com exatidão por que essa doença afeta mais mulheres. Acredita-se que um dos fatores seja a maior incidência, na fase da menopausa, da doença de Hashimoto ou tireoidite crônica, doença autoimune da tireoide em que o corpo produz anticorpos que a atacam, fazendo deste distúrbio a principal causa do hipotireoidismo.

Podem ocorrer interações medicamentosas com uso do medicamento levotiroxina sódica em conjunto com outras fórmulas farmacêuticas como, anticoagulantes, contraceptivos orais, colestiramina, ácido acetilsalicílico, antidiabéticos ou antidepressivos. Algumas drogas como amiodarona e iodo, por exemplo, podem diminuir a secreção do hormônio tireoidiano; os antiácidos podem diminuir a absorção de T4; furosemida, heparina, hidantina, anti-inflamatórios não-esteroidais e salicilatos podem causar alteração na ligação protéica do sítio; carbamazepina, hidantoínas, fenobarbital e rifampicina podem aumentar o metabolismo hepático, e consequentemente em todos os casos levando a um hipotireoidismo¹⁰.

Quanto aos anti-hipertensivos, uma atenção especial deve ser dada no uso de propranolol, pois inibe a conversão periférica de levotiroxina (T4) para T3 e pode levar à redução da concentração sérica de T3.

Após análise dos medicamentos usados em conjunto com a levotiroxina sódica detectou-se que 26,6% dos pacientes que se encontram fora do controle, fazem uso de antidiabéticos e 13,3% de ácido acetilsalicílico. Uma explicação para esse descontrole pode ser dada pelo fato de existir interação medicamentosa entre eles. Muitas substâncias alteram o metabolismo do hormônio tireoidiano, por exemplo, absorção, síntese, secreção, ligação a proteínas e resposta do tecido alvo, e podem alterar a resposta terapêutica à levotiroxina sódica. Além disso, os hormônios e o estado da tireoide apresentam efeitos variados sobre como o medicamento é absorvido, distribuído, metabolizado e excretado, e a ação de outras substâncias¹¹.

Os alimentos podem interferir com a absorção da levotiroxina. Assim, recomenda-se a administração do medicamento com estômago vazio, meia a uma hora antes do café da manhã, a fim de aumentar sua absorção. Farinha de soja (fórmula pediátrica), cereais de semente de algodão, nozes e dieta à base de fibras podem se ligar e diminuir a absorção da levotiroxina sódica do trato gastrointestinal¹⁰.

Muitas mulheres utilizam o sulfato ferroso e/ou cálcio, leite de soja durante a gestação. Essas substâncias formam complexos insolúveis com a tiroxina e reduzem a absorção do medicamento. Desse modo, é importante frisar que a ingestão destas medicações ou substâncias deverá ser realizada com intervalo de, no mínimo, duas horas¹².

O diagnóstico do hipotireoidismo não é tão evidente, os médicos devem estar alerta para detectar os sinais e sintomas mais frequentes de hipotireoidismo, como bradicardia, reflexo aquileo lentificado, pele grossa e seca, fraqueza, letargia, fala lenta, edema de pálpebras, sensação de frio, diminuição da sudorese, pele fria, macroglossia, edema facial, cabelo seco e sem brilho, aumento da área cardíaca (ao raio-x), palidez de pele, perturbações da memória, constipação, ganho de peso, perda de cabelo, dispneia, edema periférico, rouquidão, anorexia, nervosismo, menorragia, surdez, palpitações, abafamento de bulhas cardíacas, dor precordial, e baixa acuidade visual, entre muitos outros¹³.

Muitas dessas características clínicas são inespecíficas, especialmente em pacientes idosos, portanto, após os aspectos clínicos terem sido considerados, deve-se seguir uma avaliação bioquímica para diagnosticar ou descartar o hipotireoidismo. Quando há suspeita, o procedimento indicado é a determinação de TSH e T4 livre¹³.

O TSH é o exame de escolha utilizado no rastreamento para disfunção tireoidiana. É possível detectar alterações mínimas ou subclínicas de deficiência de hormônios tireoidianos com a dosagem sérica do TSH. A relação log/linear entre TSH e T4 livre (T4 L) comprova que o TSH é o melhor exame para detectar hipofunção tireoidiana. A dosagem do TSH e do T4 L é importante para afastar alterações hipofisárias não dependentes de disfunção tireoidiana, como uso de dopamina, corticoides e doenças hipofisárias ou hipotalâmicas¹⁴.

Após a confirmação do diagnóstico de hipotireoidismo e feita a decisão de reposição hormonal, o principal objetivo do tratamento é restaurar o eutireoidismo, melhorando os sintomas e alterações metabólicas associadas com a deficiência do hormônio tireoidiano. Essas metas são usualmente obtidas com a normalização dos níveis de TSH e T4 livre normal¹³.

De acordo com o Ministério da Saúde (2012), como pode ser observado na tabela 01, segundo os resultados apresentados, 20% dos pacientes apresentam até o momento o quadro de hipotireoidismo (resultados de TSH elevado e T4 normal) pois possivelmente estão administrando uma dose do medicamento menor que a necessária, demonstrando falta de controle farmacológico. Por outro lado, 33,3% possivelmente realizaram o exame laboratorial após administração do medicamento (resultados de TSH normal e T4 elevado), pacientes que não receberam as devidas orientações antes da coleta dos

quais os dados devem ser interpretados com cautela. Ainda, 26,7% estão administrando dose excessiva do medicamento, deverão então passar por reavaliação médica para ajuste de dose (apresentaram 6,7% TSH diminuído e T4 elevado; 6,7% TSH diminuído e T4 normal; 13,3% realizaram apenas TSH que se mostrou diminuído).

Tabela 01. Situações que demandam rever a dose de levotiroxina sódica em uso

SITUAÇÃO	CAUSAS PROVÁVEIS
TSH elevado e T4 livre baixo ou normal.	Dose insuficiente de levotiroxina sódica.
TSH elevado (até 6,5µUI/mL) e T4 livre normal.	Pequena oscilação laboratorial.
TSH diminuído e T4 livre elevado.	Dose excessiva de levotiroxina sódica.
TSH normal e T4 livre elevado.	Ingestão da levotiroxina sódica antes da coleta do exame sorológico.
TSH elevado e T4 livre elevado.	Uso irregular da medicação Ingestão da levotiroxina sódica antes da coleta do exame sorológico Resistência aos hormônios tireoidianos (raro).
TSH diminuído e T4 livre normal.	Dose elevada de levotiroxina sódica.
TSH diminuído, normal ou levemente elevado e T4 livre diminuído.	Possível erro laboratorial, Hipotireoidismo central (raro).

Fonte: Protocolo de Tratamento e Acompanhamento Clínico de Crianças com Hipotireoidismo Congênito do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

5. CONCLUSÃO

O hipotireoidismo acomete mais as mulheres e é mais comum em pessoas acima de 40 anos. Não possui sintomas específicos, mas alguns característicos da doença, e pode ser diagnosticado de maneira simples através de exame laboratorial. Os exames de escolha para o diagnóstico baseiam-se na determinação dos hormônios TSH ultrasensível e T4 livre. É preciso atentar-se aos casos existentes na família do paciente, tanto para rastreamento como para diagnóstico do paciente. Na pesquisa realizada, detectou-se que 60% dos pacientes possuíam histórico familiar de casos de hipotireoidismo, principalmente de mãe, irmãos e filhos.

Após o diagnóstico, o tratamento baseia-se na reposição do hormônio através da ingestão do medicamento levotiroxina sódica, disponibilizado na rede pública. A gravidade para a saúde do indivíduo com hipotireoidismo depende do tempo da patologia instalada e grau de decréscimo dos níveis dos hormônios tireoidianos.

Apesar dos pacientes analisados estarem sendo acompanhados por médicos, metade apresentaram descontrole nos exames laboratoriais, o que significa um

possível uso excessivo do medicamento, dose insuficiente ou má orientação antes da coleta do exame.

Para resultados mais efetivos será necessária uma frequência maior de consultas médicas para melhorar o acompanhamento clínico e laboratorial, de preferência com especialista, para que prescreva a dose ideal que o paciente necessite. O profissional que realiza o acompanhamento deve estar atento aos outros medicamentos usados, pois podem ocorrer interações medicamentosas.

REFERÊNCIAS

- [1] Nogueira CR. Projeto Diretrizes: Hipotireoidismo. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2007.
- [2] Lopes HJJ. Função Tireoidiana: principais testes laboratoriais e aplicações diagnósticas. Analiza. Belo Horizonte – MG. 2002.
- [3] Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. 12ªed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2011.
- [4] Machado LCA, Pontes, AAN. Prevalência da associação de doenças autoimunes em pacientes portadores de tireoidite de Hashimoto assistidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro na cidade de Campina Grande-PB. In: VIII CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, UGCG 2011.
- [5] Maciel LMZ. Hipotireoidismo Congênito. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. 2005.
- [6] Benevides AM, Lima CHV, Rocha CA, Corrêa ARR, Husny AS, Caldato MCF, et al. Perfil epidemiológico de portadores de hipotireoidismo congênito. Rev Para Med. 2006; 20(3):23-6.
- [7] Silverthorn DU. Fisiologia Humana: uma abordagem integrada. 2ªed., São Paulo: Manole, 2003. p. 668-670.
- [8] Nogueira CR, Kimura ET, Carvalho GA, Sgarbi JA, Ward LS, Maciel LMZ, et al. Hipotireoidismo: diagnóstico. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2011.
- [9] Diehl LA. Tireoide: Visão Geral. In Portal Endocrino. Disponível em: http://www.portalendocrino.com.br/tireoide_visaogeral.shtml. Acesso em: 21, jul, 2015.
- [10] Levotiroxina sódica. Responsável técnico Alexandre Brasil Amaral dos Santos. Rio de Janeiro: MERCK S.A. 2013.
- [11] MINISTÉRIO DA SAÚDE. Primeiras Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Rio de Janeiro: Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS. 2009.
- [12] Tachman ML, Guthrie GP, Jr. Hypothyroidism: diversity of presentation. Endocr Rev. 1984; 5:456-65.
- [13] Branta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC, Bravo PP, et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013; 57-4.
- [14] Nogueira CR, Kimura ET, Carvalho GA, Sgarbi JA, Ward LS, Maciel LMZ, et al. Hipotireoidismo: tratamento. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2011.

PERSPECTIVA DA JUDICIALIZAÇÃO NA GESTÃO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA DO SUS

PERSPECTIVE OF JUDICIALIZATION IN MANAGEMENT OF PHARMACEUTICAL ASSISTANCE ON SUS

REJANE BASTOS DE MELO **ESPADAS**¹, JOCIANE DA ROSA MARQUES **AMARAL**², MARILIA DANIELLA MACHADO ARAÚJO **CAVALCANTE**³, EMERSON **CARRARO**⁴, DANIELA VIGANÓ **ZANOTI**⁵, CRISTIANO ALVARIZA **AMARAL**⁶

1. Farmacêutica-Bioquímica. Graduada pela Universidade Estadual de Londrina - UEL; 2. Enfermeira. Mestranda em Desenvolvimento Comunitário pela UNICENTRO. Docente do Departamento de Enfermagem da UNICENTRO; 3. Enfermeira. Doutoranda em Enfermagem pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Mestre em Enfermagem pela UFPR. Docente do Departamento de Enfermagem da UNICENTRO; 4. Doutor em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo. Docente/Orientador do Programa de Pós-Graduação Interdisciplinar em Desenvolvimento Comunitário/ UNICENTRO; 5. Enfermeira. Doutora em Ciências, área de concentração Psicologia e Psiquiatria Médica pela Universidade Federal de São Paulo. Docente do Departamento de Enfermagem da UNICENTRO; 6. Médico pela Universidad Abierta Interamericana – (UAI). Buenos Aires, Argentina. Membro da Academia Brasileira de Dermatologia (ABD) e membro do Colégio Ibero- Latino- Americano de Dermatologia. (CILAD).

* Rua Presidente Zacarias de Góes, 1953 – Santa Cruz, Guarapuava, Paraná, Brasil. CEP: 85015-430 jocienf@hotmail.com

Recebido em 15/07/2015. Aceito para publicação em 18/10/2015

RESUMO

O presente estudo versa sobre o acesso a medicamentos por intermédio do Poder Judiciário, fenômeno chamado de judicialização da saúde. A escolha desse tema justifica-se pelo impacto provocado, pelas ações judiciais, à gestão do Sistema Único de Saúde. Objetivou-se mapear as produções científicas que analisaram os diversos aspectos da judicialização da Política Nacional de Assistência Farmacêutica. A coleta de dados ocorreu em agosto de 2014, nas bases de dados que integram a Biblioteca Virtual em Saúde, a partir da relação entre os descritores “assistência farmacêutica”, “direito à saúde” e “política nacional de medicamentos”. Foram selecionadas 14 publicações na íntegra, referentes ao período entre 2007 e 2013. Os resultados encontrados demonstraram a abrangência e importância do tema. Os aspectos mais relevantes levaram à compreensão dos fatores que influenciam a busca pela via judicial como mecanismo de acesso ao fornecimento de medicamentos, a identificação do perfil dos medicamentos demandados e das consequências deste fenômeno dentro da gestão pública.

PALAVRAS-CHAVE: Judicialização, assistência farmacêutica, direito à Saúde, medicamentos.

ABSTRACT

This study deals with the access to drugs through the judiciary, a phenomenon called legalization of health. The choice of this theme is justified by the impact caused by the lawsuits, the management of the National Health System. The objective was to map the scientific productions that looked at various aspects of legalization of the National Pharmaceutical Assistance Poli-

cy. Data collection took place in August 2014 in the databases that are part of the Virtual Health Library, from the relationship between the keywords "pharmaceutical care", "right to health" and "national drug policy". We selected 14 publications in full, for the period between 2007 and 2013. The results demonstrated the breadth and importance of the topic. The most important aspects led to understanding the factors that influence the search through the courts as a means of access to the supply of medicines, the identification of the profile of the medications they needed and the consequences of this phenomenon within the public administration.

KEYWORDS: Legalization, pharmaceutical care, right to Health, drugs.

1. INTRODUÇÃO

A saúde é definida pela Organização Mundial da Saúde, “como um completo estado de bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade”¹. Dessa visão mais ampla do conceito de saúde decorre o papel do Estado em suprir as diferentes necessidades dos indivíduos, de modo a garantir a promoção, proteção ou recuperação da saúde, em todos os seus níveis, a todos os habitantes do território nacional.

Entre as necessidades de saúde mais demandadas no cenário brasileiro, encontra-se o acesso gratuito a tratamentos medicamentosos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A criação do SUS teve seu arcabouço legal embasado pela Constituição Federal de 1988, a qual estabelecia, entre os direitos sociais, o direito à sa-

úde, norteado pelos princípios da universalidade, integralidade e equidade. Dessa forma o direito à assistência farmacêutica estava previsto, mas ainda não regulamentado. Somente após dez anos de concepção do SUS deu-se a regulamentação desse direito, com a publicação da Política Nacional de Medicamentos (PNM) pela Portaria 3.916/98².

O estudo da gestão de medicamentos requer o entendimento quanto ao conceito de Assistência Farmacêutica, onde compreende um conjunto de atividades que englobam o medicamento e que devem ser realizadas de forma sistêmica, ou seja, articuladas e sincronizadas, tendo, como beneficiário maior, o paciente. Necessitando de uma organização de trabalho que aumente a sua complexidade, de acordo com o nível de aperfeiçoamento das atividades e da qualidade impressa nos serviços realizados por trata-se de um resultado da combinação de estrutura, pessoas e tecnologias para o bom desenvolvimento dos serviços em um determinado contexto social³.

A evolução do conceito de assistência farmacêutica no SUS consolidou-se com a publicação, em 2004, da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), que definiu como eixos estratégicos de destaque, o acesso, a equidade e a promoção do uso racional de medicamentos, reafirmando a importância dos medicamentos essenciais⁵.

A Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) é um instrumento racionalizador das ações de assistência farmacêutica nos três níveis de complexidade, destinado a orientar as ações de planejamento e seleção de medicamentos, e guiando a organização da assistência farmacêutica em todos os níveis de atenção⁶.

Os medicamentos essenciais são aqueles que satisfazem as necessidades prioritárias de cuidado de saúde da população. No que tange a seleção de medicamentos, o conceito de essencialidade busca a racionalidade de alocação de recursos limitados, uma vez que é impossível incluir todos os medicamentos destinados a tratar 100% das necessidades de saúde de uma população⁶.

Dessa forma, os medicamentos selecionados encontram-se ordenados em listas oficiais de fornecimento definidas, financiadas e disponibilizadas através dos entes co-responsáveis pela execução dos princípios e diretrizes da PNAF.

Portanto, no campo da Assistência Farmacêutica, as ações do SUS foram divididas em três componentes: Componente Básico; Componente Estratégico e Componente Especializado. O escopo do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) é a organização do sistema, objetivando a integralidade do tratamento medicamentoso, na forma de linhas de cuidado para os agravos elencados nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, criados a partir da demanda da ampliação de cobertura de medi-

camentos padronizados para as doenças já tratadas ou para ampliar a gama de doenças a serem contempladas. Por sua vez o Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) oferta medicamentos para o tratamento dos principais problemas de saúde da população, em relação a sua demanda epidemiológica. Já o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica objetiva disponibilizar medicamentos para o atendimento de programas de saúde coordenados nacionalmente pelo Ministério da Saúde, para o tratamento de doenças de caráter transmissível e/ou de alto impacto na saúde da população⁷.

Acerca da gestão solidária dos três componentes da Assistência Farmacêutica do SUS, a PNM, definiu a competência de cada esfera de governo delegando, a cada uma dessas esferas, uma série de responsabilidades gerenciais pactuadas nas Comissões Intergestoras do SUS. À luz das políticas públicas vigentes na área de medicamentos e do gerenciamento dos recursos limitados para aquisição dos mesmos, surge a problemática da judicialização do direito à saúde, haja vista que “o direito à assistência farmacêutica, como parte integrante do direito social à saúde, também é instituído no ordenamento jurídico como um direito social”⁷.

O Estado não deve mostrar-se omissos frente a um problema de saúde, sob pena de incidir em um grave comportamento institucional onde pode ser demandado judicialmente para garantir a assistência terapêutica integral, assim como a farmacêutica. Ao se qualificar como um direito social que assiste a todas as pessoas, o direito à saúde representa consequência indissociável do direito à vida do cidadão. Em decorrência disso, no Brasil pós-1988, com o fornecimento de medicamentos por meio de ações judiciais, fenômeno também conhecido como “judicialização da saúde”, houve um crescimento que obrigou os gestores públicos a buscar o difícil equilíbrio entre demandas individuais e coletivas⁸.

A formulação e a implantação da política de Assistência Farmacêutica dependem do processo de gestão, o qual deverá contar com uma gerência efetiva. Frente ao impasse que compõe a integração da crescente demanda judicial à gestão da Política Nacional de Medicamentos, justifica-se o interesse em compreender melhor a busca dos cidadãos pela efetivação dos seus direitos mediante a intervenção do Poder Judiciário, e em discutir os desafios, conseqüentemente, postos aos gestores públicos, que se vêem na busca de soluções, uma vez que a realidade é complexa e os agravantes relacionados surgem de contextos diferenciados³.

O objeto deste estudo foram as produções científicas sobre o fenômeno da judicialização em âmbito nacional. Partindo deste princípio, surge a importância de saber quais as perspectivas da judicialização sobre a gestão da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde

Em virtude disso, objetivou-se mapear as produções

científicas que analisaram os diversos aspectos da judicialização da Política Nacional de Assistência Farmacêutica.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo exploratório com a utilização do método de revisão integrativa, pois este “[...] tem a finalidade de reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um delimitado tema ou questão, de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado”⁹.

A execução do estudo foi dividida nas seguintes etapas: a seleção de meios de publicação de periódicos que viessem de encontro à temática pretendida; a escolha de palavras chaves estreitamente relacionadas com o tema estudado; a escolha do período de publicação das produções científicas; a seleção do idioma e do tipo de documentos a serem utilizados; a leitura prévia e seleção dos documentos; a leitura criteriosa e crítica dos textos; a transcrição dos dados que respondem à pergunta norteadora; e enfim a análise e discussão destes dados.

Como fonte de busca das publicações científicas, foi escolhida a base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, e a obtenção dos dados foi realizada no mês de agosto de 2014, a partir da relação entre os descritores “assistência farmacêutica”, “direito à saúde” e “política nacional de medicamentos”. O intervalo temporal não foi predeterminado com o intuito de observar toda a trajetória de veiculação de estudos sobre essa temática. Foram considerados os trabalhos divulgados na íntegra e no idioma português, sendo que nesse período e formato, foram encontrados um total de 104 produções. A leitura dos títulos e resumos refinou a seleção para o número de 27 publicações, onde após análise apurada resultou em uma amostra contendo 14 trabalhos publicados entre os anos de 2007 e 2013. O critério de inclusão delimitado para a escolha dos trabalhos foi a concordância de seus resultados com a questão norteadora da pesquisa.

Com fins de organizar e auxiliar a análise dos dados foi elaborado um quadro com a síntese dessas publicações, contendo as informações mais relevantes, tais como: tipo do documento, título da obra, ano de publicação, autoria, objetivos, metodologia empregada e resultados obtidos através do estudo.

Tabela 1. Síntese das produções científicas analisadas.

TÍTULO/ANO	AUTORES	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Médicos, advogados e indústria farmacêutica na judicialização da saúde em Minas Gerais, Brasil /2012	Campos Neto, Orozimbo Henriques; Acurcio, Francisco de Assis; Machado, Marina Amaral de Ávila; Ferré, Felipe; Barbosa,	Descrever as relações entre médico prescriptor, advogado e indústria farmacêutica em ações judiciais contra o Estado.	Estudo descritivo retrospectivo com base nas informações dos processos judiciais com demandas por medicamentos contra o Estado de Minas Gerais movidos entre outubro de 1999 e outubro de 2009.	Foram analisadas 2.412 ações judiciais. Houve predomínio de representação por advogados particulares e atendimento por médicos do setor privado.

	Fernanda Loureiro Vasconcelos; Cherchiglia, Mariângela Leal; Andrade, Eli Iola Gurgel			
Aspectos jurídicos e sanitários condicionantes para o uso da via judicial no acesso aos medicamentos no Brasil /2012	Pandolfo, Mércia; Delduque, Maria Célia; Amaral, Rita Goreti.	Refletir sobre as ações judiciais que demandaram por medicamentos, descrevendo e discutindo os aspectos legais e sanitários que dão suporte a essas demandas.	Revisão bibliográfica em fontes de dados do tipo primárias, secundárias e em sítios genéricos de busca.	As demandas judiciais têm sido deferidas sem considerar as políticas públicas de saúde. Tais demandas podem ser reflexo da dificuldade de acesso aos serviços de saúde e desatualização das ações assistenciais.
Análise técnica para a tomada de decisão do fornecimento de medicamentos pela via judicial /2011	Macedo, Eloisa Israel de; Lopes, Luciane Cruz; Barbeirão-Filho, Silvio.	Analisar a solicitação judicial de medicamentos previstos nos componentes da assistência farmacêutica do SUS.	Foram analisados 81 processos judiciais para fornecimento de medicamentos no Estado de São Paulo, entre 2005 e 2009.	Dos medicamentos solicitados, 14,3% deveriam estar disponíveis na atenção básica do Sistema Único de Saúde, 19,5% no CEAF e 66,2% não pertenciam a nenhuma lista oficial.
Racionalidade terapêutica: elementos médico-sanitários nas demandas judiciais de medicamentos/2011	Sant'Ana, João Maurício Brambati; Pepe, Vera Lúcia Edais; Figueiredo, Tatiana Araújo; Osório-de-Castro, Claudia Garcia Serpa; Ventura, Miriam.	Caracterizar os principais elementos processuais, médico-científicos e sanitários que respaldam as decisões das demandas judiciais individuais por medicamentos essenciais.	Estudo descritivo retrospectivo com base em 27 ações julgadas em 2ª instância no Estado do Rio de Janeiro em 2006.	Todas as ações incluíram prescrição e atestado médicos. As prescrições estavam em desacordo com a legislação. Não houve perícia médica em nenhuma das ações e em 7,4% constavam exames complementares. Apesar da escassa informação médica contida nos autos, todos os pedidos foram deferidos.
Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil / 2011	Machado, Marina Amaral de Ávila; Acurcio, Francisco de Assis; Brandão, Cristina; Mariana Ruas; Faleiros, Daniel Resende; Guerra Júnior, Augusto Afonso; Cherchiglia, Mariângela Leal; Andrade, Eli Iola Gurgel.	Analisar o perfil dos requerentes e dos medicamentos pleiteados em ações judiciais.	Estudo descritivo sobre 827 processos judiciais de 2005 a 2006 no Estado de Minas Gerais. Avaliaram-se os tipos de atendimento no sistema de saúde e a representação dos autores junto ao Poder Judiciário.	Mais de 70% dos autores foram atendidos no sistema privado de saúde e 60,3% foram representados por advogados particulares. 5% dos medicamentos pleiteados não eram registrados na ANVISA, 19,6% estavam presentes na Rename. Dentro os medicamentos não disponíveis no sistema público, 79,0% apresentavam alternativa terapêutica nos programas dos SUS.
Que direito? Trajetórias e percepções dos usuários no processo de acesso a medicamentos por mandados judiciais em Santa Catarina/2010	Leite, Silvana Nair; Mafra, Ana Cristina.	Analisar as motivações e percepções usuárias de Itajaí (SC) que recebem medicamentos via mandados judiciais.	Entrevistas semiestruturadas com os solicitantes de medicamentos de Itajaí no ano de 2006.	Nenhum entrevistado sabia que poderia cobrar o medicamento do estado antes de ser avisado pelo médico (39%), Secretaria de Saúde (22%), advogado (11%), amigos ou associações (28%).

A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica /2010	Pepe, Vera Lúcia Edais; Figueiredo, Tatiana de Aragão; Simas, Luciana; Osorio-de-Castro, Claudia Garcia Serpa; Ventura, Miriam.	Compreensão da relação do uso da via judicial com a gestão da Assistência Farmacêutica no SUS.	Revisão narrativa e análise de pesquisas em estados e municípios.	A prescrição médica é o principal respaldo para a decisão do juiz; a origem da prescrição não é homogênea nos estudos; prescrições de medicamentos sem registro no país variaram de 1,4 a 9,6% das ações; entre os medicamentos demandados ora houve o predomínio de não pertencentes às listas oficiais, ora daqueles integrantes dessas listas.	tivas na garantia do direito de acesso a medicamentos em Florianópolis-SC / 2009	Silva, Patrícia da; Nascimento Júnior, José Miguel do; Cordeiro, Benedito Carlos; Veber, Ana Paula.	individuais, de 2003 a 2006, no município de Florianópolis.	mentos solicitados, valores empregados e características dos solicitantes.	judicial foi a dos que atuam no Sistema Nervoso. Os medicamentos estavam prescritos, em sua maioria, pelo nome comercial e 32% constavam de programas do SUS
Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade /2009	Chieffi, Ana Luiza; Barata, Rita Barradas	Analisar ações judiciais contra Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.	Estudo descritivo das ações judiciais entre 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2006, movidas por pacientes residentes na cidade de São Paulo.	A maioria foram advogados particulares; 47% dos pacientes possuíam receitas através serviços privados; e 73% dos pacientes residiam nas três áreas mais ricas da cidade de São Paulo	Análise dos medicamentos fornecidos por mandado judicial na Comarca do Rio de Janeiro: a aplicação de evidências científicas no processo de tomada de decisão / 2010	Figueiredo, Tatiana Aragão.	Analisar os medicamentos presentes nas demandas judiciais contra o Estado do Rio de Janeiro, no período de julho de 2007 a junho de 2008.	Estudo transversal descritivo retrospectivo.	62,9% não informavam a origem da prescrição Para os pacientes que possuíam este dado, a maior parte (90,5%) era originária do SUS,
Garantia do direito social à assistência farmacêutica no Estado de São Paulo /2007	Marques, Sílvia Badim; Dallari, Sueli Gandolfi.	Analisar qual a relação do sistema jurídico e político na garantia do direito social à assistência farmacêutica.	Análise dos processos judiciais de fornecimento de medicamentos pelo Estado de São Paulo, de 1997 a 2004.	O Estado foi condenado em 96,4% dos casos. 9,6% requeriam medicamento sem registro no país. 100% de autores individuais; 93,5% dos casos foram concedidos em caráter de urgência, por meio de liminar.	A Judicialização da Assistência Farmacêutica: o caso Pernambuco em 2009 e 2010 / 2012	Marçal, Khelle Karolína de Souza.	Analisar o fenômeno da judicialização da Política de Assistência Farmacêutica de Pernambuco nos anos de 2009 e 2010.	Estudo de caso descritivo e exploratório com abordagem qualitativa e quantitativa, com realização de entrevistas semi-estruturadas e análise de processos contra o Estado de Pernambuco no período de 01 de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2010.	O principal representante jurídico (44,7%) foi a defensoria pública. No geral, 78,9% dos medicamentos reivindicados não pertenciam às listas de financiamento do SUS, enquanto 8,4% faziam parte do componente básico e 5,4% eram produtos sem registro.
Essencialidade e assistência farmacêutica: considerações sobre o acesso a medicamentos mediante ações judiciais no Brasil / 2011	Sant'Ana, João Maurício Brambati; Pepe, Vera Lúcia Edais; Osorio-de-Castro, Claudia Garcia Serpa; Ventura, Miriam	Discutir o fenômeno da judicialização tendo em vista as políticas públicas, os conceitos de medicamentos essenciais e a alocação de recursos escassos.	Estudo bibliográfico e análise das normas legais que tratam da assistência farmacêutica no Brasil	O gasto do Ministério da Saúde brasileiro com a aquisição de medicamentos aumentou 123,9% de 2002 a 2006. Existe grande diversidade quanto ao objeto das ações, incluindo medicamentos presentes em listas oficiais; medicamentos não incorporados pelo SUS; medicamentos sem registro sanitário no País, ou que não possuem registro sanitário para a indicação requerida pelo cidadão (off label).					
Análise da demanda de medicamentos para uso off label por meio de ações judiciais na Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais /2013	Ramos, Karina Alves; Ferreira, Anísia da Soledade Dias.	Investigar a ocorrência de pedido judicial de medicamentos com indicações não aprovadas pela ANVISA (off label), contra o Estado de Minas Gerais no ano de 2010.	Estudo transversal, exploratório, com coleta retrospectiva de dados primários.	Identificadas 212 solicitações de medicamentos para uso off label. 46% dos medicamentos não estavam incluídos em programas do SUS. 78,30% foram obtidos por meio de antecipação de tutela ou de liminar.					
Ações judiciais e demandas administrativas	Leite, Silvana Nair; Pereira, Sônia Maria Polidório;	Analisar as solicitações de medicamentos por usuários	Foram analisadas 2.426 ações judiciais considerando os tipos de medica-	A classe de medicamentos mais solicitada, via mandado					

Fonte: Os autores.

3. DISCUSSÃO

Para evidenciar os aspectos mais importantes, os dados observados foram agrupados nas seguintes categorias analíticas: do direito à assistência farmacêutica e os atores envolvidos; dos fatores que influenciam a judicialização; do perfil das demandas; e dos efeitos sobre a gestão pública.

Do Direito à Assistência Farmacêutica e os Atores Envolvidos

A reivindicação judicial de medicamentos colabora com a efetivação do direito à saúde, garantindo a integralidade da assistência, por obrigar os gestores da saúde a ampliar e adequar as políticas à demanda social, melhorando o acesso e a qualidade da Assistência Farmacêutica¹⁰.

Assim, os impetrantes de mandados judiciais não têm a consciência de que este é seu direito de cidadão, sendo a percepção dos usuários de que um “favor” de uma outra pessoa – médico, advogado, político, etc. – foi o motivo da concessão do medicamento. A análise das autoras considera que o recebimento do benefício pela via judicial não está promovendo a conscientização deste direito pelos usuários “pois a forma de condução dos processos e as relações que se constroem nas trajetórias não são em-

poderantes; reforçam as relações de dependência e a percepção de impotência do usuário frente ao poder público, econômico e social¹⁰.

No debate do direito à saúde, chama à atenção a agilidade do Poder Judiciário, sendo as questões de saúde tratadas com prioridade devido ao risco de morte ou ao sofrimento das pessoas. Para ilustrar este ponto, dados de pesquisas apontam ampla utilização da tutela antecipada, um tipo de decisão judicial que garante o atendimento do pedido antes do julgamento do mérito da ação e que deveria ser usado excepcionalmente^{7,11,12}.

A atuação dos juízes, quando obriga o executivo a dispensar os medicamentos já garantidos no SUS, é legítima uma vez que decorre da ausência da prestação estatal do direito à assistência terapêutica. Contudo, a obrigatoriedade do SUS em fornecer, através de ações judiciais, o que não está contemplado em suas listas de financiamento gera polêmica, haja vista que é atribuição do poder executivo a escolha do que será fornecido, e estaria a atuação judicial ferindo o princípio da separação dos poderes¹¹. Mas sob a ótica do judiciário, o que está sendo considerado é tão somente o caráter do direito, e não a avaliação do que deve ou não ser fornecido ao paciente, uma vez que esta decisão compete ao médico no momento em que prescreve. Na interpretação dos juízes, a esfera judicial não deve interferir na relação soberana entre médico e paciente¹².

Ainda sobre a relação médico-paciente, é importante destacar o papel do médico prescritor enquanto informante sobre a via judicial como garantia do fornecimento de medicamentos. De forma geral, isto reflete o comprometimento dos profissionais para com a garantia do acesso à atenção integral e com o desenvolvimento da conscientização popular sobre o direito universal à saúde. Todavia, também é importante perceber que, neste caso, os interesses do cidadão permeiam a relação da indústria farmacêutica com os médicos¹².

Teorias sustentam que a indústria farmacêutica se utiliza da propaganda médica como forma de pressionar a incorporação de seus produtos nas listas oficiais de fornecimento de medicamentos^{10,13}. Tais interesses escusos são denunciados na literatura. Estudo realizado no Estado de Minas Gerais destacou a existência da relação entre médicos e advogados nos pedidos judiciais de medicamentos, onde 2.412 ações judiciais foram analisadas, tendo em vista que nesse estudo pequeno número de advogados e médicos estava associado a grande número de processos¹⁴.

Um medicamento incluído numa lista de financiamento do SUS significa um mercado cativo para a indústria farmacêutica, num país em que população, em sua maioria, não tem recursos financeiros para arcar com os custos do tratamento. Quando o comprador passa a ser o governo, esse mercado se amplia, possibilitando a introdução de inovações^{7,11}.

Diante dos achados da literatura apontam o acolhimento quase absoluto dos pedidos, sendo que a prescrição médica vem sendo utilizada como única evidência médico-científica levada em consideração durante a tomada de decisão pelos magistrados¹². Sobre a falta de preocupação com o aspecto da racionalidade do uso dos medicamentos judicialmente demandados, concluiu-se que a efetivação do direito à assistência farmacêutica é confundida com a oferta de qualquer um dos milhares de medicamentos disponíveis no mercado, desde que prescrito por profissional habilitado¹⁵.

Para estabelecer o equilíbrio entre a saúde e o direito é necessário o entendimento dos juízes sobre a necessidade de avaliar se as alternativas terapêuticas, oferecidas pelo SUS, podem atender as necessidades do demandante, e ainda se a prescrição médica é respaldada por evidências científicas.

A análise para tomada de decisão nas ações movidas com o propósito de acessar medicamentos gratuitamente deveria estar amparada pelo pleno conhecimento das políticas públicas de saúde; das listas de medicamentos com fornecimento público estabelecido e das indicações clínicas¹⁶.

É sabido que diversos fatores influenciam a judicialização da Assistência Farmacêutica estão intrinsecamente relacionados. Assim, optou-se por destacar os principais deles, com o intuito construir um panorama geral da atual situação.

Custo dos medicamentos

A interferência do custo dos medicamentos foi mencionada, por alguns pacientes, como justificativa para a adoção de ações judiciais como mecanismo de acesso a medicamentos dentro do Sistema Único de Saúde¹⁰.

Por outro lado, percebeu-se que pessoas com menor poder aquisitivo não acessam com grande frequência a via judicial para receber medicamentos^{7,13}.

Na análise das publicações científicas, observou-se que em diferentes locais do país houve o predomínio de representação judicial por advogados particulares^{2,7,13,17}. Esses resultados demonstram que os pacientes que recorrem ao Poder Judiciário podem ter melhores condições socioeconômicas, considerando que podem arcar com as despesas processuais e podendo assim ter maior conhecimento de seus direitos¹⁷.

De acordo com pesquisa realizada na cidade de São Paulo, 73% dos casos de ações judiciais analisadas envolveu pacientes residentes nas três áreas mais ricas da capital paulista². Há portando que se discutir a quebra do princípio da equidade que norteia o SUS, na hipótese da população com maior poder aquisitivo ser a parcela que mais está se beneficiando do resultado das ações judiciais. Aos diversos atores envolvidos na disponibilização judicial de medicamentos, deve-se alertar sobre os riscos desta prática aprofundar, ou mesmo produzir, iniquidades

sociais e no próprio sistema público de saúde¹⁵.

Falhas de Gestão

É latente que a solicitação judicial para medicamentos pertencentes às listas oficiais de fornecimento encontra-se ligada a falhas de gestão das instâncias gestoras da Assistência Farmacêutica do SUS. A falta de medicamentos é um problema recorrente nas unidades de saúde⁷. A disponibilidade média percentual de um conjunto dos principais medicamentos em unidades de saúde pública do Brasil varia de 46,9% a 75%, e o tempo médio de desabastecimento nas unidades de saúde é de 84 dias¹³.

Problemas na seleção, programação, aquisição, controle de estoque e dispensação por trabalhadores sem qualificação legitimam a via judicial como mecanismo de acesso aos direitos previstos na Constituição, o que afirma que a sociedade, quando não acolhida pelo Estado, deposita sua confiança no judiciário^{11,16}.

A respeito de serviços de saúde, os obstáculos criados pela gestão ineficiente são a dificuldade de acesso, o desconhecimento por parte dos médicos e dos medicamentos elencados nos programas públicos de disponibilização de medicamentos¹⁶.

Forma de Organização da Assistência Farmacêutica e a Lentidão na Incorporação de Novas Tecnologias

A forma de organização da Assistência Farmacêutica é segmentada em blocos e envolve burocratização e dispensação centralizada, no caso de determinados medicamentos. Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs) são construídos com base nas evidências científicas, com o objetivo de nortear uma assistência médica e farmacêutica efetiva e de qualidade¹¹.

Contudo, os PCDTs apresentam “restrições” que configuram critérios de exclusão de pacientes, um exemplo são as prescrições não concordantes com o diagnóstico e indicação terapêutica dos PCDTs. Tais restrições aliadas à quantidade limitada dos medicamentos fornecidos, contribuem para o aumento da demanda judicial¹⁶. O limite da essencialidade, que rege a inclusão de novos medicamentos na lista ofertada pelo SUS, também contribui para a utilização da via judicial como ferramenta de acesso a medicamentos não padronizados. Neste contexto, a demora na incorporação de novas tecnologias acarreta a vigência de Protocolos Clínicos desatualizados e a existência de lacunas assistenciais tratadas à luz do judiciário¹³.

Do Perfil das Demandas

A maioria das ações judiciais requerendo o fornecimento de medicamentos foi impetrada por autores individuais, o que parece não corresponder às necessidades coletivas na forma com que as demandas pleiteadas na justiça são fruto de necessidades individuais^{7,17}.

Quanto à natureza dos serviços de saúde vinculados às prescrições, constataram-se duas vertentes. Na primeira delas houve o predomínio de prescrições originárias do SUS. Grande percentual de pacientes oriundos de Hospitais Universitários foi encontrado por Figueiredo (43,8%), fato que pode sugerir que tais instituições pesquisam e testam tecnologias de ponta, pressionando a incorporação de novas tecnologias pelo SUS^{2,11,18}.

O predomínio de prescrições originadas no SUS pode indicar falha das políticas públicas de medicamentos, seja pela não-garantia do acesso aos medicamentos, seja pela não adesão dos profissionais da rede pública às listas oficiais. Tal fato pode ser ainda um indicativo de atraso na incorporação de novos medicamentos às listas oficiais. Em oposto às evidências encontradas, na segunda vertente, a origem de prescrições em serviços privados foi predominante^{14,17}.

Acompanhando a tendência heterogênea observada em diferentes locais do país, verificou-se que quanto aos condutores das ações, algumas pesquisas apontaram o predomínio da defensoria pública^{6,11}, enquanto que outros estudos revelaram a maioria de representações feitas por advogados privados^{2,7,14,17}.

Importante ressaltar que, da mesma forma, divergências foram observadas no tipo de medicamentos demandados. Em alguns estudos prevaleceu o pedido de medicamentos pertencentes às listas oficiais de fornecimento do SUS⁶.

De encontro com tais estudos, os resultados obtidos comprovaram a predominância de solicitações de medicamentos não padronizados pelo SUS^{2,11,16,17,18}. Neste sentido uma pesquisa do Estado de Minas Gerais deu conta de que entre os medicamentos não disponíveis em programas do SUS, aproximadamente 80% possuíam alternativa terapêutica na rede pública¹⁷.

Além disso, ao verificar o tipo de medicamento demandado, constatou-se a incidência de solicitações de medicamentos sem registro perante a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em desacordo com a legislação sanitária^{2,6,7,11,17}. O emprego de medicamentos não registrados no país pode colocar em risco os pacientes, uma vez que não foram conduzidos em território nacional, ensaios a fim de confirmar a segurança dos mesmos. De acordo com alguns autores, os preceitos do uso racional de medicamentos, o indeferimento de pleito sem evidência tecno-científica traria mais benefício para o paciente do que o uso do mesmo¹⁶.

Dos Efeitos sobre a Gestão Pública

A política para assistência farmacêutica possui limites orçamentários a serem considerados na discussão do pleito judicial relacionado a medicamentos. Frente à escassez natural dos recursos públicos, é imperativo ao gestor público, em certos momentos, fazer escolhas. Ao atender o caráter emergencial das liminares concedidas a

favor dos cidadãos, o gestor é compelido a realizar o desvio substancial de recursos para o cumprimento das liminares judiciais, em detrimento de outras ações e serviços de saúde que o Estado disponibiliza ou planeja implantar⁷.

Ao desconsiderar os recursos disponíveis a judicialização fere os princípios da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, causando, ainda, a desarticulação das ações do Ciclo da Assistência Farmacêutica, pois suprime a etapa de Seleção, distorce a forma de alocação de recursos durante a Programação e pode favorecer a compra com preços abusivos na fase de Aquisição⁷.

Os processos de compra de bens e serviços no setor público – em suas três esferas de governo – são disciplinados atualmente pela Lei Federal no 8.666, de 21 de junho de 1993. As compras podem ser feitas por meio de licitação, dispensa de licitação ou inexistência de licitação. Dentro das situações que preenchem os critérios para dispensa de licitação, segunda a referida lei, estão “... os casos de emergência ou de calamidade pública, quando caracterizada urgência de atendimento de condição que possa ocasionar prejuízo ou comprometer a segurança de pessoas...”⁷. A aquisição de medicamentos oriundos das ações judiciais tem sido categorizada como emergência e assim podem ser comprados por meio de dispensa de licitação. Tal fato aumenta a possibilidade de fraudes, pois permite a compra a preços elevados no mercado varejista⁸.

A atualização das listas de medicamentos e dos protocolos de tratamento e a expansão concreta da cobertura por meio da criação, no sistema de saúde, de espaços dedicados à consideração técnica dos casos não previstos nas listas e protocolos é importante, uma vez que o principal desafio tem sido lidar com as exceções¹⁵.

Portanto, é o de elaborar uma política pública que possa garantir aos cidadãos o direito de acesso à assistência farmacêutica de forma integral, universal, segura e equânime, com base nos recursos disponíveis e nas principais necessidades de saúde da população⁷.

4. CONCLUSÃO

A importância que o fenômeno da crescente judicialização do acesso a medicamentos vem assumindo perante os atores do SUS, reflete-se na elaboração de pesquisas, estimuladas pela preocupação com a influência das ações judiciais sobre a gestão pública. É legítima a defesa do direito do paciente que busca a integralidade do cuidado através da disponibilização gratuita de medicamentos, mas a judicialização excessiva pode ser um obstáculo para a consolidação da Política Nacional de Assistência Farmacêutica.

Esta é uma temática recente e discutida por diversos autores, porém os estudos realizados até o momento apresentam análises locais, em âmbito estadual ou muni-

cipal. Disso decorre a observação de diferentes realidades, que refletem cenários impregnados por especificidades regionais, sem a possibilidade de traçar um panorama a nível nacional.

Através da revisão das produções científicas, o objetivo do estudo foi alcançado, pois permitiu a identificação e discussão dos tipos de demanda, bem como dos principais fatores citados como justificativa para a busca da via judicial na resolução de impasses sobre o fornecimento de medicamentos.

Apesar das disparidades observadas no tipo de medicamento solicitado, os estudos apontam grande percentual de concordância sobre os fatores que influenciaram a judicialização, em especial aqueles inerentes à má gestão da Assistência Farmacêutica contribuindo para o aumento das ações judiciais.

Um ponto em comum entre os estudos é a constatação de que as decisões dos juizes são, em sua maioria, embasadas nas prescrições médicas e em pouca ou nenhuma evidência científica. Se por um lado, a conduta médica de prescrever fármacos não contemplados na lista de medicamentos ofertados pelo SUS é motivada pela tentativa de garantir a melhora do paciente, por outro pode estar sendo usada para atender os interesses das indústrias farmacêuticas.

Uma dificuldade do estudo consistiu na falta de divulgação de estatísticas oficiais em âmbito nacional, sobre o número de ações atendidas e os valores gastos com a aquisição dos medicamentos fornecidos.

O que se pôde concluir desse estudo foi a existência de grande heterogeneidade entre as diferentes regiões do país e a necessidade da sistematização das informações, possibilitando a construção de indicadores que facilitem a discussão do problema.

A gestão comprometida com as necessidades da população deve considerar os direitos do cidadão, mas ao mesmo tempo não pode gerar iniquidades decorrentes do atendimento de alguns em detrimento das necessidades coletivas. Frente aos resultados da literatura, fica claro que se trata de uma questão complexa, que exige esforço dos gestores do Poder Executivo e dos representantes do Poder Judiciário no sentido de construir uma agenda única que discuta e proponha evoluções da política pública de Assistência Farmacêutica.

REFERÊNCIAS

- [1]. Lunardi VL. Problematizando conceitos de saúde, a partir do tema da governabilidade dos sujeitos. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. Porto Alegre. 1999; 20(1):26-40. Disponível em: <<http://seer.ufrgs.br/index.php/RevistaGauchadeEnfermagem/article/view/4219/2229>>. Acesso em: 28 ago. 2014.
- [2]. Chieffi AL, Barata RB. Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade. *Cad Saude Publica*. 2009; 25(8):1839-49. Disponível em: <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&

- pid=S0102-311X2009000800020>. Acesso em: 28 ago. 2014.
- [3]. Marin N, Luiza VL, Osório-De-Castro GGS, Machado-Dos-Santos S. Assistência farmacêutica para gerentes municipais. Rio de Janeiro: OPAS/OMS. 2003. Disponível em: <<http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/assistenciafarmaceutica/afgm.pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2014.
- [4]. Oliveira MA, Bermudez JAZ, Osório-De-Castro CGS. Assistência Farmacêutica e Acesso a Medicamentos. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz. 2007; 110.
- [5]. Brasil. Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde. Resolução 338, de 6 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2004; 7.
- [6]. Sant'ana JMB, Pepe, Edais VL, Figueiredo TA, Osório-De-Castro CGS, Ventura M. Racionalidade terapêutica: elementos médico-sanitários nas demandas judiciais de medicamentos. Rev Saude Publica. 2011; 45(4):714-21. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102011000400011>. Acesso em: 28 ago. 2014.
- [7]. Marques SB, Dallari SG. Garantia do direito social à assistência farmacêutica no Estado de São Paulo. Rev Saúde Pública. 2007; 41(1):101-7. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000100014>. Acesso em: 28 ago. 2014.
- [8]. Ramos KA, Ferreira ASD. Análise da demanda de medicamentos para uso *off label* por meio de ações judiciais na Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais Rev Direito Sanit. 2003; 14(1):98-121. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rdisan/article/view/56626/59643>>. Acesso em: 28 ago. 2014.
- [9]. Mendes K Dal S, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto contexto - enferm. [online]. 2008; 17(4). Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=en&nrm=iso>>. Acesso em: 28 ago. 2014.
- [10]. Leite SN, Mafra AC. Que direito? Trajetórias e percepções dos usuários no processo de acesso a medicamentos por mandados judiciais em Santa Catarina. Ciência & Saúde Coletiva; 2010; 15(supl.1):1665-72. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000700078>. Acesso em: 28 ago. 2014.
- [11]. Marçal KKS. A Judicialização da Assistência Farmacêutica: o caso Pernambuco em 2009 e 2010. Recife, 2012. Disponível em: <<http://www.cpqam.fiocruz.br/bibpdf/2012marcal-kks.pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2014.
- [12]. Pepe VLE, Figueiredo TA, Simas L, Osório-De-Castro CGS, Ventura M. A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. Ciência & Saúde Coletiva. 2014; 15(5):2405-14. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000500015>. Acesso em: 28 ago. 2014.
- [13]. Pandolfo, Mércia; Delduque, Maria Célia; Amaral, Rita Goreti. Aspectos jurídicos e sanitários condicionantes para o uso da via judicial no acesso aos medicamentos no Brasil. Rev Salud Publica (Bogota). 2012; 14(2):340-9. Disponível em: <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642012000200014>. Acesso em: 28 ago. 2014.
- [14]. Campos Neto OH, Acurcio FA, Machado MAÁ, Ferré F, Barbosa FLV, Cherchiglia ML, Andrade EIG. Médicos, advogados e indústria farmacêutica na judicialização da saúde em Minas Gerais, Brasil. Rev Saúde Publica. 2012; 46(5):784-90. Disponível em: <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000500004>. Acesso em: 28 ago. 2014.
- [15]. Sant'ana JMB, Pepe VLE, Osório-De-Castro CGS, Ventura M. Essencialidade e assistência farmacêutica: considerações sobre o acesso a medicamentos mediante ações judiciais no Brasil. Rev Panam Salud Publica. 2011; 29(2):138-44. Disponível em: <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892011000200010>. Acesso em: 28 ago. 2014.
- [16]. Macedo EI, Lopes LC, Barberato Filho S. Análise técnica para a tomada de decisão do fornecimento de medicamentos pela via judicial. Rev Saúde Pública. 2011; 45(4):706-13. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102011000400010>. Acesso em: 28 ago. 2014.
- [17]. Machado MA De Á, Acurcio FA, Brandão CMR, Faleiros DR, Guerra J, Augusto A, Cherchiglia ML, Andrade EIG. Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil. Rev Saúde Pública. 2011; 45(3):590-8. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102011000300018>. Acesso em: 28 ago. 2014.
- [18]. Figueiredo TA. Análise dos medicamentos fornecidos por mandado judicial na Comarca do Rio de Janeiro: a aplicação de evidências científicas no processo de tomada de decisão. Rio de Janeiro; s.n.; 2010. Disponível em: <<http://bvssp.icict.fiocruz.br/pdf/25584.pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2014.

PRODUÇÕES CIENTÍFICAS RELACIONADAS À DOENÇAS RESPIRATÓRIAS NA INFÂNCIA

SCIENTIFIC PRODUCTIONS RELATED TO RESPIRATORY DISEASES IN CHILDHOOD

JOCIANE DA ROSA MARQUES AMARAL¹, MARILIA DANIELLA MACHADO ARAÚJO CAVALCANTE², EMERSON CARRARO³, KATIÚSCIA GABRIEL⁴, CRISTIANO ALVARIZA AMARAL⁵, ALINE ESTEVES TURKIWCZ⁶

1. Enfermeira. Mestranda em Desenvolvimento Comunitário pela Universidade Estadual do Centro Oeste. (UNICENTRO). Docente do Departamento de Enfermagem da UNICENTRO; 2. Enfermeira. Doutoranda em Enfermagem pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Mestre em Enfermagem pela UFPR. Docente do Departamento de Enfermagem da Universidade Estadual do Centro Oeste. (UNICENTRO). 3. Doutor em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo. Docente/Orientador do Programa de Pós-Graduação Interdisciplinar em Desenvolvimento Comunitário/ UNICENTRO. 4. Enfermeira. Mestranda em Desenvolvimento Comunitário pela Universidade Estadual do Centro Oeste. (UNICENTRO). 5. Médico pela Universidad Abierta Interamericana – (UAI). Buenos Aires, Argentina. Membro da Academia Brasileira de Dermatologia (ABD) e membro do Colégio Ibero- Latino-Americano de Dermatologia. (CILAD); 6. Acadêmica de Enfermagem da Universidade Estadual do Centro Oeste (UNICENTRO)

* Rua Presidente Zacarias de Góes, 1953, Santa Cruz, Guarapuava, Paraná, Brasil. CEP: 85015-430 jocienf@hotmail.com

Recebido em 15/07/2015. Aceito para publicação em 19/10/2015

RESUMO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de caracterizar as produções científicas nacionais sobre as doenças respiratórias na infância. A revisão ocorreu em junho de 2014, no site da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), mediante a combinação dos descritores: “doenças respiratórias” e “saúde da criança”. Foram selecionadas 17 publicações na íntegra, no período de 2004 a 2013. Diante das abordagens encontradas, sugerimos a execução de mais estudos objetivando reconhecer e avaliar a magnitude das políticas de saúde pública relacionadas a saúde da criança, contribuindo para práticas que considerem outros resultados científicos em seu planejamento, para que esses, venham a contribuir com a efetividade do cuidado prestado à criança com doença respiratória.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças respiratórias, saúde da criança, cuidado infantil.

ABSTRACT

This study deals with an integrative literature review with the objective of characterizing the national scientific production on respiratory diseases in childhood. The review took place in June 2014 in the Virtual Library website in Health (BVS), by combining the descriptors: "respiratory diseases" and "children's health". We selected 17 publications in full, from 2004 to 2013. In view of the approaches found, we suggest to perform more studies aiming to recognize and assess the magnitude of the public health policies related to child health, contributing to practices they consider other scientific results in its planning for these, will contribute to the effectiveness of care provided to children with respiratory disease.

KEYWORDS: Respiratory. Children's Health. Child care

1. INTRODUÇÃO

No contexto dos programas e diretrizes direcionados à saúde da criança a meta principal baseia-se na redução da mortalidade infantil, considerada grande indicador do desenvolvimento social e econômico de um país ou região. Em termos mundiais, os documentos atuais indicam que, anualmente, ocorrem quase 11 milhões de mortes de crianças menores de cinco anos. Dessas, cerca de 4 milhões ocorrem no primeiro mês de vida e grande parte poderia ser evitada se todas as crianças tivessem cobertura de intervenções já existentes, mas que, em muitos países, não estão ao alcance da maioria das crianças, destacando a importância da equidade, tanto entre países quanto dentro de um mesmo país¹.

As doenças respiratórias na infância continuam sendo um importante problema de saúde pública. Ao final da década de 90, as estimativas disponíveis indicavam que mais de 80.000 crianças com menos de cinco anos de idade morriam anualmente, nos países das Américas, em decorrência dessas doenças².

As doenças respiratórias tornaram-se a principal causa de mortalidade infantil, acometendo principalmente crianças menores de cinco anos a partir do século XX, as razões estão relacionadas à falta de conhecimento durante os primeiros sintomas, principalmente dos pais; às más condições básicas de saúde e à adoção de medidas inadequadas ao tratamento, incluindo o uso indiscriminado de automedicações^{14,15}.

As infecções do aparelho respiratório foram a terceira causa de óbito mais frequente no Brasil, o que requer

a intensificação dos esforços para modificar essa situação, isso de acordo com Relatório Nacional de Acompanhamento dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio, em 2005. A redução em 2/3 da mortalidade infantil, em especial dos menores de 5 anos, entre 1990 e 2015 estão entre os oito objetivos do milênio, e para que essa meta seja atingida, são necessários investimentos na área de pesquisa e reformulação das políticas públicas voltadas para essa questão em todo o país¹.

As crianças demandam ações educativas em saúde e merecem o desenvolvimento de ações integradas e coesas para que se alcancem sucesso e impacto³.

Justifica-se o espaço temporal deste estudo mediante a estimativa de que quatro milhões de pessoas podem ter morrido prematuramente, em 2005, com doenças respiratórias consideradas crônicas, com projeções ainda maiores para o futuro¹². Nesse contexto, elegeu-se o período entre 2004 e 2013, por entender que este estudo estará contribuindo ao período que antecede essa afirmação até os dias atuais¹².

Em 2010, ocorreram 1.450.653 internações por doenças do aparelho respiratório no Brasil, com um impacto importante na faixa etária pediátrica, sendo internadas 664.203 crianças menores de 14 anos, o que representou 46% do valor total dessas internações no Sistema Único de Saúde (SUS) nesse ano⁴.

As infecções respiratórias agudas (IRA) persistem como problema de saúde pública, estimando-se que, em países em desenvolvimento, ocorrem 0,29 episódios de pneumonia clínica/criança-ano ou 151,8 milhões de casos novos anuais (95% da incidência mundial em menores de cinco anos); 7 a 13% dos casos resultam em internação e mais de dois milhões evoluem para óbito, colocando a pneumonia como principal causa isolada de óbito em crianças. O Brasil é um dos 15 países com maior número de casos anuais de pneumonia clínica em menores de cinco anos (1,8 milhão), com incidência estimada de 0,11 episódio/criança-ano. São atribuídos à IRA, 30 a 50% das consultas ambulatoriais, mais de 50% das hospitalizações e de 10 a 15% dos óbitos, sendo 80% desses por pneumonia⁵.

Nesse sentido, o cuidado é entendido como atitude cuidadora expandida para a totalidade das reflexões e intervenções no campo da saúde. O termo cuidado consiste em: Uma compreensão filosófica e uma atitude prática frente ao sentido que as ações de saúde adquirem nas diversas situações em que se reclama uma ação terapêutica, isto é, uma interação entre dois ou mais sujeitos visando o alívio de um sofrimento ou o alcance de um bem-estar, sempre mediada por saberes especificamente voltados para essa finalidade⁵.

A literatura mostra um grande número quanto aos casos de respiratórios na infância, sendo assim, observa-se a importância do desenvolvimento de pesquisas nessa área com a finalidade de contribuir com as políti-

cas de saúde pública para a diminuição das complicações respiratórias e a mortalidade infantil.

Diante do exposto, o estudo parte da seguinte questão norteadora: Qual a caracterização da produção científica nacional acerca das doenças respiratórias na infância?

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o alcance dos objetivos propostos selecionou-se como método de pesquisa a revisão integrativa da literatura. Esta é utilizada para a compreensão aprofundada de um fenômeno, com base em estudos anteriores, o que permite a reunião de dados de distintas modalidades de delineamento de pesquisas e possibilita a expansão das conclusões⁶.

Este método de revisão de literatura permite a busca, a seleção, a avaliação crítica e a síntese das evidências científicas. Identifica lacunas na literatura e direciona o desenvolvimento de pesquisas futuras.

O levantamento do *corpus* literário analisado foi obtido no site da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), mediante a combinação dos descritores: “Doenças respiratórias e saúde da criança”. Os critérios de inclusão adotados foram: artigos publicados em português, que contemplem em seus títulos e/ou resumos, aspectos relativos aos objetivos propostos na pesquisa, e aqueles que estiverem disponibilizados na íntegra, gratuitamente, online. Serão excluídos artigos disponíveis apenas em resumo; estudos caracterizados como livros, monografias; dissertações, teses, editoriais; cartas ao leitor; comentários.

Para a coleta de dados foi utilizado um instrumento contendo as variáveis: título, ano, periódico, modalidade de pesquisa, objetivos e conclusão dos estudos. Em seguida, os dados obtidos por meio do material compilado (oriundo dos trechos extraídos das publicações) e agrupados, de acordo com o objetivo proposto nesta pesquisa.

A obtenção dos dados ocorreu no mês de junho de 2014. Entre os 46 estudos encontrados, 36 (78,26%) encontravam-se na LILACS, 6 (13,04%) na MEDLINE, 3 (6,52%) na SCIELO e 1(2,17%) na BDNF. Foi realizada a primeira seleção através da leitura dos títulos e resumos disponíveis na base de dados e, posteriormente, a partir dessa leitura, foram captados apenas os itens na íntegra, os quais estavam relacionados com o objetivo citado anteriormente, totalizando 17 estudos.

3. DESENVOLVIMENTO

Caracterização das publicações

Durante o processo de estudo dos 17 artigos foi possível constatar que 12 (70,58%) encontravam-se na LILACS; 2 (11,76%) na MEDLINE; 1(5,88%), 1 (5,8%) BDNF e 2 (11,76%) na SCIELO. Não foram encontrados estudos nos anos de 2007, 2009 e 2013.

Com relação às variáveis título e objetivo, 3(17,64%) referem-se à avaliação do Programa Saúde

da Família na abordagem às doenças respiratórias na infância; 4 (23,52%) analisam a hospitalização da criança com esse diagnóstico, tratando-se da perspectiva e conhecimento dos pais e/ou acompanhantes quanto ao tratamento utilizado e sinais de alarme para complicações; 1 (5,88%) relata a prática dos enfermeiros na utilização do programa Atenção Integrada a Doenças Prevalentes na Infância (AIDPI); 2 (11,76%) revisões sistemáticas abordando quais são as características dessas doenças na infância, 3 (17,64%) com delimitações de áreas geográficas mais abrangentes para identificação dessas doenças; 1 (5,88%) relatando que a dificuldade ao acesso do serviço de saúde, a baixa renda familiar, e a má condução dos profissionais de saúde durante o atendimento são motivos que resultam no agravamento das afecções do trato respiratório em crianças¹⁷ e por fim, 1 (5,88%) abordando as condições socioeconômicas e culturais da família de crianças portadoras de doenças respiratórias, assim como seu conhecimento sobre a patologia.

Essas doenças são consideradas condições sensíveis à atenção ambulatorial (CSAA) e, portanto, de hospitalização totalmente evitável, contraditoriamente, infelizmente aparecem como primeira causa de hospitalização em menores de 5 anos¹⁹.

As doenças respiratórias na infância relacionam-se também à cultura da família, às atitudes das mesmas e às condições básicas de vida que expõem a criança ao contágio, ao agravamento da doença e à assistência ineficaz por parte dos profissionais de saúde¹.

Quanto ao delineamento das pesquisas, 3 (17,64%) eram qualitativas, 3 (17,64%) transversais ecológicas, 1 (5,88%) transversal observacional de corte, 3 (17,64%) transversais descritivas, 1 (5,88%) avaliativa, 1 (5,88%) descritiva com enfoque retrospectivo, 1 (5,88%) descritiva e de intervenção, 2 (11,76%) revisões sistemáticas e 2 (11,76%) de abordagem quali-quantitativa.

Segundo a variável ano, a maioria dos estudos encontrados foram do ano de 2008 com um total de 5 (29,41%) estudos; no ano de 2011, 4 (23,52%) estudos; em 2012, 3 (17,64%) estudos, 2010 com 2 (11,76%) estudos e nos anos de 2003, 2004 e 2005 com 1 (5,88%) estudo cada ano.

Considerando a distribuição das pesquisas pela conclusão, em um estudo¹⁰, verificou-se que a estratégia AIDPI aborda as doenças de maior prevalência na infância, o acolhimento da criança e família, a compreensão do problema e procedimentos eficazes, contudo alguns profissionais não incorporam à prática profissional de forma sistematizada como preconizado. Em relação ao tratamento medicamentoso das doenças respiratórias na infância os resultados evidenciam a falta de um padrão de prescrição de antimicrobianos na atenção básica à saúde, o que não condiz com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS).

A estratégia AIDPI aborda de maneira sistematizada

os principais problemas de saúde das crianças e das suas famílias; a contribuição para uma maior prevenção, tratamento e seguimento dos problemas de saúde que afetam as crianças menores de 5 anos, assegurando importante impacto sobre a saúde da criança, priorizando a atenção às principais causas de mortalidade; engloba os fatores protetores de saúde infantil; contribui para melhorar os conhecimentos, atitudes e práticas relativas ao cuidado e a manutenção da saúde da criança, tanto nos serviços de saúde, na comunidade e principalmente no domicílio. Essa estratégia configura um instrumento potencial para a saúde infantil, tendo como enfoque a resposta às demandas da população¹³.

A Estratégia Saúde da Família (ESF) também surge como uma política de saúde pública, e segundo alguns autores^{7,11}, encontra-se limitada em alguns aspectos socioeconômico e cultural, bem como disponibilidade de recursos e estruturas disponíveis, interferindo assim subjetivamente no número de hospitalizações de crianças portadoras de doenças respiratórias.

Os determinantes: vulnerabilidade social, idade da criança, escolaridade da mãe, renda familiar e número de moradores no domicílio, tendem a influenciar diretamente as condutas realizadas pelos profissionais de saúde diante da assistência frente às doenças respiratórias na assistência prestada na atenção básica à criança com diagnóstico de doenças respiratórias¹⁸.

As interações na comunidade possibilitam a assimilação de um conjunto de significados compartilhados, que constituem a linguagem, atentar a todo este processo permite o conhecimento da realidade da vida cotidiana⁸.

No que se refere ao cuidado da família com a criança em questão, identificou-se a aquisição de conhecimentos por parte dos pais/cuidadores, principalmente quanto aos sinais de alarme de algumas doenças respiratórias. Os estudos evidenciam que na assistência à criança e na perspectiva de cuidado, é fundamental ter como uma das principais preocupações a identificação da compreensão dos pais/cuidadores em relação a situação de saúde da criança^{9, 10}.

4. CONCLUSÃO

Na intenção de ressaltar e caracterizar as produções científicas nacionais na abordagem da assistência à saúde da criança com doença respiratória, esta pesquisa traz algumas contribuições para um melhor planejamento às políticas de saúde pública voltadas à essa população.

A partir dos trabalhos analisados, é possível apreender a necessidade de compromissos profissionais com a saúde integral da criança, com enfoque no cuidado, para compreender as necessidades e direitos da criança e suas famílias, ressaltando a responsabilidade de disponibilizar atenção à saúde qualificada e humanizada.

Como as publicações *online* caracterizam-se pelo

acesso rápido e eficaz, apresentando facilidade e agilidade para o profissional de saúde e, também, para os demais profissionais, no repasse do conhecimento, torna-se imprescindível que essas produções estejam publicadas na íntegra, para que a divulgação do conhecimento seja estabelecida de modo adequado.

Neste contexto, a revisão integrativa oferece aos profissionais de diversas áreas de atuação na saúde o acesso rápido aos resultados relevantes de pesquisas que fundamentam as condutas ou a tomada de decisão, proporcionando um saber crítico.

Torna-se necessário que a produção científica nacional sobre a doença respiratória na criança seja ampliada, servindo de subsídio para as políticas nacionais que objetivem diminuir as taxas de mortalidade infantil, uma das metas a serem alcançadas no novo milênio.

As doenças respiratórias na infância corroboram com o índice de morbidade e mortalidade de crianças menores de 5 anos. No Brasil, tornam-se um grande desafio e exigem ações como pesquisas e estratégias governamentais para lidar com essa problemática, classificando-se como a primeira causa de internações no Sistema Único de Saúde (SUS)¹⁶.

Diante das abordagens encontradas, verificou-se que há poucas produções científicas que abordem o assunto como um todo, os poucos estudos mostram-se bastante fragmentados e justificados pela falta de conhecimento e práticas dos profissionais de saúde quanto a implementação e manutenção de estratégias criadas pelo governo.

Sugerimos a execução de mais estudos objetivando reconhecer e avaliar a magnitude das políticas de saúde pública relacionadas à saúde da criança, contribuindo para práticas que considerem outros resultados científicos em seu planejamento, para que esses venham a contribuir com a efetividade do cuidado prestado à criança com doença respiratória.

Recomendamos também a promoção e manutenção de práticas educativas que compreendam o a criança em seu processo de viver com qualidade, com o propósito de promover um cuidado integral à criança com doenças respiratórias e sua família.

REFERÊNCIAS

- [1]. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento – PNUD. O voluntariado e os objetivos do milênio. Rede Brasil Voluntário. Disponível em: <<http://www.objetivosdomilenio.org.br>>
- [2]. Benguigui Y. As infecções respiratórias agudas na infância como problema de saúde pública. Boletim de Pneumologia Sanitária. 2002; 10(1):13-22.
- [3]. Brasil. Ministério da Saúde. Informações de saúde epidemiológicas e morbidade. Indicadores de Morbidade Hospitalar do SUS por Internação. 2008. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>
- [4]. Cardoso AM. A persistência das infecções respiratórias agudas como problema de saúde pública. Caderno de Saúde Pública. 2010;26(7):1270-1.

- [5]. Ayres JRCM. Cuidado: trabalho e interação nas práticas de saúde. Rio de Janeiro: CEPESC/UERJ/IMS/ABRASCO; 2009.10. Ayres JRCM. Uma concepção hermenêutica de saúde. *PHYSIS: Rev. Saúde Coletiva* 2007;17(1):43-62.
- [6]. Higuchi CH, *et al.* Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na Infância (AIDPI) na prática de enfermeiros egressos da USP. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. [online]. 2011, vol.32, n.2, p. 241-247. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1983-14472011000200005>>.
- [7]. Costa GD, *et al.* Avaliação da atenção à saúde da criança no contexto da Saúde da Família no município de Teixeira, Minas Gerais (MG, Brasil). *Ciências Saúde Coletiva* [online]. 2011, vol.16, n.7, pp. 3229-3240. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232011000800022>>
- [8]. Berger PL, Luckmann T. A construção social da realidade. Petrópolis: Vozes, 1973.
- [9]. Andrade RD, *et al.* Jogo educativo: capacitação de agentes comunitários de saúde sobre doenças respiratórias infantis. *Acta Paulista Enfermagem*. 2008;21(3):444-8.
- [10]. Aranha MAF, *et al.* Relação da doença respiratória declarada pelos pais e fatores socioeconômicos e culturais. *Revista Paulista de Pediatria*. [online]. 2011, vol.29, n.3, pp. 352-355. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822011000300008>>
- [11]. Monteiro C, Conde W. Tendência secular da desnutrição e da obesidade na infância na cidade de São Paulo (1974-1996). *Revista de Saúde Pública*2000;34(6supl):52-61.
- [12]. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Doenças respiratórias crônicas/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 160 p (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Básica, n. 25).
- [13]. Cunha AJLA, Silva MAF, Amaral JFF. A estratégia de Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na Infância – AIDPI e sua implantação no Brasil. *Revista de Pediatria do Ceará, Fortaleza (CE)* 2001 janeiro-abril;2(1):33-8.
- [14]. Benguigui Y. Infecções respiratórias agudas na infância como problema de saúde pública. *Boletim Pneumologia Sanitária*. 2006; 1(10):14-22.
- [15]. Bakonyi SMC, Oliveira IMD, Martins LC, Braga ALF. Poluição atmosférica e doenças respiratórias em crianças na cidade de Curitiba, PR. *Revista Saúde Pública*. 2004;38(5):695-700.
- [16]. Matos LN, Barretto EA, Teixeira EMM, Harbache LMA, Griep RG. Mortalidade Infantil no Município do Rio de Janeiro. Escola Anna Nery. *Revista Enfermagem*. 2007; 11(2):283-8.
- [17]. Ribeiro BB, Eckert JB, Figueiredo AC, Galhardi WMP, Campanaro CM. Experiência de Ensino em Medicina e Enfermagem: Promovendo a Saúde da Criança. *Revista Brasileira Educação Médica* 2012; 36(1supl II):89-96.
- [18]. Prietsch SOM, Fischer GB, César JA, Lemprek BS, Barbosa LV, Zogbi L, Cardoso OC, Santos AM. Doença respiratória em menores de 5 anos no sul do Brasil: influência do ambiente doméstico. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2003; 13(5):303-10.
- [19]. Perpetuo IHO, Wong LR. Atenção hospitalar por condições sensíveis à atenção ambulatorial (CSAA) e as mudanças no seu padrão etário: uma análise exploratória dos dados de Minas Gerais. In: 12º Seminário sobre a Economia Mineira; 29 agosto - 01 setembro 2006; Diamantina, Minas Gerais. Diamantina; 2006.

ICTIOSE NEONATAL: APRESENTAÇÃO, ABORDAGEM CLÍNICA E TERAPÊUTICA

ICHTHYOSIS NEWBORN: PRESENTATION, AND THERAPEUTIC CLINICAL APPROACH

SORAIA MARTOS^{1*}, NEIDE SATURNINO¹, POLLYANA BASAGLIA¹, MARCIO AUGUSTO SCHRAMM VOLPE¹, PRISCILA WOLF NASSIF²

1. Acadêmica(o) do curso de Medicina da Faculdade Ingá; 2. Médica dermatologista com Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia. Professora assistente da disciplina de dermatologia da Faculdade Ingá.

* Avenida Pioneiro Alicio Arantes Campolina, 2834, Apto. 01, Jardim Real, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87015-380. soraia_martos@hotmail.com

Recebido em 11/09/2015. Aceito para publicação em 26/10/2015

RESUMO

O termo ictiose deriva da palavra grega *Ichthys*, que significa peixe, e se refere ao aspecto escamoso da pele dos pacientes que possuem essa patologia. A ictiose abrange um grupo heterogêneo de doenças de pele caracterizadas por hiperqueratinização cutânea, podendo ser congênitas ou adquiridas. As ictioses adquiridas têm diferentes etiologias, que podem incluir infecções, doenças metabólicas, autoimunes, neoplasias e endócrinas; as congênitas podem ser isoladas ou fazer parte de síndromes. A Ictiose congênita é observada em diferentes fenótipos neonatais típicos; os principais subtipos são a eritrodermia ictiosiforme congênita, Ictiose lamelar/arlequim, e superposição de fenótipos. A ictiose lamelar/arlequim é o subtipo mais grave, associa-se a eritrodermia com pronunciada descamação, membrana de colódio, ectrópio e eclábio. O tratamento depende na gravidade da doença, consiste de formulações tópicas e retinóides orais. O presente trabalho tem o objetivo de relatar um caso de um bebê sindrômico, com diagnóstico de ictiose neonatal, e realizar uma revisão da literatura sobre a doença em questão.

PALAVRAS-CHAVE: Ictiose, síndrome, malformação, congênito.

ABSTRACT

The term ichthyosis derives from the greek word *ichthys*, meaning fish, refers to the aspect of the scaly skin of patients who have this condition. Ichthyosis includes a heterogeneous group of skin diseases characterized by skin hyperkeratinization and may be congenital or acquired. The acquired ichthyosis have different etiologies, which may include infection, metabolic diseases, autoimmune diseases, endocrine diseases and neoplasms; congenital can be isolated or part of syndromes. Congenital ichthyosis is observed in different typical neonatal phenotypes; the main subtypes are congenital ichthyosiform erythroderma, lamellar/harlequin Ichthyosis, and overlapping phenotypes. Lamellar/ harlequin ichthyosis is the most severe subtype is associated with

erythroderma with pronounced peeling, collodion membrane, ectropion and eclabium. The treatment depends on the severity of the disease, consists of topical formulations and oral retinoids. This study aims to report a case of a syndrome baby diagnosed with neonatal ichthyosis.

KEYWORDS: Ichthyosis, syndrome, malformation, congenital.

1. INTRODUÇÃO

Ictiose é um termo utilizado para descrever distúrbios dermatológicos, hereditários ou adquiridos, que produzem em algumas doenças do grupo, escamas semelhantes às dos peixes^{1,2,3}. Prado, Ellis, Gamble, Funke, Arbuckle, Bruckner (2012)⁴ descrevem a ictiose como uma doença dermatológica causada por uma anomalia no processo de regeneração da pele, pelos e unhas, destacando que é um distúrbio raro, caracterizado por pele ressecada e escamosa.

Esta designação compreende um grupo de doenças de pele, caracterizadas por hiperqueratinização^{2,5} e cuja principal característica cutânea é a descamação⁶. As ictioses adquiridas podem ter diferente etiologias, que incluem infecções, neoplasias, medicamentos, doenças endócrinas, metabólicas e autoimunes. As hereditárias podem fazer parte de síndromes, como a de Sjögren – Larsson por exemplo⁷, onde encontramos ictiose, espasticidade e deficiência mental, ou serem isoladas.

Os genes acometidos são variáveis, assim como os modos de herança². Existe outra classificação das ictioses, de acordo com as variáveis genéticas, histológicas e clínicas, dividindo-as em quatro grupos: ictiose vulgar, ictiose ligada ao cromossomo X, hiperqueratose epider-

molítica (eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita) e ictiose lamelar/arlequim (eritrodermia ictiosiforme não bolhosa congênita)^{8,3,2}, sendo a ictiose lamelar/arlequim a forma mais grave dessa entidade. A incidência é de 1:300.000 nascimentos^{2,9,3,10,8}.

Os seguintes mecanismos são observados nas ictioses: diminuição do ritmo de remoção das células com o aumento da adesividade do extrato córneo; perda de água transepidérmica anormal; e aumento do ritmo das células procedentes da camada basal para a superfície da pele, determinado pela atividade mitótica e tempo de trânsito celular². O objetivo deste trabalho é relatar um caso de suspeita de ictiose neonatal, e apresentar as diferentes formas de manifestação da doença.

2. RELATO DE CASO

E.V.L.S, feminino, admitida no 2º dia de vida, nascida de parto cesárea, com 2.500kg, 38cm de comprimento, 36cm de perímetro cefálico; Apgar 7, 9 e 10 no primeiro, quinto e décimo minutos respectivamente. Com idade gestacional de 38 semanas, apresentando uma síndrome a ser investigada.

Mãe com 34 anos, sendo esta a 7ª gestação. Pai de 36 anos, sem parentesco entre eles. A mãe referiu que ainda na sala de parto foram observadas alterações físicas na recém-nascida (RN), sendo a mesma liberada junto com a mãe, para investigação do quadro com menos de 48 horas de pós-parto.

Na admissão hospitalar, foi relatado que a RN estava em aleitamento materno com má pega, e complementação de leite de fórmula, que a mesma estava apresentando diurese satisfatória e eliminação de mecônio. Na história familiar foi relatado que a mãe foi usuária de drogas ilícitas e bebida alcoólica por 7 anos, mas que há 3 anos não usava mais.

A mãe negava qualquer doença, porém apresentava a pele espessa e descamativa, em região de pernas, abdome, e braços, desde criança, segundo informação colhida; o pai também negava qualquer patologia.

Ao exame físico a RN apresentava-se em bom estado geral, eupneica, acianótica, afebril, anictérica. Com presença dos reflexos primitivos, normais para a idade.

Havia uma deformidade craniana, com protrusão em região parieto-occipital; os olhos tinham abertura incompleta, secreção amarelada e órbitas pequenas. Apresentava também deformidade nasal, orelhas de baixa implantação com descamação.

O tórax era simétrico, expansivo, com ausculta limpa, e apresentava lesões descamativas por toda sua extensão (Figura 01), que também estavam presentes no couro cabeludo, face, membros superiores, inferiores e abdome. A ausculta cardíaca não demonstrou alterações. O abdome era globoso, com ruídos hidroaéreos presentes, sem visceromegalias.



Figura 1. Tórax apresentando lesões descamativas em toda a sua extensão.

Os membros superiores e inferiores eram assimétricos, sendo que do lado esquerdo havia um encurtamento devido as lesões de pele, que impediam a extensão total.

No primeiro dia de atendimento suspeitou-se de ictiose neonatal associada a uma síndrome não determinada, além de dermatite atópica. Foi prescrito Dersani[®] 3 vezes ao dia, após banhos com clorexidine 20%, Tobrex[®] colírio, 4 vezes ao dia. Teste do reflexo vermelho, triagem auditiva neonatal, oximetria de pulso e teste de Guthrie (pezinho) foram posteriormente realizados com os seguintes resultados: oximetria de pulso normal (maior que 95%), triagem auditiva com alteração bilateral, não foi visualizado reflexo vermelho em nenhum dos olhos; sendo então encaminhada para o oftalmologista.

Foram solicitados ainda: Tomografia Craniana (evidenciando redução da atenuação da substância branca e fechamento precoce das suturas cranianas), raio X de membros superiores e inferiores, raio X de crânio (que demonstrou uma malformação óssea em região parieto-occipital), ultrassonografia de abdome total, hemograma (que evidenciou 01% de eritroblastos ortocromáticos, macrocitose (+), policromatofilia (++) e Anisocitose (+)), Proteína C Reativa (PCR), bilirrubina total e frações (total: 16.20, direta: 0.50, indireta: 15.70) urina I (sem anormalidades), VDRL, teste rápido para HIV, e hepatite, todos com resultados negativos.

Foi solicitado também uma avaliação da neurologia e da dermatologia, e iniciou com fototerapia com proteção ocular.

No segundo dia de internamento, a RN evoluiu com icterícia (+/4+), e foi solicitado tipagem sanguínea com incompatibilidade ABO.

Após 4 dias de internação a RN evoluiu com alta hospitalar, sem avaliação da dermatologia. Bilirrubina Total 12.70, Direta: 0,4 e indireta: 12,30, com orientações sobre

banhos de sol, encaminhamento para Oftalmologista e Dermatologista. Realizada solicitação de cariótipo do sangue periférico junto à secretaria municipal de saúde, retorno com a fonoaudióloga agendado para 20 dias após alta, e orientações sobre a puericultura e a hidratação das lesões.

3. DISCUSSÃO

Dentre as diferentes apresentações da doença, a ictiose lamelar/arlequim (eritrodermia ictiosiforme não bolhosa congênita) se apresenta ao nascimento, é devida a um gene autossômico recessivo de expressividade variável e que histologicamente se apresenta por hiperqueratose de moderada a intensa, com uma camada granulosa espessada, com trânsito celular epidérmico reduzido à 4 dias, uma vez que o normal são 14 dias segundo Ceccon *et al.* (1994)⁸ e para Matsuno *et al.* (2014)² 28 dias.

Este grupo da doença apresenta escamas espessas que envolvem toda a pele, resultando em alterações no equilíbrio hídrico, na regulação térmica e na proteção contra infecções (AIGNER, 2008)¹¹. A camada espessa, queratinizada leva a contração da pele em torno dos olhos causando ectrópio, dos lábios causando eclábio (Figura 02), o que dificulta muito a amamentação, levando muitas vezes ao uso de sondas nasointerais para alimentação, e do tórax, levando posteriormente à insuficiência e parada respiratória^{1,11}. Cordeiro *et al.* (2011)⁹ descrevem ainda o acometimento das áreas flexoras, o espessamento e descamação de palmas das mãos e plantas dos pés.



Figura 2. Pele endurecida, com rachaduras, apresentando eversão dos lábios (eclábio) e olhos (ectrópio), caracterizando o bebê arlequim (CECCON *et al.*; 1994).

Ceccon *et al.* (1994)⁸ citam ainda o espessamento e descamação de palmas das mãos e plantas dos pés. Giacomini *et al.* (2014)⁵ denotam a importância da eritrodermia descamativas e da membrana de colódio que se

define por eritrodermia, pele brilhosa e esticada que lembra o pergaminho e que cobre o corpo todo, e está presente ao nascimento caracterizando o “bebê colódio”.

Costa *et al.* (2009) *apud* Azulay-Abulafia *et al.* (2013)³, descrevem que o marcador estrutural para a ictiose arlequim é a hiperqueratinização precoce, que ocorre entre a 20ª e 22ª semanas de gestação.

De acordo com Aigner *et al.* (2008)¹¹, as crianças com ictiose arlequim morrem com frequência nos primeiros dias de vida, porém algumas, quando recebem cuidados clínicos apropriados, sobrevivem.

Azulay-Abulafia *et al.* (2013)³ referem que apesar do significativo comprometimento causado pela ictiose arlequim, o prognóstico da doença melhorou muito nos últimos 20 anos.

Assim que nascem e são diagnosticados, estes bebês devem ser mantidos em incubadoras umidificadas, com controle de temperatura corporal e manutenção da hidratação da pele¹¹.

A ictiose vulgar, transmitida de forma autossômica-dominante, difere da lamelar por ser um distúrbio mais comum e mais brando, que muitas vezes é ignorada ou subdiagnosticada. Estima-se que acomete 1:250 pessoas, e 50% dos indivíduos com ictiose vulgar apresentam uma tendência à atopia^{1,8,12}.

Esse tipo de ictiose não está presente ao nascimento, desenvolve-se na criança a partir dos 3 meses de vida, muitas vezes mais tardiamente, na infância¹², e sua intensidade é diminuída com o tempo. Neste caso, o trânsito celular epidérmico desde a camada basal até o extrato córneo, se assemelha ao normal, de 14 dias⁸.

Clinicamente, manifesta-se com escamas mais brandas, proeminentes em superfícies extensoras, e tornam-se mais graves em climas frios e secos; as áreas flexoras são poupadas^{8,12}. Ocorre ainda queratose pilar, escamas finas em braços e pernas, que se acentuam em sulcos palmares¹.

A ictiose ligada ao cromossomo X, ocorre devido à um gene recessivo, ligado ao cromossomo X, resulta da mutação, e muitas vezes deleção, no gene ARSC1 que codifica a esteroide-sulfatase, a enzima na pele e no sangue que converte sulfato de colesterol em colesterol¹². É mais grave do que a ictiose vulgar, tem início mais precoce e pode apresentar-se ao nascimento. Possui incidência de 1:6000 casos⁸.

Limita-se ao sexo masculino, ocasionalmente em heterozigotos femininos, manifestando-se minimamente em membros inferiores. Possui trânsito epidérmico normal⁸. Manifesta-se clinicamente no corpo inteiro, mais acentuadamente em pescoço, abdome, costas, frente das pernas e pés, mas poupa palmas, plantas, porção central da face, sem gerar ectrópio e áreas flexoras¹².

Aproximadamente 17% das crianças afetadas apresentam descamação ao nascimento, lembrando muitas

vezes a membrana colóidio. Ocasionalmente pode ocorrer hipogonadismo ou criptorquidia em meninos com ictiose ligada ao X.

O diagnóstico pode ser certo medindo-se os níveis de sulfato de colesterol no sangue¹².

No caso da hiperqueratose epidermolítica, a mesma está presente no nascimento, e recebe esse nome devido às alterações líticas que causa na pele⁸. É distinta, de herança dominante, se caracteriza pela presença de escamas verruciformes, que estão proeminentes em superfícies flexurais¹².

Sua incidência chega à 1: 300.000 indivíduos, e 50% dos pacientes predominam mutações novas¹². O recém-nascido diferencia-se do bebê colóidio, grandes áreas da epiderme são destacadas, deixando a superfície exsudativa e dolorosa⁸.

Bolhas superficiais aparecem geralmente na primeira semana de vida, podendo ser confundida com epidermólise bolhosa. A hiperqueratose vai aparecer mais tarde, a partir do terceiro mês, mas um discreto espessamento pode estar presente sobre cotovelos e joelhos no primeiro mês de vida.

As bolhas quando são rompidas, deixam áreas erodadas e liberam líquido claro. Associamos comumente à essa doença, infecções secundárias, principalmente por *Staphylococcus aureus*^{8,12}.

Haja visto que a ictiose tem caráter genético, é de extrema importância que os pais dessas crianças recebam aconselhamento genético, uma vez que se já tiveram um filho portador, apresentam 25% de chance de nova ocorrência em cada gestação⁹.

O principal objetivo do tratamento é diminuir a sintomatologia, uma vez que não existe cura para as ictioses¹⁰; o mesmo baseia-se em formulações tópicas e de retinóides orais⁵.

Apesar do tratamento especializado, o óbito é muito frequente nas primeiras semanas de vida para bebês arlequim, e com hiperqueratose epidermolítica, em decorrência de prematuridade, falência renal e respiratória; além de infecções secundárias após colonização cutânea⁵.

A acitretina, pertencente ao grupo dos retinóides, derivada da vitamina A, atua no controle da diferenciação e proliferação epidérmica, sendo, portanto utilizada no tratamento das ictioses graves⁶. Entre os benefícios do tratamento estão melhora da descamação e redução das escamas e do ectrópio, melhora da elasticidade cutânea e maior tolerância ao calor, com melhora da sudorese; os seus efeitos adversos derivam da hipervitaminose A².

Os retinóides tópicos também podem ser utilizados, porém não apresentam a mesma eficácia, nem efeitos colaterais dos sistêmicos⁶, e devem ser utilizados pelo resto da vida. É possível a utilização de cremes hidratantes, emolientes e queratolíticos também, como auxili-

ar do tratamento sistêmico.

Vale ressaltar a importância de uma equipe multidisciplinar na unidade neonatal, como ponto de partida para uma evolução favorável, reduzindo as complicações e levando essa criança a uma maior sobrevivência, ou mesmo aumentando a qualidade de vida⁹.

4. CONCLUSÃO

A ictiose é uma dermatose provocada por anormalidade da queratinização, variando muito, desde a forma leve até a forma grave incompatível com a vida.

O tratamento da ictiose ainda é um grande desafio, visto que se trata de uma doença que para ser conduzida, necessita do comprometimento de uma equipe multidisciplinar. O diagnóstico é iminentemente clínico, e o seu tratamento visa qualidade de vida do portador.

É de suma importância prestar apoio familiar, dado o impacto emocional de receber um bebê nas condições citadas anteriormente. O aconselhamento genético também tem sua importância reconhecida.

REFERÊNCIAS

- [01] Lai-Cheong JE, Mcgrath JA. Avanços no entendimento da base genética de doenças hereditárias monogênicas da barreira epidérmica: novas pistas para os principais genes que podem estar envolvidos na patogênese da dermatite atópica. *An Bras Dermatol.* 2006; 81(6):567-71.
- [02] Matsuno CA, *et al.* Ictiose lamelar: um relato de caso/Lamellar ichthyosis: a case report. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba.* 2014; 16 (3):146-8.
- [03] Azulay-Abulafia L, *et al.* Bebê arlequim: revisão de literatura e relato de caso. *Ped Mod.* 2013; 49 (7): 289-94.
- [04] Prado R, Ellis LR, Gamble R, Funk T, Arbuckle HA, Bruckner AL. Collodion baby: An update with a focus on practical management *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67:1362-74.
- [05] Giacomini MF, *et al.* Morfea generalizada em uma criança com ictiose arlequim, uma associação rara. *Rev Bras Reumatol.* 2014.
- [06] Nassif PW, *et al.* Epidermolytic hyperkeratosis: a follow-up of 23 years of use of systemic retinoids. *An Bras de Dermatol.* 2011; 86(4):72-5.
- [07] Rabello LP, *et al.* Síndrome Sjögren-Larsson. *Rev Bras Oftalmol.* 2011; 70(6):416-18.
- [08] Cecon MER J, *et al.* Ictiose Congênita. Instituto da Criança Professor Pedro de Alcântara do HC da FMUSP-Departamento de Pediatria da FMUSP. Artigos Especiais. São Paulo: Ped. 1994; 16(3):115-19.
- [09] Cordeiro LS, *et al.* Ictiose congênita: a propósito de um caso. *Rev Hosp Univers Getúlio Vargas.* 2011; 10(1-2).
- [10] Mandelbaum MHS. Protocolo para assistência de enfermagem a recém nascido com ictiose: um estudo de caso.
- [11] Aigner CO, *et al.* Relato de caso: bebê arlequim-ictiose congênita. *Arq Catarin Med.* 2008; 37(4).
- [12] Paller AS, Mancini AJ. HURWITZ Dermatologia Pediátrica. Tratado de Doenças de Pele na Infância e Adolescência. Re-vinter. 2009; 5:109-14.

REABILITAÇÃO ESTÉTICA POSTERIOR COM COROA EM CERÂMICA PURA CIMENTADA COM CIMENTO DUAL: RELATO DE CASO CLÍNICO

CLINICAL EVALUATION OF A POSTERIOR SINGLE CROWN IN LITHIUM DISILICATE CEMENTED WITH DUAL CEMENT

GABRIELA GUIMARÃES MONTEIRO^{1*}, ANDRÉ FILIPE CARNEIRO², PATRÍCIA SARAM PROGIANTE³, CLEVERSON OLIVEIRA E SILVA⁴, FABIANO CARLOS MARSON⁵

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Odontologia da Faculdade Ingá; 2. Especialista em Prótese Dentária e Mestrando em Prótese Dentária da Faculdade Ingá; 3. Professora, Doutora do Curso de Odontologia da Faculdade Ingá; 4. Professor, Doutor do Curso de Odontologia da Faculdade Ingá; 5. Professor do Mestrado em Prótese da Faculdade Ingá.

*Rua Osvaldo Cruz, 125, apto 102 B, Paraty, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87020-200. bibi_gmonteiro92@hotmail.com

Recebido em 19/08/2015. Aceito para publicação em 24/08/2015

RESUMO

A busca pela estética em Odontologia é um desafio para profissionais e pacientes. Elementos dentais perdidos, em formatos que desagradam os pacientes ou escurecidos podem ser substituídos por peças protéticas e a exigência tanto por parte dos profissionais quanto dos pacientes é que estas harmonizem com os dentes remanescentes e tecidos adjacentes ou que, em muitos casos, melhorem as condições estéticas apresentadas inicialmente. O desenvolvimento dos sistemas cerâmicos vem ajudando a garantir um tratamento reabilitador estético confiável, pois em relação às estruturas dentárias estes possuem ótimas propriedades mecânicas, biológicas e ópticas, sendo muito utilizados na odontologia restauradora. O objetivo do presente trabalho é demonstrar a reabilitação estética posterior do elemento 45 com uma coroa em cerâmica pura sistema IPS e.max cimentada com um novo cimento Dual - Enforce Mais.

PALAVRAS-CHAVE: Cerâmica, coroas, estética dentária.

ABSTRACT

The search for esthetics in dentistry is a challenge for professionals and patients. Lost dental elements, teeth in shapes that are displeasing patients or blackened can be replaced with prosthetic pieces and the demand by both professionals and patients is that they harmonize with the remaining teeth and adjacent tissues or, in many cases, improve esthetic conditions presented initially. The development of all ceramic systems has helped ensure reliable esthetic rehabilitation treatment and as compared to dental structures the all ceramic systems have excellent

mechanical, biological and optical properties and are widely used in restorative dentistry. The purpose of this study is to demonstrate the subsequent esthetic rehabilitation of the element 45 with an all-ceramic crown cemented IPS e.max system with Dual Enforce New cement (Dentsply).

KEYWORDS: Ceramic, crowns, esthetics dental.

1. INTRODUÇÃO

As coroas metalocerâmica tradicionais não promovem troca de luz devido à sua estrutura metálica e a camada opaca aplicada sobre esta, apresentando uma estética comprometida quando comparada aos dentes naturais. Já as coroas em cerâmica pura aumentam a transmissão e difusão de luz e conseqüentemente apresentam resultados estéticos melhores e mais naturais quando comparadas às coroas metalocerâmica. O surgimento dos sistemas cerâmicos livres de metal e associação com os procedimentos adesivos e cimentos resinosos tornou possível a reabilitação dos dentes com estética, durabilidade e longevidade^{1,2,3}.

As coroas livres de metal podem ser confeccionadas tanto por zircônia quanto dissilicato de lítio e o cirurgião dentista deve fazer sua escolha observando e avaliando as condições iniciais do paciente: exigência estética do caso clínico, qual elemento será reabilitado, a cor em que se encontra, situação da oclusão, tipo de preparo que será feito, a quantidade de remanescente dentário, a capacidade adesiva da cerâmica, o cimento adesivo que deve ser utilizado e a relação da restauração com os tecidos periodontais⁴.

A cimentação adesiva é fundamental no sucesso clínico das restaurações em cerâmica pura, aumentando a resistência à fratura através da união adesiva, diminuindo

do as microinfiltrações e melhorando a translucidez das peças, pois o cimento auxilia na transmissão da luz pelo material cerâmico⁵. A função primária da cimentação é estabelecer retenção confiável, durabilidade do selamento do espaço entre o dente e a peça e promover propriedades ópticas adequadas. Devido à solubilidade, o uso de cimentos a base de água depende praticamente da retenção do preparo e da correta adaptação marginal da peça. Os cimentos resinosos são insolúveis e apresentam excelentes efeitos estéticos. A criação de uma camada híbrida, através do condicionamento da peça com ácido fluorídrico associado à aplicação de agente silano, aumenta a molhabilidade do cimento na superfície da peça e permite aos cimentos resinosos promover estabilidade a longo prazo^{1,2}.

Entre as opções de cimentos resinosos para as coroas em cerâmica pura temos os cimentos resinosos duais, que são materiais cuja polimerização ocorre por duas formas: química através da reação do peróxido de benzoíla com as aminas terciárias; e física através da ação da luz do fotopolimerizador sobre os fotoiniciadores (canforoquina). São indicados para a cimentação de restaurações indiretas em cerâmica pura pois a polimerização química garante a polimerização nas regiões mais profundas, onde não ocorrerá prejuízo neste procedimento se a luz do fotopolimerizador não atravessar totalmente a camada opaca de cerâmica⁶. Ele também aumenta o tempo para o relaxamento do estresse de contração, pois proporcionar uma reação mais lenta⁷.

O objetivo deste artigo é descrever um caso clínico utilizando uma coroa de sistema cerâmico livre de metal IPS e.max, cimentado com cimento adesivo dual Enforce Mais (Dentsply).

2. RELATO DE CASO

Paciente J.B., sexo masculino, 55 anos, compareceu ao consultório e relatou durante a anamnese que seu pré-molar inferior se encontrava com aspecto escurecido.



Figura1. Dente preparado

Durante o exame clínico constatou-se que o elemento 45 possuía uma coroa provisória em resina acrílica que manchou com o passar do tempo, prejudicando assim a harmonia estética deste com os outros elementos presentes na cavidade bucal. Exames clínicos e radiográficos confirmaram a vitalidade pulpar do elemento 45.



Figura 2. Silano (Dentsply) aplicado na estrutura interna da coroa

O plano de tratamento proposto foi a reabilitação do dente através de uma coroa em cerâmica pura sistema IPS e.max, injetado e monolítico. Após a aprovação do tratamento pelo paciente, foi retirada a coroa provisória do elemento 45 através de um saca-prótese seguido do reparo do remanescente dental com as brocas 2135 e 2135F seguindo os conceitos mecânicos e biológicos para preparo de prótese livre de metal (Figura 1).



Figura 3. Fio retrator Ultrapak #00 (Ultradent) adaptado no sulco gengival

Na mesma sessão clínica foi confeccionado um provisório pela técnica da resina adaptada “bolinha”, onde foi misturado o pó e o líquido (Duralay) e aguardado 2 minutos para se estabelecer a fase borrachoide para que assim fosse adaptada ao dente preparado. Em seguida, os excessos foram removidos e foi realizada uma anatomização e a verificação do ponto de contato entre as proximais assim como a oclusão. Após a verificação da oclusão o provisório recebeu acabamento e polimento com borrachas e discos de feltro e a cimentação foi feita com o cimento provisório Provy (Dentsply).



Figura 4. Dentes vizinhos protegidos com fita Isolem (TDV)

O paciente aguardou uma semana com o provisório instalado e na sessão seguinte foi realizada a moldagem do preparo. Após a remoção do provisório e limpeza do preparo foi inserido o fio retrator Ultrapak #00 (Ultradent) e realizada a moldagem com silicone de adição Aquasil (Dentsply) através da técnica de dois passos, onde primeiro foi realizada a moldagem com o silicone pesado e em seguida com o material leve. A moldagem do arco antagonista foi realizada com silicone pesado e registrou-se a mordida em silicone de adição pesado. Os moldes foram enviados para o laboratório para a confecção da coroa em cerâmica livre de metal a base de dissilicato de lítio IPS e.max.



Figura 5. Condicionamento ácido no preparo

A coroa cerâmica foi confeccionada pelo laboratório através da injeção das pastilhas de IPS e.max em bloco monolítico e maquiada. A peça definitiva foi provada, verificada a adaptação cervical, checagem de oclusão e verificação do ponto de contato, necessitando de um ajuste na proximal entre os dentes 44-45. Após o ajuste, foi iniciado o tratamento da peça, com aplicação em seu interior de ácido fluorídrico 10% durante 20 segundos, seguindo de lavagem e secagem para que assim fosse aplicado o agente silano (Dentsply) e em seguida o adesivo foi aplicado e fotopolimerizado por 20 segundos

(Figura 2).



Figura 6. Preparo lavado e seco

Antes de ser feito o tratamento do dente, foi inserido no sulco gengival o fio retrator Ultrapak #00 (Ultradent) (Figura 3) e em seguida os dentes vizinhos foram protegidos com fita veda rosca Isolem (TDV) (Figura 4).



Figura 7. Aplicação do adesivo XP Bond (Dentsply) no preparo



Figura 8. Fotopolimerização por 20 segundos

Então, foi aplicado na superfície do preparo o ácido fosfórico a 37% durante 15 segundos (Figura 5), seguindo de lavagem com água e secagem com jato de ar

(Figura 6). Em seguida, com um micro-brush foi aplicado o sistema adesivo XP Bond (Dentsply) no preparo (Figura 7) e promovido a fotopolimerização por 20 segundos (Figura 8).



Figura 9. Cimento Dual Enforce Mais (Dentsply) inserido no interior da coroa

O cimento Dual Enforce Mais (Dentsply), foi inserido através de uma seringa, no interior da coroa (Figura 9) e em todo o término cervical e extensão do preparo do dente (Figura 10).



Figura 10. Cimento Dual Enforce Mais (Dentsply) sendo aplicado em todo o preparo, observe que possui uma ponta misturadora.



Figura 11. Retirada do excesso de cimento

A coroa foi levada e adaptada ao preparo sendo feita a retirada dos excessos de cimento através de uma espá-

tula (Figura 11) seguindo com a remoção do fio retrator com uma sonda exploradora. Nota-se na Figura 12 o aspecto final da coroa após a cimentação, remoção de excessos e do fio retrator e checagem de oclusão.



Figura 12. Aspecto final da coroa.

3. DISCUSSÃO

Os sistemas cerâmicos tem atingido ótimos resultados funcionais, estéticos e melhoria das técnicas laboratoriais para sua confecção e composição com a incorporação de software e máquinas robotizadas aos sistemas de fabricação chamado CAD/CAM⁸. Por outro lado, ainda existem muitas dúvidas quanto a longevidade estrutural das cerâmicas principalmente quando utilizadas para reabilitação de dentes posteriores. Porém Gerht (2013)¹, relata que as taxas de sobrevivência de coroas IPS emax após 8 anos é de 94,8% e que a localização (posterior ou anterior) não influenciou nesta sobrevivência das peças.

Os sistemas cerâmicos livres de metal possuem diferentes características e indicações, portanto é de extrema importância que o cirurgião-dentista saiba optar por qual a melhor escolha de cerâmica a ser utilizada para determinado caso clínico, se reforçada com zircônia, ou dissilicato de lítio⁹. Segundo Reis (2012)¹⁰, na odontologia, nem todos os elementos chamados zircônia são iguais entre si, pois diferem quanto ao tipo e quantidade de estabilizantes, nível de contaminantes que atuam como poros e graus de pureza. Esse material possui características únicas como um alto resultado estético e alta velocidade e tecnologia dos processos CAD-CAM, além de ser um sistema mais resistente e passível de ser fixado com qualquer agente cimentante, contudo não utilizado neste caso clínico. Já Massola (2012)¹⁰, relata que as cerâmicas a base de dissilicato de lítio (E.max) possuem propriedades favoráveis como a utilização de sistemas adesivos para a fixação de coroas tendo a vantagem de formar um corpo único devido a adesão química entre dente-cimento-cerâmica, preservação da estrutura dentária e menos desgaste, além da proteção do complexo dentina-polpa. Essas propriedades favoráveis influenciaram na escolha do sistema cerâmico no caso relatado, no

qual foi possível reabilitar com menos desgaste, preservando assim a vitalidade do elemento dental, além de devolver estética e função ao paciente utilizando um sistema cerâmico a base de dissilicato de lítio.

Apesar da forma geométrica do preparo ocupar um lugar de destaque no sucesso da adaptação das coroas de cerâmica pura, a evolução dos cimentos e a escolha de qual será utilizado também é fator primordial para uma segura estabilidade e fixação das mesmas¹¹. Recentemente, um subgrupo de cimento resinoso foi introduzido no mercado, o cimento autoadesivo, que com o passar do tempo foi ganhando popularidade devido ao fato de dispensar condicionamento prévio e a prévia aplicação de um sistema adesivo¹². Segundo Souza (2011)¹³, o mesmo é indicado para união de vários substratos como porcelana, amálgama, dentina e esmalte e possui inúmeras vantagens como uma boa biocompatibilidade, menor suscetibilidade à umidade e microinfiltração, menor sensibilidade pós-operatória devido a não remoção da smear layer e reforço de substratos fragilizados por possuir um bom potencial de se aderir tanto a restaurações quanto ao dente, permitindo sucesso nas reabilitações estéticas. Contudo, também adquire algumas desvantagens, tais como menor resistência de ligação se comparado aos cimentos convencionais, e alta viscosidade, gerando uma insuficiente adaptação ao substrato dental, sendo mais para cimentação de peças à base de zircônia.

Entretanto, Velo (2013)¹⁴, ainda argumenta sobre o desempenho da aderência dos cimentos resinosos autoadesivos à dentina como satisfatório, já em esmalte essa união é fraca, portanto, pode não ser o material ideal para cimentar coroas parciais, inlays, facetas e braquetes ortodônticos na presença de uma considerável superfície de esmalte, onde se houver um condicionamento ácido seletivo do esmalte prévio à cimentação pode ser benéfico para a adesão nesse substrato, mas, por outro lado, é prejudicial à união em dentina.

O cimento resinoso dual é amplamente utilizado nas cimentações de peças em cerâmica pura. Segundo Prakki (2001)⁶, as vantagens deste cimento são várias: tempo de trabalho que pode ser controlado pelo operador com o controle da fotopolimerização, fácil remoção dos excessos de material, completa conversão do cimento e a resistência à compressão, superiores aos demais cimentos. O autor alerta para os cuidados que se deve ter ao fazer o uso do cimento dual: adequada fotoativação do material, controle rigoroso da umidade, exercer pouco esforço mastigatório nas primeiras 24 horas após a cimentação e proteção adequada do remanescente dental. Porém, se os cuidados forem seguidos corretamente o resultado do procedimento será otimizado. Deste modo, vários cirurgiões-dentistas optam pela preferência do uso do cimento resinoso dual, pois suas vantagens e o seu correto uso superam suas limitações, sendo este o escolhido para a reabilitação dentária demonstrada no presente caso clí-

nico.

4. CONCLUSÃO

A partir do relato do caso clínico, pode-se concluir que através de um correto planejamento feito pelo cirurgião-dentista assim como a confecção de um preparo adequado e o uso de materiais de qualidade, como as cerâmicas puras, seguindo seus protocolos clínicos de utilização, é previsível que se obtenha um resultado estético satisfatório e agradável tanto para o paciente quanto para o profissional.

REFERÊNCIAS

- [1] Gehrt M, Wolfart S, Rafai N, Reich S, Edelhoff D. "Clinical results of lithium-disilicate crowns after up to 9 years of service." *Clin Oral Investig.* 2013; 17(1): 275-84.
- [2] Marson FC, Manetti LP. Avaliação longitudinal de coroas livres de metal. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research.* 2013; 1(1):11-17.
- [3] Verde FAV, Pupo YM, Kose C, Gomes GM, Gomes JC. Previsibilidade com cerâmicas em dentes anteriores: IPS e.max Press e e.max Ceram. *Rev Dental Press Estét.* 2011; 8(1):76-88.
- [4] Fonseca RB, Almeida LN, Favarão IN, Kasuya AVB. Harmonia estética trabalhando com diferentes pastilhas cerâmicas em preparos sobre metal e dente: relato de caso. *Rev Dental Press Estét.* 2014; 11(3):97-109.
- [5] Hämmerle C, Sailer I, Thoma A, Halg G, Suter A, Ramel C. Cerâmicas odontológicas – aspectos essenciais para a prática clínica. 1ª ed. São Paulo: Quintessence Ltda; 2009.
- [6] Prakki A, Carvalho RM. Cimentos resinosos dual: características e considerações clínicas. *Rev Fac Odontol São José dos Campos.* 2001; 4(1):21-6.
- [7] Gouvêa CVD, Filho TRM, Weig KM, Dória JNSM. Resistência à flexão de cimentos resinosos com polimerização dual. *Rev Odonto Ciênc.* 2008; 23(2):156-60.
- [8] EliceGUI LET, Casas J. Reabilitação estética e funcional com diferentes sistemas cerâmicos: uma visão do ponto de vista da adesão. *Rev Dental Press Estét.* 2011; 8(2):96-111.
- [9] Freitas CMC, Freitas WMC, Freitas RMC, Freitas JNK. É seguro utilizar restaurações totalmente cerâmicas em dentes posteriores? Relato de um caso clínico. *Rev Dental Press Estét.* 2015; 12(1):56-65.
- [10] Massola FF, Reis RS. Na sua rotina clínica, ao indicar coroas unitárias cerâmicas metal free, você geralmente prefere as reforçadas com zircônia ou as com dissilicato de lítio? *Rev Dental Press Estét.* 2012; 9(2):34-8.
- [11] Lima RBW, Figueiredo RJA, Andrade AKM, Duarte RM. Otimizando a estética do sorriso através de coroa cerâmica "metal free" - Relato de caso. *Rev Bras Ciênc Saúde.* 2012; 17(2):165-70.
- [12] Hilgert LA, Júnior SM, Vieira LCC, Gernet W, Edelhoff D. A escolha do agente cimentante para restaurações cerâmicas. *Clínica - International Journal of Brazilian Dentistry.* 2009; 5(2):194-205.

- [13] Souza TR, Filho JCBL, Beatrice LCS. Cimentos auto-adesivos: eficácias e controvérsias. Revista Dentística on line. 2011; 10(21):20-5.
- [14] Velo MMAC, Pecorari VGA, Amaral FLB, Basting RT, França FMG. Cimentos resinosos autoadesivos. Rev Dental Press Estét. 2013;10(3):42-51.

TWIN FORCE BITE CORRECTOR COMO ALTERNATIVA PARA TRATAMENTO DAS MÁ OCLUSÕES DE CLASSE II, UM RELATO DE CASO

TWIN CORRECTOR AS AN ALTERNATIVE BITE FORCE TREATMENT OF CLASS II MALOCCLUSIONS, A CASE REPORT

DANILO TRINDADE¹, RENATA CRISTINA GOBBI OLIVEIRA^{2*}, RICARDO CÉSAR GOBBI DE OLIVEIRA³, FRANCISCO KELMER⁴

1. Acadêmico do curso de graduação em Odontologia da Faculdade INGA, Brasil; 2. Doutorado em Ortodontia pela Faculdade de Odontologia de Bauru - USP, Brasil; 3. Doutorado em Ortodontia pela Faculdade de Odontologia de Bauru - USP, Brasil; 4. Acadêmico do curso de Pós-graduação em Ortodontia pela Faculdade INGA, Brasil.

* Rua: Silva Jardim,30, 3º andar, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87013-010. recgo@hotmail.com

Recebido em 06/08/2015. Aceito para publicação em 10/08/2015

RESUMO

Atualmente, os aparelhos propulsores de mandíbula ortopédicos fixos, têm sido amplamente utilizados em virtude de não apresentarem necessidade de colaboração do paciente quando comparado aos aparelhos funcionais removíveis. Além disso, evidências científicas têm demonstrado que o tratamento da má oclusão de Classe II na dentadura permanente, em uma fase, é mais eficiente quando comparado ao protocolo de tratamento em duas fases, uma vez que resultados oclusais e cefalométricos semelhantes são obtidos em tempos de tratamento consideravelmente menores. Neste artigo será descrito a utilização do aparelho funcional fixo *Twin Force Bite Corrector* (TFBC) que representa uma alternativa de tratamento para a má oclusão de Classe II de grande eficiência clínica, fácil instalação e boa aceitação por parte do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Ortodontia, classe II, Twin Force, TFBC.

ABSTRACT

Currently, fixed functional appliances, have been widely used due to present a better compliance to the patient, when compared to removable functional appliances. Furthermore, scientific evidence has shown that treatment of Class II malocclusions in the permanent dentition, in a stage is more efficient when compared to the treatment protocol in two phases, since occlusal cephalometric and similar results are obtained in times of considerably smaller treatment. Here, we described the use of fixed functional appliance *Twin Force Bite Corrector* (TFBC) that represents an alternative treatment for malocclusion class II major clinical efficiency, easy installation and good acceptance by the patient.

KEYWORDS: Orthodontics, class II, Twin Force, TFBC.

1. INTRODUÇÃO

A má oclusão Classe II de Angle é caracterizada por uma discrepância dentária ântero-posterior em relação à posição do molar inferior que pode ou não estar associada a alterações esqueléticas. A má oclusão de Classe II representa um dos problemas mais comuns na prática ortodôntica, independentemente das causas, seja por protrusão maxilar, retrusão mandibular ou combinação. Além do comprometimento estético, o fato de vir associada a um overjet acentuado faz com que o paciente fique mais exposto a traumas dentários^{1,2,3}.

A característica mais comum desta má oclusão é a presença de uma retrusão mandibular, estudos mostram que na maioria das situações, a discrepância esquelética de Classe II não se autocorrigem com o crescimento, portanto o tratamento ortodôntico visando corrigir a discrepância esquelética entre as bases ósseas se torna necessário uma vez que se define a etiologia e as características da má oclusão, é possível selecionar o método mais eficaz de tratamento^{4,5}.

Existem várias abordagens terapêuticas para o tratamento da classe II, uma grande variedade de aparelhos funcionais fixos e removíveis tem sido descritos na literatura, sendo que a utilização de aparelhos ortopédicos funcionais fixos para protração mandibular tem se destacado, os aparelhos funcionais fixos representam uma das principais modalidades de tratamento em pacientes que se encontram em fase de crescimento em virtude de apresentarem uma melhor colaboração do paciente quando comparado aos aparelhos funcionais removíveis tornando o tratamento mais eficiente^{6,7}.

Embora o aparelho de Herbst seja o mais utilizado e pesquisado, a literatura apresenta outros aparelhos de protração da mandíbula fixos que utilizam o mesmo

mecanismo de ação, mas com modificações em substituição ao sistema telescópico do Herbst, como o Jasper Jumper, o Mara, o APM, o Eureka Spring, o Churro Jumper, o Universal Bite Jumper, o Klaper Superspring II, o FMA, o Forsus e o Twin Force BiteCorrector⁸.

O *Twin Force Bite Corrector* (TFBC) é um aparelho funcional fixo híbrido encaixado bilateralmente nos arcos superior e inferior possui dois Cilindros/telescópicos montados paralelamente com uma mola em espiral de níquel titânio dentro de cada um que mantém a unidade ativa do aparelho. Estes cilindros estão conectados a hastes metálicas cujas extremidades são formadas por um sistema de encaixe articulado que confere mobilidade ao aparelho e permite execução dos movimentos de lateralidade com grande liberdade, fornecendo mais conforto ao paciente^{4,5,9}.

O TFBC deve ser usado concomitantemente com o aparelho fixo quando este se encontra com um fio rígido (0,019"x0,025" aço ou 0,021"x0,025" aço) para evitar possíveis deflexões, uma vez que o aparelho é fixado diretamente nos arcos. Nos casos de classe II, o propulsor é fixado na mesial dos molares no arco superior e na distal dos caninos no arco inferior. No ato de fixação, os pistões são comprimidos liberando uma força constante de 210g que promove um avanço mandibular, levando o paciente a uma relação de topo^{4,5,9}.

O aparelho é fabricado em dois diferentes tamanhos: padrão (424-215 Ti – código *Ortho Organizers, Carlsbad, CA - EUA*) e pequeno (424-216 Ti). Se a medida obtida da face mesial, do tubo do primeiro molar superior até a distal do bráquete do canino inferior mínima for igual a 27mm e a máxima 36mm, utiliza-se o tamanho padrão (424-215 Ti). Se a medida mínima for igual a 23mm e a máxima 32mm, utiliza-se o tamanho pequeno (424-216 Ti)^{4,5,9}.

O aparelho TFBC produz três vetores de força em cada região de sua instalação. No arco superior, ele promove uma força para distal em todos os dentes superiores e uma força de intrusão e vestibularização dos molares superiores. No arco inferior, promove uma força para mesial em todos os dentes inferiores e uma força de intrusão e vestibularização dos dentes da região anteroinferior⁵.

O tempo de tratamento com o TFBC está diretamente relacionado com a severidade oclusal da relação existente entre os primeiros molares. Na maioria das situações, varia de 3 a 7 meses de uso. O aparelho deve ser removido quando o paciente apresentar, uma relação molar sobrecorrigida, ou seja, uma relação de Classe III (1 a 2 mm da relação de Classe I). Sabendo que estudos relatam uma tendência de recidiva e retorno à má oclusão de Classe II, sendo recomendando que se realize uma sobrecorreção da relação molar visando chegar a uma oclusão de classe I ou o mais próximo disso após a remoção do aparelho^{10,11}.

Segundo Guimarães⁴, após a correção da má oclusão de Classe II com o TFBC, elásticos intermaxilares de Classe II devem ser utilizados como uma forma de contenção ativa por um período médio de 3 meses. Lembrando que pode-se observar uma mordida cruzada anterior na remoção do TFBC. Essa situação tende-se a normalizar durante a fase de contenção ativa com o uso dos elásticos de Classe II.

Com relação aos efeitos dentários e esqueléticos decorrentes especificamente do TFBC, promoveu a restrição do deslocamento anterior da maxila e não foram observadas alterações significantes no comprimento e posição da mandíbula. Além disso, houve uma melhora da relação maxilomandibular, restrição da mesialização dos molares superiores, vestibularização dos incisivos inferiores, extrusão dos molares inferiores, correção da relação molar e redução da sobressaliência e sobremordida^{3,4,7}.

Sendo assim este trabalho tem por objetivo apresentar uma abordagem alternativa para o tratamento ortodôntico das más oclusões de Classe II. Através de um relato de caso clínico, no qual foi utilizado o aparelho funcional fixo *Twin Force Bite Corrector* (TFBC) o qual representa uma alternativa de tratamento para a má oclusão de Classe II de grande eficiência clínica, fácil instalação e boa aceitação por parte do paciente.

2. RELATO DE CASO

A paciente M.E.O., de 10 anos e 10 meses de idade, compareceu na clínica Odontológica da Faculdade Ingá Uningá, queixando-se de “dentes para trás”. Durante a avaliação, foi diagnosticado que a mesma possuía má oclusão de Classe II, divisão 1. A maxila estava bem posicionada (ângulo nasolabial normal) e a mandíbula apresentava-se retruída, o perfil facial era convexo, Figura 1.

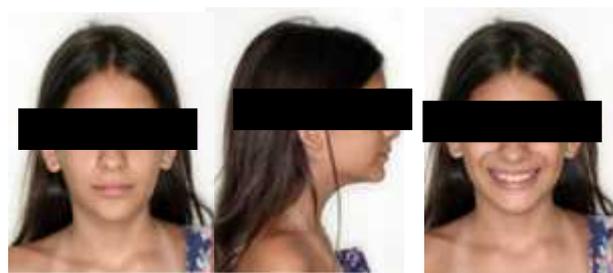


Figura 1. Fotografias extrabucais do perfil ao início do tratamento, extrabucal frontal, extrabucal lateral, extrabucal sorrindo.

Paciente não apresentava apinhamento no arco superior e na região anteroinferior havia pequenas giroversões Figura 2. A queixa principal da paciente era a convexidade do perfil facial e o trespasse horizontal aumentado.



Figura 2. Fotografias intrabucais ao início do tratamento, intrabucal lateral direita, intrabucal frontal, intrabucal lateral esquerda.

Considerando as características faciais, oclusais e cefalométricas da paciente, foi proposto o tratamento da Classe II com o aparelho TFBC. E com aparelho fixo convencional. Inicialmente foi instalado nos arcos superior e inferior o aparelho convencional para dar início ao alinhamento e nivelamento das arcadas Figura 3.



Figura 3. Fotografias intrabucais ao final do alinhamento e nivelamento, extrabucal frontal, extrabucal lateral, extrabucal frontal sorrindo.

Após alinhamento e nivelamento dos arcos dentários e adaptação do arco 0.019" x 0.025" de aço inoxidável, foi utilizado o aparelho TFBC por 10 meses para corrigir a Classe II Figura 4.



Figura 4. Fotografias intrabucais ao final do alinhamento e nivelamento e após a instalação do Twin Force Bite Corretor.

Após a remoção do TFBC, elásticos de Classe II foram utilizados por 4 meses como contenção ativa Figura 5.



Figura 5. Fotografias intrabucais ao final do alinhamento e nivelamento e após a remoção do Twin Force Bite Corretor utilizando elástico classe II como contenção.

Após os 4 meses da contenção ativa com elástico 3x3, foi solicitado um RX panorâmico de controle para avaliação do tratamento, finalização e remoção do aparelho fixo Figura 6.



Figura 6. Radiografia panorâmica final, antes da remoção do aparelho fixo.

O tempo total de tratamento foi de 2 anos e 5 meses. Como contenção, foi utilizada uma placa de Hawley modificada na arcada superior e uma contenção fixa 3x3 inferior Figura 7.



Figura 7. Fotografias intrabucais ao final do alinhamento e nivelamento e após remoção do aparelho fixo como contenção superior placa de hawley e inferior 3x3.

3. DISCUSSÃO

Como esperado e já observado em casos de pacientes que utilizaram o TFBC houve alteração favorável no perfil mole da paciente com redução da convexidade facial. Melhoras no perfil facial de pacientes tratados com o TFBC foram relatadas em vários casos clínicos publicados na literatura^{13,14}.

A Correção da classe II, do trespassse horizontal e vertical, a melhora na relação maxilo-mandibular, a manutenção do padrão horizontal e a predominância dos efeitos dento alveolares em relação aos esqueléticos, observados no caso abordado, também foram observados por outros autores^{7,13,14}.

O uso do TFBC por quatro meses permitiu atingir os objetivos desejados. Este é o tempo médio de uso relatado na literatura para esse aparelho^{7,13,14}. O tratamento com o TFBC, quando comparado aos tratamentos realizados com outros propulsores mandibulares (como herbst, APM, forsus e jasper jumper), pode ser considerado mais eficiente, pois o tempo médio de uso dos outros propulsores varia de 5 a 12 meses^{15,16}.

Um estudo realizado por Campbell⁹, mostrou que, de uma amostra com 22 pacientes, 20 permaneceram com relacionamento estável após controle de 6 anos, denotando estabilidade dos casos tratados com o propulsor *Twin Force*^{9,17}.

4. CONCLUSÃO

O aparelho *Twin Force Bite Corrector* representa uma alternativa eficiente de tratamento para pacientes jovens e/ou adultos com má oclusão de Classe II dentária e/ou esquelética. Dentre as principais vantagens deste aparelho podemos citar a facilidade e tempo reduzido para a instalação; o fato de não depender da colaboração do paciente; liberação de força constante; versatilidade, uma vez que pode ser utilizado em casos tratados com e sem extração e propiciar conforto ao paciente durante o uso clínico, uma vez que confere grande liberdade nos movimentos de lateralidade da mandíbula.

REFERÊNCIAS

- [01] Angle EH. Classification of malocclusion. Dent Cosmos. 1989; 41(3):248-64.
- [02] McNamara JAJR. Components of Class II malocclusion in children 8-10 years of age. Angle Orthod. 1981; 51(3):177-202.
- [03] Freitas MR, Santos MAC, Freitas KMS, Janson G, Freitas DS, Henriques JFC. Cephalometric characterization of skeletal I Class II, division 1 malocclusion in white Brazilian subjects. J Appl Oral Sci. 2005; 13(2):198-203.
- [04] Guimarães CH Jr, Henriques JF, Janson G, De Almeida M, Araki J, Cançado RH. Prospective study of dento skeletal changes in Class II division malocclusion treat-

- ment with Twin Force Bite Corrector. *Angle Orthod.* 2013; 83(2):319-26.
- [05] Cançado RH, Pinzan A, Janson G, Henriques JFC, Neves LS, Canuto CE. Eficiência dos protocolos de tratamento em uma e duas fases da má oclusão de Classe II, divisão 1. *Rev Dental Press Ortodon Ortop Facial.* 2009; 14(1):61-79.
- [06] Henriques JFC, Maltagliati LA, Pinzan A, Freitas MR. Estudo longitudinal das características da má oclusão de classe II, 1ª divisão sem tratamento, em jovens brasileiros, leucodermas por um período médio de 3 anos e 4 meses. *Rev Dent Press Ortodon Ortop Facial.* 1998; 3(3):52-66.
- [07] Guimarães Júnior CH. Estudo das alterações dento esqueléticas decorrentes do tratamento da má oclusão de Classe II, 1ª divisão, com o aparelho propulsor mandibular Twin Force Bite Corrector, associado à aparelhagem fixa (Tese Doutorado). Bauru: Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2008.
- [08] Flores MIRC, Major PM, Major WP. Soft Tissue Changes with Fixed Functional Appliances in Class II division 1- A Systematic Review. *Angle Orthodontist.* 2006; 76(4).
- [09] Campbell ES. A prospective clinical trial and mechanical analysis of a push type! Xedinter maxillary Class II correction appliance [Dissertação]. Farmington (Connecticut): University of Connecticut Health Center; 2003.
- [10] Pancherz H. The effects, limitations, and long-term dentofacial adaptations to treatment with the Herbst appliance. *Semin Orthod.* 1997; 3(4):232-43.
- [11] Janson GRP, Toruño JL, Martins DR, Henriques JFC, Freitas MR. Class II treatment effects of the Fränkel appliance. *Eur J Orthod.* 2003; 25(3):301-9.
- [12] Freitas MR, Freitas DS, Pinheiro FHSL, Freitas KMS. Prevalência das más oclusões em pacientes inscritos para tratamento ortodôntico na Faculdade de Odontologia de Bauru-USP. *RevFacOdontolBauru.* 2002;10(3):164-9.
- [13] Rothenberg J, Campbell ES, Nanda R. Classe II Correction with Twin Force Bite Corrector. 2004; 38(4):232-40.
- [14] Davoody AR, Feldman J, Uribe FA, Nanda R. Mandibular molar protraction with twin force bite corrector in a class II patient. *J Clin Orthod.* 2011; 45(4):223-8.
- [15] Moro A, Locatelli A, Silva JFE, Bié MDD, Lopes SK. Eficiência no tratamento da má oclusão de classe II com o aparelho forsus. *Orthodontic Science and Practice.* 2010; 3(11):229-39.
- [16] Rego MVNN, Thiesen G, Marchioro EM, Silva Filho OG, Rizzato SMD. Estudo esquelético do tratamento precoce da má oclusão de classe II, 1ª divisão, com o aparelho Herbst: alterações esqueléticas sagitais. 2005; 10(6):120-40.
- [17] Chhibber A, Upadhyay M, Uribe F, Nanda R. Long-Term stability of class II correction with twin force bite corrector. *J Clin Orthod.* 2010; 44(6):363-76.

SUPRANUMERÁRIOS NA REGIÃO DE MANDÍBULA SEMI-IRROMPIDO E IRROMPIDO: PLANEJAMENTO E TRATAMENTO DE UM CASO CLÍNICO

SUPERNUMERARY IN THE REGION OF JAW SEMI-ERUPTED AND ERUPTED: PLANNING AND TREATMENT OF A CASE

ALANA CASSIANO BECKHAUSER^{1*}, RENATO VICTOR DE OLIVEIRA²

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

* Rua Rio Juruá, 35b, Jardim Novo Oásis, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87043-680 alanabeckhaser@hotmail.com

Recebido em 12/06/2015. Aceito para publicação em 22/08/2015

RESUMO

Os dentes supranumerários são de etiologia ainda não muito bem definida. É considerada uma anomalia numérica sendo detectada por radiografias ou por exame clínico, podendo ocorrer em ambas às dentições sendo mais frequente na dentição permanente. A anatomia do dente supranumerário pode ser semelhante ao dente normal ou atípico. Este artigo tem como objetivo apresentar o caso clínico de um adolescente de 16 anos, sexo masculino que apresentava três dentes supranumerários sendo um semi-irrompido na região de pré-molares lado esquerdo e dois irrompidos na região de pré-molares lado direito da mandíbula. O plano de tratamento proposto foi à remoção cirúrgica para assim prevenir possíveis cistos, tumores, reabsorções radiculares e impacção de dentes permanentes.

PALAVRAS-CHAVE: Supranumerário, mandíbula, remoção cirúrgica.

ABSTRACT

Supernumerary teeth are etiology still not very well defined. It is considered a numerical anomaly being detected by radiography or clinical examination and can occur in both the dentition is more frequent in permanent dentition. The anatomy of the supernumerary tooth may be similar to normal or atypical tooth. This article aims to present a case of a 16 year-old male who presented three supernumerary teeth being a semi-erupted in the left pre molars side and two erupted in the pre molars right side of the jaw region. The proposed treatment plan was surgical removal order to prevent possible cysts, tumors, root resorption and impaction of permanent teeth.

KEYWORDS: Supernumerary, jaw, surgical removal.

1. INTRODUÇÃO

Segundo Barros & Barreto (2004)¹, a espécie humana apresenta um número constante de dentes, 20 dentes deciduos e 32 dentes permanentes. Qualquer dente que exceda o número normal nas dentições decídua e per-

manente é considerado supranumerário. Pode ocorrer como um caso isolado ou múltiplo, unilateral ou bilateral, e apresentada tanto na maxila quanto na mandíbula. Os dentes supranumerários são geralmente evidenciados radiograficamente e dentre as técnicas radiográficas utilizadas para detecção dos supranumerários encontram-se a oclusal a lateral de crânio e a panorâmica, e para estabelecer sua localização no sentido vestibulo-palatino realiza-se a periapical com variação no ângulo horizontal (técnica de Clarck)^{1,2,3,4}.

Como citados anteriormente elementos supranumerários podem ser encontrados tanto na dentição primária quanto na secundária, sendo a região de pré-maxila aquela que apresenta maior ocorrência, com maior incidência em indivíduos do gênero masculino, na proporção de 2:1⁵. Quanto a localização, a região anterosuperior mostra maior número de casos relatados, seguida pelas regiões de pré-molares inferiores, molares e pré-molares superiores e outros⁶. De acordo com Inchingolo, a prevalência de múltiplos dentes supranumerários na população geral é de 8 a 27% dos casos⁷.

Os dentes supranumerários são classificados como mesiodentes, quando ocorrem na linha média, distomolar (região quarto molar), paramolar com localização lingual ou vestibular a um molar dentesuplementar⁴.

Existem dois tipos morfológicos de dentes supranumerários: suplementar e rudimentar. Suplementar se refere a dentes de forma e tamanhos normais, ao passo que rudimentares incluem tipos cônicos, tuberculados ou malariformes⁸.

A etiologia do supranumerário não é totalmente definida, havendo diferentes teorias que procuram esclarecer a ocorrência desse fenômeno. As três principais teorias são: formação por meio de remanescentes da lâmina dentária, que quando induzidos à iniciação dariam origem a um dente extra; hiperatividade da lâmina dentária, que produziria um número anormal de germes; ou resul-

tado da dicotomia (divisão) de um germe em desenvolvimento⁹.

Existem ainda algumas outras teorias, como a teoria do atavismo, na qual os dentes supranumerários seriam uma reparação dos dentes suprimidos no processo evolutivo do ser humano, ou seja, uma tentativa de reversão à dentição dos ancestrais¹⁰. Doenças sistêmicas e anomalias de desenvolvimento podem estar associadas à presença de supranumerários, à disostose cleidocraniana ou a portadores de defeitos labiopatiais¹¹. E também a síndrome de Marie-Sainton displasia ectodérmica, e a síndrome de Down, trauma que pode ter ocorrido durante o crescimento do folículo dental, são etiologias capazes de provocar uma divisão favorecendo o aparecimento de anomalia¹².

Por ocupar espaço na arcada dentária, muitas vezes ele pode causar um atraso na erupção, ou impação ou até mesmo deslocamentos do dente adjacente¹³. Gerando assim limitações funcionais, sociais e estéticas¹⁴.

O tratamento cirúrgico é unânime na literatura, no entanto, existem controvérsias quanto a época de intervenção cirúrgica¹⁵. Pois é indicada a cirurgia somente se houver indicação de transtorno à saúde bucal do paciente; após a completa erupção da dentição, e quando as raízes dos permanentes estiverem formadas, é que se devem iniciar extrações para preservar os traumas nas raízes¹⁶.

Portanto o objetivo deste foi relatar um caso clínico em que, através do exame radiográfico foi possível observar não somente o dente semi-erupcionado supranumerário, como também mais dois dentes supranumerários irrompidos do lado direito do paciente que não era possível avaliar somente com o exame clínico.

2. RELATO DE CASO

Paciente do gênero masculino, com 16 anos de idade, procurou atendimento na clínica odontológica na Faculdade INGÁ, em junho de 2015, relatando que ao término do tratamento ortodôntico seu Cirurgião Dentista orientou a procurar um Dentista em que este fizesse extração do dente supranumerário semi-irrompido que ele apresentava. Além disso, o paciente apresentava queixa desse dente à mais relatando que incomodava ao falar.

O exame clínico intrabucal foi realizado, onde se detectou o dente supranumerário semi-irrompido na região de pré-molares dentes 34 e 35 na face lingual. Desta forma foi realizada a ficha clínica com anamnese, história médica e odontológica, avaliação da mucosa, oclusão. E foi solicitado um exame complementar a radiografia panorâmica.

Com o exame radiográfico em mãos, constatamos a existência de mais dois dentes supranumerários na região de pré-molares dentes 44 e 45, totalmente irrompidos.

No plano de tratamento indicou-se a remoção do dente supranumerário semi-irrompido na região do dente 34 e 35 e posteriormente encaminhamento para extração dos demais no curso de extensão de cirurgia na faculdade Ingá.



Figura 1. Radiografia Panorâmica dos Supranumerários.



Figura 2. Imagem oclusal do dente supranumerário.



Figura 3. Momento do descolamento cirúrgico.



Figura 4. Dente supranumerário extraído na região do dente 34.



Figura 5. Cicatrização após 7 dias da extração.

3. DISCUSSÃO

O dente supranumerário já é um dente excedente, portanto não terá espaço na arcada dentária para sua erupção sem prejudicar dentes e ou raízes vizinhas, sendo assim sua extração é necessária.

Além disso, eles representam uma importante causa de retenção dental e, a necessidade de um diagnóstico precoce pelos profissionais é de extrema importância. Assim, a realização de exames radiográficos panorâmicos e outros exames de imagens como a tomografia devem ser solicitados, quando o irrompimento de um ou mais dentes estiver cronologicamente alterado ou a história médica odontológica indicar¹⁷.

No Brasil, foi estudada a ocorrência de supranumerários em 4.915 pacientes e encontrou-se prevalência de 3,8% em homens e 2,0% em mulheres, 3,3% na dentição permanente e 0,7% na decídua^{16,18}.

Já a incidência na maxila é bem maior, chegando à proporção de 8:1 em relação à mandíbula, quase 90% localizados na região de incisivos superiores¹⁶.

Embora a literatura relate a prevalência de supranumerário em maxila, neste caso clínico foram constata-

dos os três supranumerários em mandíbula.

Segundo Melamed (1994)¹⁹ os casos de múltiplos supranumerários são muito mais comuns na mandíbula e na região de pré-molares. E quando ocorrem na mandíbula e maxila de formas combinadas também aparecem com maior frequência na região de pré-molares^{19,20}.

De acordo com King et al, o tratamento cirúrgico acarreta algum tipo de sequela, principalmente aos dentes adjacentes. Porém a manutenção do supranumerário terá sempre um potencial maior de patologia, como cistos e tumores²¹.

No intuito de prevenir o desenvolvimento de problemas relacionados a presença dos supranumerários, o tratamento indicado quase sempre consiste na remoção cirúrgica desses elementos. Todavia, deve-se ter cuidado para que uma cirurgia não seja indicada precocemente, a não ser que haja algum tipo de transtorno ao desenvolvimento da dentição. Desta forma torna-se possível selecionar o momento mais adequado para a realização do ato cirúrgico. Neste caso clínico, a escolha de tal procedimento não foi tão problemática, pois o paciente buscou ajuda relativamente tardia, estando com 16 anos, havendo então maturidade emocional suficiente para aceitar a cirurgia, além dos dentes adjacentes já possuírem estágios de formação radicular e erupção completa^{22,23}.

4. CONCLUSÃO

Apesar da prevalência de dentes supranumerários serem em maxila na região anterior, este estudo relatou o caso de um paciente com três supranumerários na região de mandíbula entre pré-molares.

O seguinte estudo constatou a extrema importância de exames complementares como a panorâmica, pois através desta foi possível diagnosticar, planejar o tratamento da remoção cirúrgica, foi somente através da panorâmica que foi possível detectar dois dentes supranumerários irrompidos.

A remoção cirúrgica foi simples, pois o dente estava semi-irrompido. Não houve trauma ou quaisquer problemas pós-operatórios. Concluindo-se que não houve nenhum motivo para indicação de permanência do dente supranumerário.

REFERÊNCIAS

- [1] Barros RS, Barreto C, Mesiodens: Revisão de literatura. 2004. Disponível em: www.odontologia.com.br/artigos.
- [2] Alvarez LC, Tavano O. Curso de radiologia em Odontologia. 4ª. ed. São Paulo: Santos. 1998.;
- [3] Martins LFM, Martins BHOV. Supranumerários em região de incisivos superiores. Relato de caso. Rev Bras Odont, Rio de Janeiro. 1988; 55(2):11-15.
- [4] Orthan A, Ozer L, Orthan K 'Familial occurrence of nonsyndromal multiple supernumerary teeth: A rare condition'. Angle Orthod 2006; 76:891-7.

- [5] Bodin I, Julin P, Thomsson M. Huperdontia: I : Frequency and distriuition of supernumerary teeth among 21,609 patients. *Dentomaxillofac Radiol.* 1978; 7:15-86.
- [6] Madeira AA, Marquardt MY, Minatti EJ. Dentes Supranumerários Conceito In: *Cirurgia Odontológica Pesquisas e Casos Clínicos.* Florianópolis: Ed Edeme, 1979; 59-66.
- [7] Inchingolo F, *et al.* Non_syndromic multiple supernumerary teeth in a Family unit with a normal Karyotype: case report. *Int J Med Sci. Australia.* 2010; 7(5):378-84.
- [8] Luten SR. The Prevalence os supernumerary teeth in primary and mixed dentitian. *J Dent Child.* 1967; 34:346-53.
- [9] Zhu J F, Marcushamer M, King D L, Henry R J. Supernumerary and congenitally absent teeth: A literature review. *Clin Pediatr Dent* 1996; 20(2):87-95.
- [10] Cruz R, Campos V. Dentes supranumerários. Apresentação de um caso na região de canino nas dentições decídua e permanente. *Rev Bras Odont* 1991; 28(3):24-30.
- [11] Pinkhan J R, Casamassimo P S, Mc Tigue D J, Fields H W, Nowak A. *Pediatric dentistry – Infancy through adolescence.* 3. Ed. Philadelphia: W. B. saunders Company; 1999; 43-4.
- [12] Almeida R R, Isbralde S M B, Ramos A L, Terada H H, Ribeiro R, Carreiro L S. Supranumerários- Implicações e procedimentos clínicos. *Rev Dental Pres Ortod Ortop Maxilar.* 1997; (6):91-108.
- [13] Regezi JA, Sciubba JJ. *Patologia Bucal: Correlaciones clinicopatológicas*. 3 ed. Editorial MCGraw-Hill Interamericana. 2000; 443-50; 464-66.
- [14] Riveros N, Fantela B. Agenesias dentarias: Consideraciones em rehailitaci3n oral y uso de implantes. *Rev Dent Chile.* 2005; 96:22-27.
- [15] Mac3do TFO. Hiperdontia: relato de caso com 10 elementos supranumerários. *Rev Bahiano de Odontologia* 2013; 4(2):138-46. Disponível em: <http://www.bahiana.edu.br/revistas>.
- [16] Reis LFG. *et al.* Dentes supranumerários retidos interferindo no tratamento ortod3ntico. *RSBO.* 2006; 3(2):21.
- [17] Cunha Filho JJ, Puricelli E, Henniigen T, Leite MGT, Pereira MA. Ocorrência de dentes supranumerários em pacientes do serviço de cirurgia e traumatologia buco-maxilo facial, Faculdade de Odontologia da UFRGS, no período de 1998 a 2001. *Rev Fac Odontol Porto Alegre.* 2002; 43(2):27-34.
- [18] Primo L G, Wilhelm R S, Bastos E P S Frequency and characteristics of supernumerary teeth in brazilian children: Consequences and proposed treatments. *Rev Odontol Univ* 1997; 11(4):231-7.
- [19] Melamed Y, Barkay G, Frydman M. Multiple supernumerary teeth MSNT and Ehlers - Danios syndrome (EDS): a case report. *J Oral Pathol Med. St Lours.* 1994; 23(2):89-91.
- [20] Nogueira CJM. Terceiros pré-molares. *Odotologo Mod, Rio de aneiro.* 1986; 13(5):52-55.
- [21] King, N, M et al. Multiple supernumerary premolars: their occurrence in three oatients. *Aust. Dent. J. Sydney.* 1993; 38(1):11-6.
- [22] *J. Bras Ortodon Ortop Facial*, v.7, n.39, p.235-244, 2002.
- [23] Guedes Pinto AC. *Odontopediatria- Edic3o Ouro.* 8ª ed. São Paulo: Santos. 2010.

GENES BRCA NAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS

BRCA GENES IN BREAST NEOPLASMS

BÁRBARA MOREIRA RIBEIRO¹, MARINA ALMEIDA BENEVENUTI¹, NAIARA KELLY RIBEIRO ALVES¹, LETÍCIA FRANÇA FIUZA BACELAR², ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR^{3*}

1. Acadêmicas do curso de Graduação de Biomedicina da Faculdade Única; 2. Professora mestre do curso de Biomedicina da Faculdade ÚNICA; 3. Professor do curso de Biomedicina da Faculdade Única.

* Rua Salermo n° 299, Bairro Betânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35160-241 dr.arilton@gmail.com

Recebido em 16/06/2015. Aceito para publicação em 30/09/2015

RESUMO

O câncer de mama, é uma neoplasia maligna caracterizada pela multiplicação desordenada das células anormais, tem um alto grau de agressividade devido às modificações genéticas e seu poder de disseminação para outros órgãos. Um dos fatores de risco mais expressivos quando se trata do câncer de mama é a história familiar, que pode estar relacionado a mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 conhecidos como supressores tumorais responsáveis por manter a integridade do DNA, alterações nesses genes podem levar a variações na transcrição e nas vias de reparo do DNA, ocasionando consequentemente um acúmulo de mutações, e o tumor. Atualmente já é possível detectar uma mutação genética antes do tumor, no caso de indivíduos com histórico familiar significativo um aconselhamento genético é bem válido, um pré-diagnóstico reduz bastante o risco de ocorrência da doença, além de tranquilizar o indivíduo e evita problemas futuros.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias mamárias, Genética, Genes BRCA.

ABSTRACT

Breast cancer is a malignant neoplasm characterized by uncontrolled proliferation of abnormal cells, has a high degree of aggressiveness due to genetic modification and its ability to spread to other organs. One of the most significant risk factors when it comes to breast cancer is family history, which maybe related to mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes known as tumor suppressor responsible for maintaining the integrity of DNA, changes in these genes can lead to variations in transcription and in DNA repair path ways, thus causing an accumulation of mutation sand the tumor. Currently it is possible to detect a genetic mutation before the tumor, in the case of individual swith significant family history and genetic counseling is valid, a pre-diagnosis greatly reduces the risk of the disease and to reassure the individual and prevent further problems.

KEYWORDS: Breast cancer. Genetics. BRCA genes.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um dos tipos de câncer mais comuns associado a mais de 1.300.000 casos e 450.000 óbitos anuais no mundo. Estes valores representam aproximadamente 22% de todos os casos de câncer registrados. De acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) ocorreram aproximadamente 52.680 novos casos de câncer de mama no Brasil, com um risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres¹.

Existem diversos fatores de risco bem estabelecidos para o desenvolvimento do câncer de mama: fatores associados ao histórico reprodutivo, hormonal e menstrual das mulheres, idade, nível de atividade física, consumo de álcool, exposição à radiação ionizante, histórico familiar da doença, alta densidade do tecido mamário, dentre outros¹.

Apesar de aproximadamente 10% - 30% dos casos de câncer de mama serem atribuídos a fatores hereditários, somente de 5% - 10% dos casos são correlacionados com um fator hereditário de alta de penetrância, enquanto que somente poucos destes casos (4% - 5%) são explicados por mutações em genes de alta penetrância transmitidas de forma autossômica dominante¹.

Mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por, aproximadamente, 50% do total do risco de câncer de mama hereditário. As prevalências estimadas para portadores de mutações em BRCA1 é de 0,11% e de BRCA2 é de 0,12% na população geral e entre 12,8% - 16% em famílias de alto risco com três ou mais casos de câncer de mama ou ovário. Avanços tecnológicos recentes na área de sequenciamento paralelo em larga escala identificaram que os restantes 50% dos casos de câncer de mama se devem a uma combinação dos efeitos produzidos por mutações em genes de alta, moderada e baixa penetrância. Vários

1http://www3.hermespardini.com.br/pagina/911/painel-cancer-de-mama---next-generation-sequencing--ngs-.aspx

destes genes já foram previamente identificados e associados a outras neoplasias¹.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa realizada por meio de consulta à periódicos e artigos virtuais via *Scientific Eçetronic Library Online* (SciELO). As palavras-chave utilizadas: prematuridade, pré-termo, parto prematuro, assistência ao prematuro. Organizado na seguinte estrutura: neoplasias mamárias, genética e genes BRCA. A busca resultou na utilização de 11 estudos, compreendendo o período de 2001 à 2013.

3. DESENVOLVIMENTO

Neoplasia mamária hereditária

A estrutura do corpo humano é formada por um conjunto de células que passaram por um processo de proliferação e divisão controlado de forma rigorosa. As alterações ou erros neste processo levam a determinadas doenças muitas vezes irreversíveis, como as neoplasias malignas. Este processo é complexo e ainda se encontra em exploração, contudo o que se pode afirmar é que durante a fase de multiplicação as células podem passar a acumular diversas mutações, com origens diversas, como fatores químicos, físicos e biológicos, que acarretam danos no material genético. As mutações também podem ser por predisposição hereditária. Apesar de a todos os momentos o próprio organismo efetuar o reparo das células que sofreram mutação, através de mecanismo próprio, alguma parcela ainda deixa de ser reparada, repassando esta mutação às diversas células filhas².

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente no mundo e mais comum entre as mulheres. Ocorre quando as células do local começam a se reproduzir de forma desordenada e rápida³. As neoplasias malignas epiteliais da mama são caracterizadas como sendo do tipo não invasivo, como o carcinoma ductal e o lobular; e os tipos invasivos, como o carcinoma ductal invasivo, lobular invasivo, mucinoso, medular, papilífero, tubular, doença de Paget. Dentre os tumores mistos epiteliais mesênquimais, temos o tumor filóide maligno e o carcinosarcoma⁴.

O câncer de mama tipo medular tem uma forte relação com a mutação dos genes BRCA 1 e BRCA 2. Estes genes pertencem a uma classe conhecida como supressores tumorais⁵, e possui a função de codificar proteínas que realizam a regulação do crescimento celular e sua diferenciação. São denominados zeladores do DNA ou proteínas de reparo, pois participam das

etapas da via de reparo de quebras bifilamentares de DNA, e quando deixam de atuar, permitem que células com mutações continuem a se multiplicar, acumulando danos no material genético, dando origem ao tumor⁶.

Podem ser agrupados em duas categorias: a dos *gatekeepers* e a dos *caretakers*. Os genes *gatekeepers* regulam negativamente a proliferação celular ou positivamente a morte celular programada (apoptose), protegendo a célula de um crescimento desordenado. As mutações que inativam estes genes contribuem diretamente para o desenvolvimento do tumor e o crescimento neoplásico pode ser bloqueado pela restauração da função *gatekeeper*³.

Ao contrário do que se observa com os oncogenes, a presença do alelo selvagem de um gene *gatekeeper* é suficiente para assegurar o controle da proliferação celular. Somente quando ambos os alelos são inativados é que o fenótipo transformante se manifesta. Os genes supressores de tumor da categoria *caretakers* suprimem indiretamente o crescimento neoplásico, codificando proteínas que atuam na manutenção da integridade do genoma³.

Estrutura e função dos genes

O gene BRCA 1 foi localizado no cromossomo 17q12-23 (Figura 1) e é composto por 24 éxons. Destes, 22 codificam uma proteína constituída por 1863 aminoácidos. O gene BRCA 2 foi encontrado no braço longo do cromossomo 13q12-13 (Figura 1), possui 27 éxons e codifica uma proteína de 3418 aminoácidos. Possuem basicamente as mesmas funções⁶.

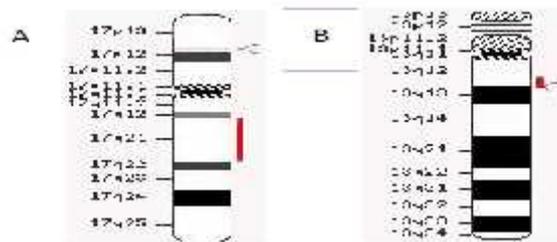


Figura 1. (A) Localização do gene BRCA1 e (B) Localização do gene BRCA2⁷. **Fonte:** <http://revistas.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/viewFile/1898/1192>

A atuação do gene BRCA 1 se dá pela sua ligação à proteína RB, em sua forma hipofosforilada, entre as fases G1/ S, paralisando o ciclo celular. Essa proteína é um substrato para os complexos CDKs, ligando-se ao fator E2F, não permitindo a entrada da célula na fase S, durante o ciclo celular, quando é percebido alguma mutação na mesma. Também pode interagir com a proteína p53, responsável pelo controle Checkpoint G1/ S, e sua ausência pode prejudicar a realização do Checkpoint, acarretando danos ao DNA para a próxima fase do ciclo celular. O gene BRCA 2 não está ligado

² *Ibidem*

³ http://www1.inca.gov.br/rbc/n_51/v04/pdf/revisao3.pdf

⁴ <http://www.fepar.edu.br/revistaeletronica/index.php/revfepar/article/viewFile/31/41>

⁵ *Ibidem*

⁶ <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/viewArticle/4169>

⁷ <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/viewArticle/4169>

diretamente a este processo, conforme relata os estudos, contudo foi evidenciado que a sua perda provoca instabilidade, desencadeando mutações em outros genes, que provocam o descontrole do processo de Checkpoint, resultando nas neoplasias malignas, assim considera-se o que o gene BRCA 2 possui indiretamente um papel importante na regulação do processo de reparo das células⁶.

Diagnóstico clínico e molecular

Além do histórico familiar, bem como os testes de probabilidades, efetuados a partir do heredograma, há também as pesquisas que sequenciam as regiões que codificam nos genes BRCA1 e BRCA2, em busca de mutações. A identificação destas mutações podem ser realizadas a partir de duas técnicas distintas: a) Sequenciamento dos exons codificadores dos genes BRCA 1 e BRCA 2 e comparação desta sequência com uma sequência referência (sem alterações) (Figura2), ou b) rastreamento de mutações, onde diversas técnicas podem ser aplicadas, como *Multiplex Ligation Probe-dependent Amplification – MLPA* (Figura 3).

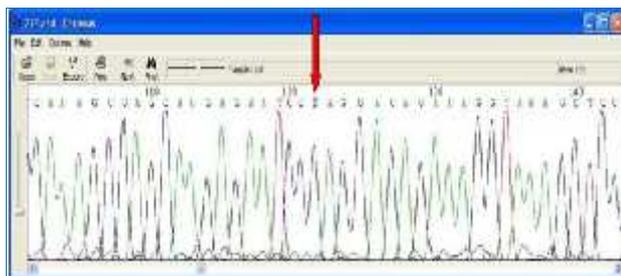


Figura 2. Comparação de amostras positivas

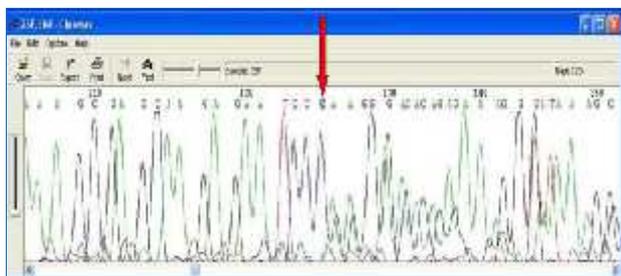


Figura 3. Técnica de rastreamento de mutações *Multiplex Ligation Probe-dependent Amplification – MLPA*. A.

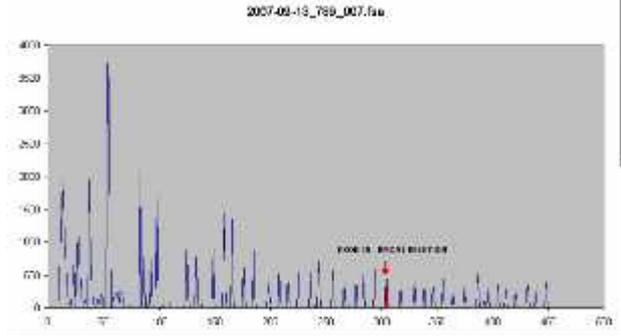


Figura 4. Amostra Normal.

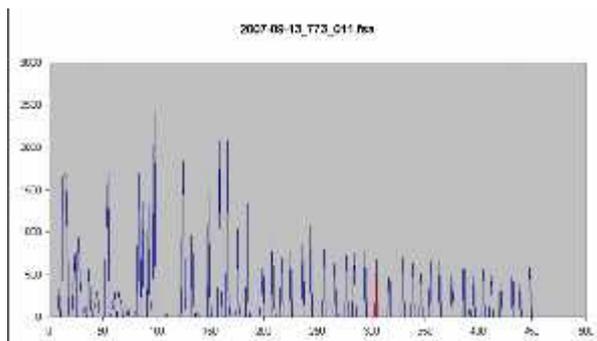


Figura 5. Amostra de paciente portador de mutação – BRCA 1.

Câncer de mama associada a mutações nos genes BRCA

As mutações nos genes BRCA 1 e 2, são herdadas por padrão Mendeliano, ou seja um único alelo mutado, gerando em sua prole 50% a mutação parental. O risco de câncer de mama por mutação deste gene, aumenta quando há parente de primeiro grau com o câncer de mama. Neste caso, o mapeamento genético seria uma maneira de se antecipar a doença. Pacientes cujo resultado do mapeamento para o gene BRCA 1 e 2 deram negativos, possuem o mesmo risco de desenvolver a doença que uma pessoa sem história familiar⁸.

Durante a embriogênese, a homozigotia para mutações patogênicas no gene BRCA 1, são sempre letais, enquanto que no gene BRCA 2 as mutações em ambos os alelos podem estar na origem da anemia de Fanconi ou ser o motivo da morte embrionária⁹.

As neoplasias mamárias, por mutação dos genes supressores, possuem características distintas que surgem qual gene esta envolvido. O carcinoma ductal invasor sugere o envolvimento do gene BRCA 1. Possui elevada proliferação e são deficientes para três receptores celulares: receptor de estrogênio, de progesterona e fatores de crescimento epidermal (Her2/neo). O gene BRCA 2 também é negativo para determinação dos receptores de estrogênio e progesterona¹⁰.

Estudos indicam que o gene BRCA 1 possa inibir a transcrição de genes reguladores pelo receptor de estrogênio criando maior estabilidade ao material genético, em fases onde há uma rápida proliferação celular, por exemplo, em fase de gestação e puberdade, protegendo o tecido mamário³.

A proteína BRCA 1 é constituída por vários domínios, que atuam na manutenção da estabilidade da proteína, e ao longo do processo de transcrição da célula. Os domínios da proteína BRCA 2 atuam na regulação da recombinação homóloga. A sua inativação faz com

⁸ *Ibidem*

⁹ <http://hdl.handle.net/10773/10136>

¹⁰ <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/viewFile/5167/3733>

que as células fiquem dependentes de forma menos eficientes de reparação¹¹.

As neoplasias nos genes BRCA 1 e 2 estão relacionados com aproximadamente 20% do total do risco familiar, os demais relacionam-se ao efeitos produzidos pelas mutações nos demais genes (Figura 2).

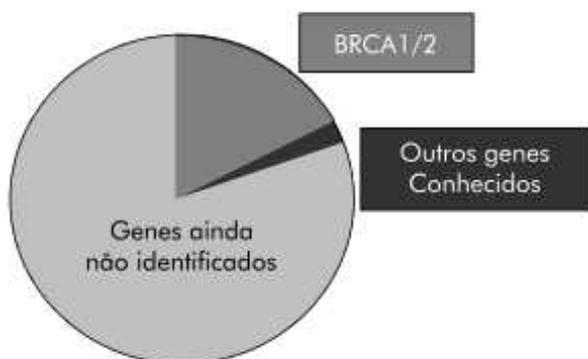


Figura 6. Contribuição genética para o câncer de mama familiar.

Fonte: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_51/v04/pdf/revisao3.pdf

Epidemiologia molecular

Estudos realizados demonstraram que a neoplasia maligna possui ocorrência maior em mulheres que nunca tiveram filhos, ou que tiveram após os 30 anos de idade, e em mulheres com idade igual ou superior a 70 anos. Aproximadamente 70% dos achados mamários são de natureza maligna¹², sendo que 7% têm origem hereditária. A mutação do gene BRCA 1 está relacionado a outros tipos de cânceres, como câncer de ovário e próstata, enquanto a mutação no gene BRCA 2 está relacionado ao câncer de mama tanto no sexo feminino como no masculino, além de neoplasias em outros sítios como ovário, próstata, pâncreas e vias biliares³. A frequência de pacientes diagnosticados com câncer de mama, por mutação nos genes BRCA 1/2, com idade inferior a 35 anos, teve variação de 5,9% a 12,9%, e entre pacientes com idade de 36 a 45 anos a variação foi de 2,4% a 4,9%. Destes 13% estão associados a um parente de primeiro grau³.

Achados na pesquisa do heredograma, também sugerem a mutação nos genes BRCA 1/2. São alguns destes: múltiplos casos de câncer de mama com diagnóstico antes dos 50 anos de idade, câncer de ovário associado ao histórico de câncer de mama ou no mesmo paciente, câncer de mama bilateral, populações específicas originadas de um ancestral comum (mutações fundadoras) e câncer de mama no sexo masculino¹³.

Pessoas que possuem o gene BRCA devem estar em constante monitoramento, iniciando ao longo dos 25 anos de idade. As recomendações são a mamografia

anual, ressonância magnética e auto-exame. Algumas técnicas preventivas, como a cirurgia profilática são utilizadas. Em caso de tratamento, a quimioterapia em quem possui a mutação dos genes BRCA é similar aos pacientes com câncer esporádicos¹².

4. CONCLUSÕES

O câncer de mama representa um problema de saúde pública, por ser a neoplasia de maior incidência entre as mulheres. É uma doença que possui diversos fatores, que podem ser genéticos ou ambientais.

Dois genes, BRCA1 e BRCA2 foram identificados como a causa da maioria dos cânceres de mama herdados. Mutações que inativam esses genes facilitam o acúmulo de substâncias que levam ao processo de transformação neoplásica.

As famílias que possuem algum membro acometido por câncer de fatores genéticos devem ser instruídas quanto a possibilidade de também herdarem o câncer. A realização de diagnóstico precoce e um aconselhamento genético são fundamentais nesses casos.

REFERÊNCIAS

- [1] Hermes Pardini. Painel Cancer de Mama, Next Generation Sequencing. Disponível em: <<http://www3.hermespardini.com.br/pagina/911/painel-cancer-de-mama---next-generation-sequencing--ngs-.aspx>>.
- [2] Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson e Thompson Genética Médica, 6ª edição, editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 2002.
- [3] Amendola LCB, Vieira R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama, 2005. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_51/v04/pdf/revisao3.pdf.
- [4] Marques LO. Correlação dos achados clínicos, mamográficos e ultrassonográficos do carcinoma ductal invasivo isolado ou associado a outras neoplasias, 2011. Disponível em: <http://www.fepar.edu.br/revistaelectronica/index.php/revfepar/article/viewFile/31/41>.
- [5] Goldman L, Bennett JC. Tratado de Medicina Interna, 21ª edição, volume 1, editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 2001.
- [6] Marafon CM. Genética do câncer de mama hereditário, 2007. Disponível em: <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/viewArticle/4169>, acesso em: 15 maio, 2013 17:51 horas.
- [7] Paula LB, Santos RS, Lima OS, Paula NM, Reis ÂAS. Os genes BRCA1 e BRCA2 e suas ligações genéticas na predisposição aos carcinomas mamários hereditários e esporádicos. 2010. Disponível em: <http://revistas.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/viewFile/1898/1192>. (Figura 1).
- [8] Petroni IE. Rastreamento de mutações patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes brasileiras em risco para a síndrome de câncer de mama e ovário hereditários. [mestrado] Rio Grande do Sul: Faculdade

¹¹ <http://hdl.handle.net/10773/10136>

¹² *Ibidem*

¹³ *Ibidem*

de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2008.

- [9] Batista RM. Caracterização das mutações dos genes BRCA1 e BRCA2. 2012. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10773/10136>>.
- [10] Lajus TBP. A utilização de inibidores de PARP na profilaxia e no tratamento do câncer de mama deficiente no gene BRCA1. 2010. Disponível em: <<http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/viewFile/5167/3733>>.
- [11] Cruz ICF. Semiologia – bases para a pratica assistencial, edição única, editora Guanabara, Koogan, Rio de Janeiro. 2006.

PRÍONS, HOMEOSTASE PROTEICA E A DIVERSIDADE FENOTÍPICA

PRIONS, HOMEOSTASIS OF PROTEINS AND PHENOTYPIC DIVERSITY

ALIANDRA PARREIRA¹, ANA CLARA FERRAZ¹, ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR^{2*}, CLÉBER ISAC DE ALMEIDA¹, CLEUNICE SOARES¹, FERNANDA OLIVEIRA¹, GISELE CRISTINA ATAÍDE¹, IANARA REIS¹, JORGINO JÚLIO CÉSAR³, VILMÁRIO JIMMY CARTER¹

1. Alunos do curso de Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga; 2. Professor do Curso de Farmácia e Coordenador do curso de Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga; 3. Professor do curso de Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga.

* Rua Salermo nº 299, Bairro Betânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35160-241 dr.arilton@gmail.com

Recebido em 25/06/2015. Aceito para publicação em 16/08/2015

RESUMO

Grandes fenômenos de agregação proteica, os príons são muitas vezes incompreendidos. A associação desta proteína a algumas doenças tem contribuído para o ofuscamento de um atributo importantíssimo: A sua capacidade de criar memórias moleculares com base em proteína. Nos fungos, os príons tem contribuído para a diversificação de população clonais a partir da alteração entre genótipo e fenótipo de uma maneira hereditária. Os resultados das mais recentes pesquisas apontam para os príons como assunto mais comum do que o que se pensava antes. Segundo estes resultados, os príons, guias fenotípicos, podem aumentar sua diversidade conforme o stress a que é exposto, podendo ser amplificado pela maturação dinâmica dos estados de iniciação do prion. Nossa argumentação e questionamento é até que ponto essas qualidades permitem os príons atuarem como dispositivos que facilitam a adaptação da levedura para ambientes estressantes, permitindo acelerar a evolução de novas características, e o ponto em que traduz risco real à saúde tanto humana quanto animal.

PALAVRAS-CHAVE: Proteína, Hereditariedade, Diversidade Fenotípica.

ABSTRACT

Major phenomena of protein aggregation, prions are often misunderstood. The association of this protein to some diseases has contributed to the blurring of an important attribute: Your ability to create molecular memory based on protein. In fungi, prions has contributed to the diversification of clonal population from the changes between genotype and phenotype in a hereditary way. The results of the latest research points to the prions as more common issue than previously thought. According to these results, prions, phenotypic guides, can increase their diversity according to the stress to which it is exposed, may be amplified by the dynamic maturation of prion initiation states. Our argument and questioning is to what extent these qualities allow prions act as devices that facilitate the adaptation of yeast to stressful environments, allowing accelerate the development of new features, and the point at which translates real health risk to both human and animal.

KEYWORDS: Protein, Heredity, Phenotypic Diversity.

1. INTRODUÇÃO

O fenômeno Prion (*Proteinaceous Infectious Only particle*), ou doenças priônicas não é um tema recente. Há descrição desta patologia datada do século XVIII na Inglaterra, na época conhecido como o mal da vaca louca. Esta descrição foi publicada no Diário das Câmaras do Reino Unido. Apesar da publicação, o assunto foi relegado a segundo plano, tendo ficado esquecido por mais de 200 anos. Entretanto o assunto voltou a ganhar força no mundo científico nos meados dos anos 60, quando o físico Thykave Alper e o matemático Jhon Stanley desenvolveram uma teoria de que o mal da vaca louca, ou, a encefalopatia espongiforme que ataca os animais bovinos, era causado por um tipo de proteína infecciosa que não possuía DNA nem RNA; a estas proteínas foi dado o nome de príons (*Proteinaceous Infectious Only particle*). Eles chegaram a esta conclusão a partir de testes com irradiação para determinar o organismo patogênico que causava a doença. Nestes testes descobriram que o agente patogênico causador da doença era muito menor que um vírus. A partir de então verificaram que este agente patogênico era muito sensível à radiações de 280 nm. Este pico de absorção corresponde ao pico de absorção das proteínas. Com esta informação focaram o estudo na atividade proteica e apresentaram ao mundo a forma deformada da proteína prion. Somente em 1967, que a natureza do agente patogênico do Prions foi identificado e decifrado¹.

Em um estudo realizado em uma tribo dos montes Fore em Papua, Nova Guiné, em 1995, a desordem neurológica que era caracterizada por movimentos oculares anormais, tremores e demência, dava conta de que a Encefalopatia Espongiforme Bovina havia atingido os humanos, com uma forma atípica da doença Creutzfeldt-Jakob, que atingia pessoa menores que 30 anos de idade. Agora não era apenas o reino animal que era atingido pela letal ação priônica. O nome dado à patologia causada pela ação dos príons foi **Kuru**, que significa

arrepio. Nesta época, uma população de 35.000 indivíduos sofreu baixa de 3000, mortos pelo ataque príon².

2. MATERIAL E MÉTODOS

Como o assunto ainda é escasso em nível nacional, com poucas informações há a respeito do tema proposto, a pesquisa foi baseada em estudos elaborados pelas Universidade de Yale e Berkeley, por intermédio de websites, e-mails e vídeo-aulas das respectivas universidades. Foram utilizados os métodos de pesquisas em livros e revistas científicas, artigos e literaturas monográficas existentes sobre esta temática. As palavras-chave utilizadas: Proteína, Hereditariedade e Diversidade Fenotípica. A busca resultou na utilização de 16 estudos, compreendendo o período de 1997 à 2010.

3. DESENVOLVIMENTO

A proteína príon celular

Também conhecida como PrP (*Prion Protein*), a proteína príon celular está localizada na membrana plasmática neuronal, sendo ela uma das constituintes das células cerebrais. Sua codificação (apresenta 253 aminoácido) é feita por um gene de dois éxons, presente no cromossomo 20, sendo que estes genes são ativados pelos próprios neurônios dos seres humanos³.

Como toda e qualquer proteína, o príon também precisa passar pelo processo de maturação para se tornar funcional. Nesta sua maturação, o resíduo N-terminal exibidor do grupamento amino (uma sequência de 22 aminoácidos) da proteína é perdido, ficando apenas o grupo carboxila, que seguido de glicosilamento é endereçada para seu local de ação. No local em que foi perdido o grupamento amino é adicionado uma GPI (âncora glicosil-fosfatidilinositol) que serve para fazer a ligação da proteína na membrana celular, no lado externo da célula. Assim sendo, a proteína está pronta, na sua conformação³ (Figura 1).

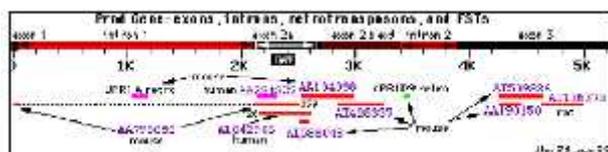


Figura 1. Príon codificado por gene de dois éxons. Fonte: http://www.mad-cow.org/00/doppel_alleles.html

A formação Príon

Os príons são entidades autorreplicantes de proteínas que estão na base da propagação de uma doença neurodegenerativa de mamíferos, com denominações como Kuru, scrapie, e encefalopatia espongiforme bovina, em seres humanos, ovelhas e vacas, respectivamente. No entanto, a maioria dos príons foram descobertos em organismos inferiores e, em particular, a levedura *Saccharomyces cerevisiae*⁴.

Uma recente pesquisa liderada por cientistas brasileiros aponta que a PrPC, ou proteína celular príon, tem importante participação em muitas funções neurológicas, exercendo o papel de proteção do neurônio contra a morte celular e garantindo a plasticidade destas células, além de cooperar nos prolongamentos dos neurônios (Neuritos).

Apesar das afirmativas de que os príons são doenças, muitas linhas de evidência sugerem que esses elementos misteriosos são geralmente benignos e, de fato, em alguns casos benéficos. Em fungos, os príons atuam como elementos epigenéticos que aumentam a diversidade fenotípica de uma forma hereditária e também pode aumentar a sobrevivência em diversas condições ambientais⁵.

Em organismos superiores, príons podem até ser um mecanismo para manter estados fisiológicos de longo prazo, como sugerido para a *Aplysia californica* (lesma do mar) isoforma neuronal da proteína de poliadenilação citoplasmática (CPEB). A forma desta proteína príon parece ser responsável pela criação de sinapses estáveis no cérebro. Esta proteína é proeminentemente o primeiro exemplo do que pode ser um grande grupo de interruptores fisiológicos príon; esta peça vai se concentrar em príons como elementos à base de proteínas genéticas - a sua capacidade de conduzir comutação reversível em diversos fenótipos, e da maneira que a comutação pode promover a evolução da novidade fenotípica⁶.

O estado de replicação dos príons é mais bioquimicamente caracterizado como amilóide, fibrilas proteicas que se estendem aos tecidos (epitelial, ósseo, muscular, etc.) prejudicando a função de vários órgãos causando a amiloidose (Figura 2), embora outros tipos de conformações de proteínas autopropagáveis podem também dar origem a fenômenos príon. Amilóide é um agregado proteico fibrilar altamente ordenado, com um conjunto único de características biofísicas que facilitam a propagação príon: extrema estabilidade, montagem por polimerização nucleadas, e um alto grau de especificidade de templates⁷.

A propagação príon são rendimentos de um único evento de nucleação que ocorre dentro de uma população intracelular de outra forma estável não príon. O núcleo é então alongado para uma espécie fibrilar tomando conversão conformacional. Estas proteínas podem servir como elementos genéticos através da adoção de estados físicos e funcionais distintos que são as características de autopropagação e hereditárias. A região crítica de uma proteína príon, Sup35, inicialmente é desestruturada tomando forma de solução e, em seguida forma fibras amiloides (fibrilas proteicas que podem se auto depositar em vários tecidos (epitelial, ósseo, muscular, etc.), prejudicando a função de órgãos), autoreplicativas, se diferenciando entre príon normal e príon patológico⁸ (Figura 3).

Estruturalmente complexos oligoméricos e fluido intermediários parecem ser cruciais na formação de novo

núcleo amiloide.

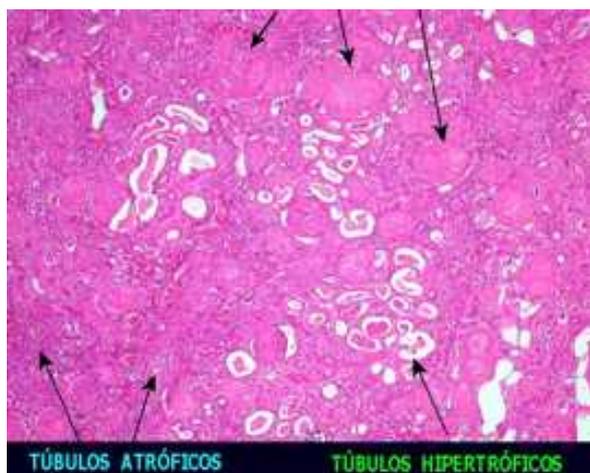


Figura 2. Glomérulos com Amiloidose.

Fonte: <http://anatpat.unicamp.br/lamuro6.html>

Montagem rápida resulta quando estes complexos conformacionalmente converter mediante associação com núcleos. Este modelo para replicar informações genéticas à base de proteínas, pode ser aplicável a outros processos de montagem de proteínas⁸.

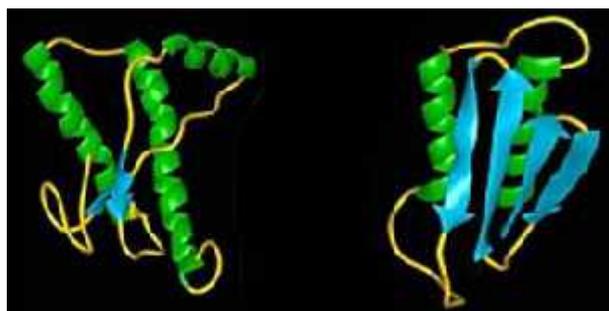


Figura 3. Estruturas de proteína príon normal PrP^c ou PrP^{sen} (esquerda) e patológico PrP^{Sc} ou PrP^{res} (direita). Fonte: <http://autoclave-certoclav.blogspot.com>

Os príons de *Saccharomyces cerevisiae* são demonstrados, sendo que eles podem causar mudanças hereditárias no fenótipo. Neste fundo genético particular, o príon [PSI⁺] pode ser apresentar coloração branca e prototrofia de adenina devido a leitura translacional de uma mutação sem sentido no gene ADE1. No entanto, a variação genética crítica que pode ser revelado por príons de *Saccharomyces cerevisiae* resultante, é inerentemente polimórfica em uma ampla variedade de fenótipos (específica da estirpe PSI⁺)⁹.

Geralmente os fenótipos fúngicos são causados por uma redução da atividade celular normal da proteína do príon. *In vivo*, a agregação e perda de função parcial da proteína príon, pode ser observada pela presença de Sup35-GFP focos em células PSI⁺. Estes focos são compostos por agregados de príons autorreplicáveis de que são transmitidos no citoplasma durante a divisão celular⁹.

A proteína príon purificada preenche um estado solúvel por um período prolongado de tempo, então polimeriza exponencialmente após o aparecimento de núcleos de amiloide. A fase de retardamento pode ser eliminada através da adição de pequenas quantidades de agregados pré-formadas, demonstrando assim a propriedade bioquímica subjacente ao estado de príon autopropagável⁹.

A conformação príon de autopropagação é amiloide, ou seja, são fibrilas proteicas que podem depositar em vários tecidos, prejudicando a função de vários órgãos. A sua aparência é fibrilar de agregados de domínio príon visualizadas por microscopia eletrônica de transmissão. Sendo amiloide é um polímero de proteína unidimensional, as suas extremidades livres modelam uma reação de dobramento de proteínas que incorporam novas subunidades promovendo a regeneração do modelo ativo com cada adição⁹.

Os fragmentos de fibras de proteína que crescem em entidades propagando menores, que são, em última análise disseminadas para as células filhas. Porque a mudança na conformação da proteína provoca uma alteração na função, estas alterações conformacionais autopropagam criando fenótipos hereditários únicos para o determinante proteico e os antecedentes genéticos. As propriedades genéticas que surgem são distintas das da maioria das mutações codificado-nucleares: fenótipos príons são dominantes em cruzamentos genéticos e exibem padrões de herança não-mendeliana. Daí elementos genéticos baseados em príons são indicados com letras maiúsculas e entre parênteses - "(PRÍON)"¹⁰.

Príons: vantagens e possíveis benefícios

Um príon de terminação Sup35 é um príon fúngico. Príons fúngico ocorrem naturalmente, e são proteínas que podem alternar entre várias conformações distintas estruturalmente, com características de autopropagação e transmissível a outras proteínas. Esta transmissão de estado proteico representa um fenômeno epigenético onde a informação priônica é codificada na própria estrutura da proteína, em vez de em ácidos nucleicos. Inúmeras proteínas foram identificadas em fungos, como proteínas formadoras de príon, principalmente na levedura *Saccharomyces cerevisiae*. Estes príons fúngicos são geralmente considerados benignos, e, em alguns casos, até mesmo conferem algumas vantagens para o organismo¹¹.

A primeira proteína de príon proposto para aumentar a sobrevivência em ambientes de flutuação é o fator de terminação da tradução Sup35, que constitui um estado chamado príon (PSI⁺). Isto reduz a atividade do príon Sup35 em relação ao não-príon [PSI⁻], criando, assim, uma variedade de fenótipos relacionados à alteração de tradução. A surpreendentemente grande fração dos fenótipos (~ 25%) são vantajosos sob condições de cresci-

mento particulares. Enquanto reduzida fidelidade da tradução não pode, no longo prazo, ser vantajoso para o crescimento, a curto prazo as mudanças na expressão gênica trazidas pela [PSI⁺] pode permitir que as células a crescer na presença de antibióticos, metais e outras condições tóxicas ou com diferentes fontes de carbono ou azoto, dependendo do fundo genético. Como as células obtém espontaneamente o príon, com uma frequência considerável (10^{-7} a 10^{-6}), em qualquer momento uma grande população de células de levedura conterá alguns estados que já ligado. Se o ambiente é tal que [PSI⁺] é benéfico, essas células, então, tem uma chance maior de sobreviver nesse ambiente. É importante notar que o estado do príon pode ser revertido pela sua perda ocasional durante a divisão celular (com frequências ainda indeterminada), resultando em progenitores com o original (PSI⁻) fenótipo. Se, após um período de crescimento, as mudanças de ambiente para um estado onde (PSI⁺) não é vantajoso, aquelas poucas células que tenham perdido espontaneamente o príon então têm uma vantagem de sobrevivência. De um ponto de vista central gênico, o efeito desta mudança no fenótipo, é o genótipo comum compartilhado por ambos (PSI⁺) e (PSI⁻). Mesmo se os interruptores raros para o (PSI⁺) estado são geralmente desvantajoso, (PSI⁺) poderia melhorar dramaticamente a aptidão em longo prazo de um genótipo. Fenômenos de mudança fenotípica relacionadas, parecem constituir estratégias de redução de risco do ambiente otimizado⁹.

Príons como doenças

Quando o assunto entra no campo da levedura, o príon se encontra em uma controvérsia: estes elementos a base de proteína herdada são doenças ou servem apenas de funções biológicas importantes?¹².

Os príons como agregados autorreplicáveis

Os fatores de remodelação de proteína entre outros mecanismos de controle de qualidade proteicas interagem com os príons a cada passo detalhado de sua propagação. Estes príons impulsionam os interruptores fenotípicos modulados pelas condições ambientais produzindo uma espécie de perturbação da homeostase proteica, comprometendo todo o equilíbrio do proteoma, da síntese de proteína até os processos de degradação. A partir desta perturbação, os príons assumem o controle da constituição à resposta biológica ao stress do organismo perturbado. A relação entre a proteína príon e homeostase proteica rende príons em dispositivos sofisticados de cobertura de aposta evolutivas. Este fator explicita as características intrigantes da biologia príon que defendem um papel geral de príons na adaptação a novos ambientes, e, assim, a evolução de novas características¹³ (TYEDMERS,2008).

Os príons como dispositivos bet-hedging (cobertura de aposta)

Os príons possuem o poder de permitir que organismos simples provoquem mudanças espontaneamente entre os estados fenotípicas distintas. Por esta razão, os príons podem ser considerados como dispositivos de cobertura que aumentar a aptidão reprodutiva dos organismos que vivem em ambientes flutuante, criando as subpopulações variantes com estados distintos fenotípicas¹⁴.

A expressão “cobertura de aposta” é a que melhor explica o termo *bet-hedging*, uma expressão relacionada diretamente com a teoria da seleção natural das coisas. Isto abre uma discussão explicativa a respeito da multiplicação priônica fazendo com que seja doença em certos tecidos vivos, e benefício em outros; levando a crer que a seleção fenotípica da multiplicação será fruto da reação enzimática do organismo hospedeiro¹⁴.

Heterogeneidade fenotípica e estratégias de cobertura de aposta em microorganismos

As células individuais em culturas microbianas isogênicas geralmente exibem um elevado grau de heterogeneidade fenotípica em condições de cultura homogêneas. Alguns dos melhores exemplos caracterizados de fenótipos de expressão heterogênea incluem a diferenciação celular em *Bacillus subtilis*, a utilização da lactose, quimiotaxia e persistência de antibióticos na *E. coli*, a expressão antígeno de superfície do parasita da malária *Plasmodium falciparum*, e a expressão de adesinas da parede celular que controlam o crescimento invasivo de floculação na levedura de padeiro. Os ruídos na expressão gênica, geralmente se acredita ser uma contribuição importante para a individualidade celular, mas outros fatores responsáveis pela heterogeneidade fenotípica têm sido propostos, incluindo o ciclo celular, o envelhecimento, ritmos biológicos, taxas de crescimento de células individuais e mudanças epigenéticas herdadas¹⁵.

Essa heterogeneidade de nível populacional pode aumentar a capacidade de um organismo para sobreviver em ambientes extracelular flutuante, que pode estar envolvido o microambiente e, ou o microambiente externo, e até mesmo o ambiente celular interno¹⁶.

A heterogeneidade fenotípica é um resultado inevitável do ruído biológico, mas também pode resultar de variação fenotípica adaptativa, ou "*bet-hedging*". Exemplos clássicos de *bet-hedging* incluem decisões de crescimento como a dormência das sementes, mas a comutação estocástica entre os fenótipos em micróbios pode aumentar de forma semelhante da aptidão média ao longo de várias gerações e, portanto, beneficia a linhagem da diversidade fenotípica genética. A cobertura de Bet pode ser uma alternativa teoricamente viável para a mudança fenotípica com base em sensoramento ambiental, e pode experimentalmente evoluir em bactérias. O valor de co-

mutação estocástico é moldado por muitos fatores, incluindo a frequência, a previsibilidade, e da gravidade das alterações ambientais; a capacidade do organismo para responder diretamente a alterações; e a capacidade de evoluir inerente da população¹⁶.

4. CONCLUSÃO

Os príons, ou doenças priônicas indicam que a proteína PrP^{Sc}, mediado por células vizinhas consegue contaminar outras proteínas a seu redor, fazendo-a tomar características príons. Muitas décadas de estudos já se passaram e somente agora aproxima-se de um denominador comum que nos remete ao princípio dos estudos. Descobriu-se que aquilo que pensava-se ser, não o é, ou parece não ser; e o que tinha-se certeza que seria, já não mais o é. A incerteza toma conta deste assunto e todos estão voltam-se a desvendá-lo.

Conhece-se duas tipagens da doença, e sabe-se por elas que uma é patológica e letal se não tratada. Desenvolveu-se terapias anti-neurodegenerativas promotoras de receptores não específico a fim de inibir o alcance da proteína priônica.

Conclui-se que o foco extracelular A seria o objetivo principal. Agora se espera que os mecanismos tanto de absorção quanto o de interação intercelular sejam determinados para que o caminho para a farmacologia esteja cada vez mais livre e amplo na busca do fármaco que bloqueie o avanço patológico do príon.

Ainda falta passos importantes para que a luz no fim do túnel recaia sobre o assunto em suma. Precisa-se decifrar os mecanismos que tem o poder de desencadear a mudança estrutural proteica, uma vez que já se sabe que 120° não surte efeito sobre os príons com o é na proteína normal. As proteínas priônicas não sofrem ataque da protease tampouco se desnaturam com as altas temperaturas.

REFERÊNCIAS

- [1] Lledo P-M. História das vacas loucas. Instituto Piaget. 2002; 1:160
- [2] SBPC. Doença por príons. 2003; 33(194).
- [3] Étienne J. Bioquímica genética e biologia molecular. 6ª ed, Editora Santos, São Paulo, SP. 2003; p.504.
- [4] Aguzzi A, *et al.* A razão do príon indescritível de ser. *Annu Rev Neurosci.* 2008; 439-477. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18558863 Acesso em 22.mai.2015.
- [5] Wickner RB, *et al.* Os príons de fungos: herdou estruturas e funções biológicas. *Nat Rev Microbiol.* 2007. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17632572 Acesso em 27.mai.2015.
- [6] Si K, *et al.* A isoforma neuronal do CPEB tem propriedades príon. *Cell.* 2003. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697205 Acesso em 27.mai.2015.
- [7] Glover JR, *et al.* Fibras espontâneas formadas por Sup35, o determinante de proteína [PSI +], um fator de príon-like hereditárias de *S. cerevisiae*. *Cell.* 1997; 89:811-19. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9182769> Acesso em 16.mai.2015.
- [8] Serio TR, *et al.* Conversão nucleada conformacional e a replicação de informações conformacional por um determinante príon. *Science.* 2000; 289 :. 1317-1321. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10958771 Acesso em 15.mai.2015.
- [9] Halfmann R, Alberti S, Lindquist S. Os príons, homeostase proteica e diversidade fenotípica. *Trends Cell Biol* 2010; 125-33. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2846750/#R11. Acesso em 15.mai.2015.
- [10] Shorter J, Lindquist S. Os príons como condutas adaptativas de memória e herança. *Nat Rev Genet.* 2005; 6:435-50. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15931169 Acesso em 16.mai.2015.
- [11] Bradley ME; Liebman SW. The Sup35 domains required for maintenance of weak, strong or undifferentiated yeast [PSI+] prions. *PUBMED.*2004. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15009892> Acessado em 10.jun.2015.
- [12] NAKAYASHIKI *et al.* Yeast prions [URE3] and [PSI+] are diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1180808/> Acesso em 27.mai.2015.
- [13] Tyedmers J, *et al.* Prion switching in response to environmental stress. *PLoS Biol.* 2008; 6:e294. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2586387/> Acessado em 27.mai.2015.
- [14] Seger J, Brockmann, HJ. What is bet-hedging? *Oxford Surv Evol Biol.* 1987. Disponível em: http://biologylabs.utah.edu/seger/Seger_Brockmann_87.pdf Acessado em 27.mai.2015.
- [15] Avery SV. Microbial cell individuality and the underlying sources of heterogeneity. *Nat Rev Microbiol.* 2006; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16845428> Acesso 27.mai.2015.
- [16] Uptain SM, Lindquist S. Prions as protein-based genetic elements. 2002. *PUBMED.* Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142498> Acesasdo em 08.jun.2015

PREMATURIDADE: UMA REVISÃO ATUALIZADA DOS ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E TERAPÊUTICA

PREMATURITY: AN UPDATED REVIEW OF CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND THERAPEUTIC

ARTHUR NUNES ANDRÉ^{1*}, LUANA CAFÉ SILVA FERREIRA¹, MAURILIO BATISTA PALHARES JUNIOR²

1. Acadêmico(a) do curso de graduação em Medicina da Faculdade UniCesumar, Maringá-PR; 2. Médico graduado na Universidade Estadual de Londrina-PR, residência em ginecologia e obstetria na Universidade de São Paulo em Riberão Preto-SP.

* Avenida Gurucuia, 2814 - Vila Bosque, Maringá, Paraná, Brasil. CEP 87005-040. arthurnals@icloud.com

Recebido em 18/06/2015. Aceito para publicação em 26/08/2015

RESUMO

Atualmente, apesar dos avanços científicos e tecnológico, a morbi-mortalidade infantil continua apresentando elevados números, sendo em alguns casos inevitáveis. Diante da relevância do tema, a prematuridade destaca-se como um grande desafio nos dias de hoje. Para tanto, é necessário o aprimoramento baseado em estudos, prestação de cuidados adequados e intervenção precoce à mãe e ao pré-termo. O presente trabalho trata-se de um artigo de atualização a cerca do tema da Prematuridade e suas características epidemiológicas, aspectos clínicos, diagnósticos e terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: Prematuridade. Pré-termo. Parto prematuro. Assistência ao prematuro.

ABSTRACT

Currently, despite scientific and technological advances, morbidity and mortality infant continues to have high numbers, and in some cases inevitable. Given the importance of the issue, prematurity stands out as a major challenge today. For this purpose the improvement based on studies, provision of adequate care and early intervention for mothers and preterm infants is needed. This work deals with is an update article about the topic of prematurity and its epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic.

KEYWORDS: Prematurity. Preterm. Premature birth. Assistance premature.

1. INTRODUÇÃO

A prematuridade é um dos grandes problemas de saúde pública, contribuindo com elevados números para a morbi-mortalidade infantil, apresentando desvantagens, que podem estender-se por toda a vida, dos pontos de vista somático, neurológico e psíquico. A incidência da

prematividade varia de acordo com o país ou região, isto devido, principalmente, as condições socioeconômicas da população. Nos países desenvolvidos a incidência da prematuridade é de seis a oito por cento. Na América Latina essa incidência varia de dez a quarenta e três por cento.

Este trabalho tem como objetivo a atualização dos aspectos clínicos e epidemiológicos da rematuridade assim como assistência prestada no pré-parto, parto e ao neonato pré-termo baseada em pesquisa bibliográfica recente.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este artigo trata-se de um estudo realizado através de uma revisão de literatura que foram consultadas no banco de dados Scientific Eçetronic Library Online (SciELO), bem como outras publicações direcionadas como tese e livros. As palavras-chave utilizadas: prematuridade, pré-termo, parto prematuro, assistência ao prematuro. Organizado na seguinte estrutura: conceito, etiologia, fisiopatologia, diagnóstico com a finalidade de elucidar o tema.

3. DISCUSSÃO

Conceito

O Recém-nascido (RN) é classificado segundo a idade gestacional (IG) e ao peso. Define-se como IG a duração da gestação medida a partir do primeiro dia do último período menstrual normal. A idade gestacional é expressa em dias ou semanas completas (por exemplo: eventos que ocorrem de 280 a 286 dias após o início do último período menstrual normal são considerados como ocorridos na marca de 40 semanas de gestação)¹.

Segundo o regulamento de nomenclatura da Organiza-

ção Mundial de Saúde (OMS)², o RN classifica-se quanto à IG em:

- Pré-termo - Menos de 37 semanas completas (menos de 259 dias) de gestação;
- Termo - De 37 semanas a menos de 42 semanas completas (259 a 293 dias) de gestação;
- Pós-termo - 42 semanas completas ou mais (294 dias ou mais) de gestação.

Quanto ao peso do RN ao nascer, que é a primeira medida de peso do feto ou recém-nascido obtido após o nascimento, temos:

- Peso ideal – 2600 à 3600 g
 - Baixo peso ao nascer - Menos de 2 500 g (até 2 499 g, inclusive);
 - Peso muito baixo ao nascer - Menos de 1 500 g (até 1 499 g, inclusive);
 - Peso extremamente baixo ao nascer - Menos de 1 000 g (até 999 g, inclusive);

Para a definição da IG, é necessário que se tenha uma história adequada da Última menstruação. Para esse cálculo é preciso que a data da última menstruação (DUM) seja proveniente de ciclos menstruais regulares, sem o uso de hormônios. Muitas vezes é necessária para a definição da IG uma ultra-sonografia ou cálculos realizados a partir de características físicas de RN, por exemplo, método de Capurro, ou ainda durante a vida intra-uterina com a medição da altura uterina e medição de feto pela ecografia (abaixo de 20 semanas).

Etiologia

Segundo Freitas (2010)³, o parto pré-termo pode ser fruto de:

- Gestações gemelares;
- Ruptura prematura de membranas (rupreme);
- Cérvix uterina incontinente;
- Malformação uterina;
- Malformação fetal;
- Doença materna;
- Idade materna avançada;

Outros fatores de riscos podem desencadear contrações uterinas intempestivas:

Tabela 1. Fatores de risco para o parto pré-termo.

Maiores	Menores
Gestação múltipara	Hipertermia materna
Poliidrâmnio na gestação	Sangramento uterino
Anomalia uterina	Pielonefrite
Cirurgia abdominal durante a gestação	Tabagismo
Abortamento de repetição	Adição a drogas
Conização prévia	Abortamento prévio
Rupreme	Idade materna > 35 anos
Corioamnionite	

Uma das consequências do tabagismo é seu efeito nocivo sobre a criança, quando a mãe fuma durante a gravidez, esta se transforma em 'fumante involuntária'

desde a vida intra-uterina e sofre, com isso, importantes prejuízos que põem em risco sua vida e seu desenvolvimento. Dentre os diversos efeitos que o tabaco tem sobre o desenvolvimento fetal, citam-se peso fetal reduzido, maior índice de mortalidade fetal e infantil, prematuridade, anemia, malformações e baixo índice de Apgar⁴.

Além disso, segundo Mainou & Hueston (1994)⁵, o hábito de fumar pode provocar uma deficiência na absorção da vitamina B¹², uma vez que o ácido cianídrico, contido no cigarro, reduz os níveis desta. A deficiência de vitamina B¹² está associada a parto prematuro, redução na eritropoiese e leucopoiese, levando à anemia, alterações no sistema nervoso e prejuízos no crescimento fetal. Acredita-se, ainda, que ocorra uma menor retenção de água no organismo materno, fazendo com que mãe e feto estejam mais sujeitos a desidratação.

Alguns autores não encontraram relação entre consumo de bebidas alcoólicas e parto pré-termo. No entanto, Freire *et al.*⁶. Em sua pesquisa afirma que o consumo de álcool na gestação está relacionado ao aumento do número de abortos e a fatores comprometedores do parto, como risco de infecções, descolamento prematuro de placenta, hipertonia uterina, prematuridade do trabalho de parto e líquido amniótico meconial.

Uma forma comum de nascimento pré-termo é a iatrogênica, a qual pode ocorrer por erro de avaliação da IG ou propositadamente como conduta médica, quando a permanência do feto dentro do útero põe em risco a vida da mãe ou mesmo do concepto, como, por exemplo, em situações de pré-eclâmpsia grave³.

Apesar dos inúmeros fatores condicionantes do parto pré-termo, na maioria das vezes ele é idiopático, ou seja, sem etiologia identificável.

Fisiopatologia

O mecanismo que desencadeia o parto pré-termo difere dos mecanismos do parto termo, embora a fisiopatologia ainda seja pouco elucidada, Freitas *et al.* (2010)³ em sua pesquisa afirmou que para o desenvolvimento de contrações uterinas, são aventados cinco mecanismos básicos:

- Inflamação – promove a liberação de endotoxinas locais ou citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (FNT) e a interleucina-1 (IL-1). Por exemplo, corioamnionite, infecção decidual, cervicite etc.;
- Estresse fetal ou materno – pode provocar a liberação de hormônios hipotalâmicos e adrenais, como ocitocina, cortisol e hormônio liberador de corticotropina (CRH);
- Modificações físicas do colo uterino – promovem a liberação de ocitocina e de CRH, podem ser causadas por fetos gemelares, poliidrâmnio (volume do líquido amniótico aumentado exageradamente), cérvix incontinentes, etc.
- Isquemia uteroplacentária – a redução do fluxo sanguíneo placentário secundário a alguma vasculopatia

decidual como, por exemplo, na pré-eclâmpsia e sofrimento fetal crônico, levando ao crescimento fetal intra-uterino restrito produz dano tecidual por meio de peroxidases lipídicas e radicais livres (RL);

- Hemorragia – leva à insuficiência vascular uteroplacentária, aumentando a liberação de CRH. Para ocorrência da contração é necessário que esteja presente uma das substâncias citadas.

Diagnóstico

O diagnóstico do trabalho de parto pré-termo (TPP) é clínico, e por vezes, incerto. A presença de contrações uterinas prováveis não indica de maneira inequívoca o trabalho de parto. Por outro lado, esperar até que o trabalho de parto seja óbvio para começar a agir é contra-producente, pois o êxito do trabalho está relacionado com a precocidade de seu início. Dessa maneira, algumas pacientes podem ser sobre diagnósticas e, por conseguinte, tratadas indevidamente. Dentro de certos limites, o erro é aceitável³.

Em 1978, o Centro Latino Americano de Perinatologia normatizou conceitos e procedimentos em relação ao TPP, sendo esses assumidos e modificados pela UNICAMP. São eles:

	Diagnóstico de Ameaça de parto prematuro	Diagnóstico de parto prematuro
Amenorréia	De 20 a 36 semanas conhecida e correlacionada com sinais clínicos ou ecográficos confirmatórios de IG	A mesma para ameaça de parto prematuro
Tamanho e maturidade fetais	Correlacionados com amenorréia, altura uterina, estimativa do peso fetal, informações de pré-natais, ecografias.	Os mesmos para ameaça de parto prematuro
Contrações uterinas	Dolorosas, perceptíveis à palpação uterina, frequência excede os valores normais para IG 28 a 32 semanas: 2/ hora; 33 a 36 semanas 3/hora	1 ou mais contrações em 10 minutos, duração de mais de 20 segundos; padrão contrátil por tempo mínimo de 30 minutos.
Colo uterino	Colo com características modificadas, diferentes da esperada para IG.	Total ou parcialmente esvaecido ou apagado, dilatação de 2 cm ou mais.
Outros elementos de ajuda	Expulsão de tampão cervical, dor lombossacra, rotura de membranas e/ou fatores associados à maior incidência de TPP.	Rotura prematura ou precoce das membranas, ou formação da bolsa das águas, e apoio da apresentação sobre a área segmento-cervical.

As modificações cervicais podem ser diagnosticadas tanto pelo exame vaginal quanto pela ultra-sonografia. A

sensibilidade do exame vaginal para diagnóstico de TPP, utilizando-se como parâmetro uma dilatação maior ou igual a 2cm, tem variado de 50 a 57%, enquanto a sua especificidade, de 91 a 94%. Para o exame ultra-sonográfico do colo uterino, podem-se utilizar como parâmetros o comprimento da cérvice (39 mm no exame abdominal) ou = a 30 mm no exame vaginal. A ultra-sonografia tem mostrado índices de sensibilidade maiores (76 a 100%), mas com especificidade menor (cerca de 50%) em relação ao exame ultra-sonográfico pode ser utilizado como rastreador de risco de TPP, mas o diagnóstico definitivo será dado pelo exame físico.

Tratamento

O tratamento consiste na inibição do TPP e seu sucesso é proporcional à antecipação do diagnóstico o que é difícil de estabelecer.

Várias drogas e procedimentos para suprimir a contratilidade uterina anormal têm sido propostas. Todas pretendendo potencia máxima no que se relaciona a efetividade, além de mínimos de efeitos colaterais maternos e prejuízos para o feto e o recém-nascido. Em pouco tempo elas perdem a eficácia e são usadas em associação com outras drogas, para obter os efeitos desejados.

Atualmente o uso de medicamentos que diminuem as contrações tem sido muito questionado porque as observações da frequência de partos de recém-nascidos de baixo peso não têm mudado mesmo após a introdução de vários medicamentos tocolíticos (inibidores de contração uterina), além da presença de efeitos adversos com o uso dos medicamentos.

Indicações para terapia tocolítica

- Presença de TPP;
- IG compatível com vantagens para o feto;
- Ausência de contra-indicações clínicas ou obstétricas.

Contra-indicações para terapia tocolítica

- Absolutas:

- Óbito fetal;
- Sofrimento fetal;
- Anomalia incompatível com a vida;
- Corioamniotite;
- Eclampsia ou pré-eclampsia severa;
- Hemorragia materna severa de qualquer etiologia (DPP);
- Severo compromisso do desenvolvimento fetal.

- Relativas:

- Hipertensão arterial crônica;
- Nefropatia crônica;
- Diabetes de difícil controle;
- Retardo do crescimento fetal;
- Poliídramnio;

- Trabalho de parto com mais de 4 cm;
- Maturidade pulmonar comprovada em gestações maiores que 34 semanas.

Terapia farmacológica

Segundo Neme (2005)⁷, são drogas de primeira escolha as beta-adrenérgicas.

Beta-agonistas (terbutalina, ritodrina, salbutamol)

Reduzem o risco de nascimento pré-termo em 48 h, 72h e 7 dias, mas não reduzem a morbimortalidade perinatal.

Efeitos adversos: taquicardia materno/fetal, palpitações, tremores, náusea e vômitos, cefaléia, agitação, hiperglicemia materno/fetal, hipoglicemia neonatal. Edema pulmonar ocorre aproximadamente 1 em cada 400 mulheres. Eventos adversos graves requerem monitorização intensiva da mãe em UTI de adultos.

Obtida a dose mínima capaz de fazer cessarem as contrações mantém-se a infusão por no mínimo mais oito horas e no máximo por mais 24 horas.

Antagonista de Ocitocina (atosiban): é tão efetivo quanto os beta-agonistas em prolongar a gestação por 48 h e 7 dias. Apresenta significativamente menos efeitos cardiovasculares indesejáveis e menor taxa de abandono de tratamento. Droga preferencial em grávidas diabéticas, hipertensas ou com gestações múltiplas.

Efeitos adversos incluem náusea, vômito e cefaléia. Deve ser considerada droga tocolítica de primeira linha. A duração do tratamento não deve exceder 48 horas.

Bloqueadores de canais de cálcio (nifedipina): apresentam efeito tocolítico comparável a beta-agonistas com redução da morbidade neonatal.

Efeitos colaterais incluem ondas de calor, cefaléia e raramente hipotensão em pacientes hipovolêmicas. A nifedipina (Adalat[®]) é utilizada por via oral ou sublingual em dose de 10mg a cada 20 minutos, com dose máxima de 40 mg na primeira hora e manutenção de 10 mg via oral a cada seis horas, mantida por até 72 horas.

4.3.4 Inibidores da síntese de prostaglandinas (Indometacina)

Falha em prolongar a gestação, não impedindo o parto prematuro. Indometacina reduz complicações neonatais em partos ocorridos entre 24 e 31 sem. Indometacina causa oligodrâmnio e efeitos colaterais maternos como dor torácica, mal-estar e edema pulmonar.

Efeitos adversos fetais incluem fechamento precoce do ducto arterioso, enterocolite necrosante, desconforto respiratório e displasia broncopulmonar. A indometacina (indocid[®]) é utilizada em dose de ataque por via retal (supositórios) de 100 mg, seguida de 50 mg por via oral a cada 8 horas por 72 horas.

Magnésio (sulfato de magnésio): competição direta com o cálcio. Efeitos adversos: sensação de calor e rubor, hipotonicidade neonatal, osteoporoze, fraturas depressão

respiratória.

Progesterona (hidroprogesterona): eleva o potencial de membrana e estabelece um estado de hiperpolarização. Usado para a prevenção. Efeitos adversos riscos de ambigüidade genital e redução do desenvolvimento neuromotor pós-natal, quando usado no início da gestação.

Infusão de líquidos (soro glicosado 5%): suposta inibição de ADH e talvez ocitocina. Deve ser infundido em 1000 ml rapidamente em no máximo 60 minutos.

Efeitos adversos: intravascular expandido, contra-indicado em cardiopatas e nefropatas.

Orientação clínica

Ameaça de parto prematuro:

- Orientação;
- Repouso físico e sexual.

Trabalho de parto prematuro:

- Internação;
- Investigação complementar;
- Tratamento com drogas tocolíticas e medidas gerais;

- Corticoterapia.

Investigação complementar (exames);

Investigação da maturidade fetal.

Assistência ao trabalho de parto prematuro (TPP)

Freitas *et al.* (2010)³ em sua pesquisa afirma que para o manejo quando uma gestante com TPP chega ao centro obstétrico, são observados os seguintes critérios de manejo:

- Rastrear contra-indicação para a detenção do parto;
- Aplicar protocolo de inibição do TPP na ausência de contra-indicação;
- Avaliar uso de corticóides;

Promover assistência ao parto na inevitabilidade do nascimento do recém-nascido pré-termo.

Contra-indicações para a detenção do trabalho de parto pré-termo

Absolutas	Relativas
Doença cardiovascular ou renal grave	Doenças cardiovasculares controlada
Hipertensão arterial não controlada	Hipertensão arterial controlada
Pré-eclâmpsia	Diabetes controlados
Diabetes não controlados	Rupreme
Deslocamento prematuro da placenta	Restrição do crescimento fetal
Infecção ovular	Aloimunização Rh
Anormalidades fetais incompatíveis com a vida	Gestação com 34 semanas ou mais
Morte fetal	
Gestação com 36 semanas ou mais	
Sofrimento fetal	

Não havendo contra-indicação à detenção do traba-

lho de parto. Em gestações entre 20 e 34 semanas completas com contrações palpáveis de, no mínimo, três em 30 minutos, procede-se o protocolo de manejo do TPP.

Pacientes em suspeita de parto prematuro devem ser monitoradas em salas de observação para o rastreamento de sofrimento fetal. Essa observação deve ser feita por 1 hora em repouso para verificação efetiva das contrações uterinas.

Pacientes que param a dinâmica da contração deve ser encaminhada para o controla ambulatorial. Nas pacientes que continuarem com as contrações ou já apresentarem 2 cm de dilatação cervical ou mais é indicado o tratamento medicamento do TPP junto com avaliação ambulatorial. Em primeira linha de manejo usa-se nifedipina.

As pacientes que chegarem ao centro obstétrico com 6 cm ou mais de dilatação dificilmente conseguiram deter o trabalho de parto e deverão ser encaminhadas para o atendimento diferenciado de recém-nascidos pré-termo.

Se a paciente não estiver em um centro de neonatologia no qual seja possível o atendimento de recém-nascido pré-termo, deve-se tentar bloquear temporariamente as contrações uterinas e encaminha-la a um local onde seja possível esse atendimento.

Assistência ao parto prematuro

No parto de paciente pré-termo é necessário atentar o mais precocemente possível ao sofrimento fetal, pois o feto pré-termo apresenta acidose com mais facilidade e menor facilidade de alterar a homeostasia do equilíbrio ácido-básico. Em virtude disso alguns aspectos devem ser levados em consideração:

- A frequência cardiorfetal é levemente diferente no feto pré-termo, existe uma variabilidade diminuída no pré-termo, assim como uma linha de base mais alta, sendo comum encontrar desacelerações variáveis do que acelerações.

- Sendo o feto de tamanho menor, a dilatação completa dar-se antes de chegar aos 10 cm.

- A presença de neonatologista experiente é fundamental na sala de parto para o atendimento do RN pré-termo;

- A analgesia preferencial é a epidural, procurando-se evitar usar narcóticos devido à depressão do sistema respiratório do neonato;

- A escolha da via de parto deve estar de acordo com a indicação obstétrica e não com a prematuridade;

- A saída do feto deve ser a menos traumática possível, com desprendimento suave e cuidadoso, pois a saída intempestiva pode levar a uma maior incidência de hemorragias periventriculares. Nesses casos estimula-se a episiotomia; O fórceps profilático não tem indicação nos partos pré-termos, devendo ser usados nas mesmas indicações dos partos de recém-nascidos a termo.

Assistência ao neonato prematuro

Assistência na sala de parto

O sucesso da assistência ao neonato pré-termo inicia-se na sala de parto com manobras de reanimação, prevenindo desvios fisiológicos da normalidade, com hipotermia, acidose e hipoxia.

As condutas relativas a reanimação do recém-nascido na sala de parto a serem abordadas baseiam-se nas recomendações do consenso internacional de reanimação neonatal feitas pelo ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) em 2005 e nas diretrizes publicadas pela Academia Americana de Pediatria em 2006, e adotadas pelo Programa de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria a partir de 2006⁸.

1° Passo: Preparo para reanimação:

- Anamnese materno adequada;
- Material, equipamentos adequados e equipe treinada.

2° passo: Aplicar o ABC da reanimação

- Airways – manter as vias aéreas pérvias;
- Breathing – garantir a respiração;
- Circulation – manter a circulação com massagem cardíaca e/ou uso de medicação e fluidos.

A maioria dos neonatos pré-termo requer pelo menos uma manobra de reanimação na sala de parto, além do que a necessidade de procedimentos mais invasivos é inversamente proporcional ao peso ao nascer.

Ressalta-se que apesar da eficácia da reanimação, os escores de APGAR de crianças prematuras raramente excedem 7 ou 8, em vista de seu tônus e reatividade diminuídos, esforço respiratório e perfusão periféricas inicialmente lentificados.

Após os cuidados na sala de parto o RN é transferido à unidade neonatal. Para o transporte é necessário aquecer o RN e supri-lo com oxigênio.

Assistência na UTI neonatal

Após a admissão do RN na UTI neonatal, a atenção de profissionais experientes é de extrema importância para se prevenir complicações imediatas e em longo prazo em crianças prematuras, como, por exemplo, lesões cerebrais, hemorragias intraperiventricular e leucomalácia periventricular, etc.

Nos casos em que o recém-nascido apresenta desconforto respiratório logo após o nascimento e necessita de ventilação através de intubação traqueal, realizam-se os cateterismos arterial e venoso umbilicais. O cateter venoso é utilizado para infundir fluido, desta forma evita-se o manuseio excessivo nas primeiras 24 a 48 horas de vida e cateter arterial é usado exclusivamente para obtenção de amostra de sangue.

O prematuro pode ser mantido provisoriamente aquecido em berço aquecido de alto risco para facilitar a realização dos procedimentos, após os quais se transfere

o mesmo para a incubadora de parede dupla com servo controle, previamente aquecida e com grau de umidade regulado de acordo com o peso. Assim, após o término dos procedimentos de intubação e cateterização dos vasos umbilicais, realiza-se uma radiografia de tórax e abdome a fim de determinar a posição da cânula, do cateter umbilical arterial e do cateter umbilical venoso e ao mesmo tempo avaliar a gravidade da doença pulmonar.

Quando a criança fica agitada ou é submetida a procedimentos dolorosos usam-se analgésicos.

Independente do desconforto respiratório todo prematuro deve ser monitorado. Os recursos atualmente utilizados compreendem:

- Sensor de temperatura;
- Oximetria de pulso;
- Monitoração de pulso;
- Monitoração cardíaca;
- Monitoração da pressão arterial não invasiva;
- Análise sanguínea de glicose, gases arteriais, hemoglobina, hematócritos, leucócitos e plaquetas através de micro-método;
- Oferta de glicose endovenosa iniciada, logo após a entrada na UTI, na velocidade de 4 a 6 mg/Kg/minuto para manter glicemia entre 80 a 120 mg/dL;
- Administração hídrica é variável de acordo com o grau de imaturidade e tipo de aquecimento utilizado;
- No primeiro dia de vida introduz-se cálcio e magnésio;
- A fototerapia profilática é introduzida entre 12 e 24 horas de vida em RN de extremo baixo peso, para evitar a hiperbilirrubinemia indireta e a conseqüente encefalopatia bilirrubínica.

A temperatura da pele deve ser mantida entre 36 a 36,5 ° C e mensurado continuamente através de sensor. Isso pode ser conseguido principalmente utilizando: Incubadora de dupla parede, com servo controle, associada a algumas medidas adicionais, como uso de touca de tecido, colchão de água sob o paciente, cobertura do corpo, exceto a cabeça, manta de plástico poroso de PVC, umidificação e aquecimento dos gases usados na assistência respiratória.

Morbidade do recém-nascido prematuro

Devido à imaturidade de seus órgãos e sistemas, pode apresentar os seguintes problemas:

- Regulação da temperatura
 - Hipotermia;
 - Hipertermia;
- Apnéia
- Problemas hematológicos
 - Anemia;
 - Sangramento;
- Problemas neurológicos
 - Hemorragia intracraniana;

- Problemas respiratórios
 - Membrana hialina;
 - Insuficiência respiratória transitória;
 - Displasia broncopulmonar;
- Problemas cardiovasculares
 - Hipotensão;
 - Hipovolemia;
- Problemas metabólicos
 - Hipoglicemia;
 - Hipocalcemia;
 - Hiperbilirrubinemia;
 - Acidose metabólica.
- Dificuldade de sucção e/ou deglutição (menor de 34 semanas)
- Maior risco de infecção (imaturidade do sistema imunológico)

Principais complicações que acometem o RN pré-termo

Síndromes do desconforto respiratório (SDR)

A SDR é a principal doença pulmonar que acomete os prematuros com incidência e gravidade relacionadas diretamente com o grau de prematuridade. Decorre a imaturidade pulmonar complicada pela má adaptação do RN a vida extra-uterina e pela imaturidade de múltiplos órgãos.

Dentre os fatores relacionados à imaturidade pulmonar destacam-se:

- Deficiência e inativação da surfactante alveolar;
- Desenvolvimento estrutural incompleto do parênquima pulmonar;
- Complacência exagerada da caixa torácica.

O objetivo do tratamento é reduzir as alterações ventilação/perfusão, melhora a ventilação, diminuir o trabalho respiratório e reexpandir áreas atelectáticas sem, contudo, causar síndrome de escape de ar, hiperdistensão alveolar, hiperventilação, distúrbios hemodinâmico, doença pulmonar crônica e/ou retinopatia da prematuridade. É realizado através do CPAP (pressão positiva contínua nas vias aéreas) e ventilação mecânica. Além da utilização de surfactante exógeno.

Como prevenção nos pré-natais pode ser utilizada gli-cocorticóides nas mães.

Apnéia da prematuridade

É a pausa respiratória maior do que 20 segundos ou como pausa de qualquer duração acompanhada de bradicardia ou cianose, é decorrente da imaturidade do centro respiratório, do controle anormal da respiração pelos quimiorreceptores frente à diminuição do oxigênio inspirado, da contração da faringe por estímulos reflexos e da atividade regular dos músculos responsáveis pela inspiração e dos que controlam a entrada de ar.

Doença pulmonar crônica (DPC)

Resulta da ação de múltiplos fatores sobre um sistema pulmonar ainda imaturo, tais como toxicidade do oxigênio, barotrauma e volumotrauma durante a ventilação mecânica, edema pulmonar e infecções pulmonares.

A terapêutica compreende de assistência respiratória, uso de diuréticos e broncodilatadores, nutrição adequada.

Os pacientes costumam apresentar complicações respiratórias de repetição, especialmente durante o 1 ano de vida, sendo reinternados frequentemente com crises de broncoespasmos.

Além disso, nos casos graves, existe comprometimento do crescimento pondero-estatural, maior incidência de morte súbita e alterações no desenvolvimento neurocomportamental.

Persistência do canal arterial (PCA)

Nos RNs de termo o canal arterial se fecha até 96 horas. Nos prematuros o canal tende a permanecer aberto por um período pouco maior, pois o mesmo apresenta menos resposta contrátil ao oxigênio e maior sensibilidade às prostaglandinas.

A asfíxia perinatal, SDR e sobrecarga hídrica associam-se à PCA.

O início das manifestações clínicas relacionam-se ao momento de melhora do quadro respiratório, que está associado à diminuição da resistência vascular pulmonar e predomínio do fluxo do fluxo da esquerda para a direita. O diagnóstico é confirmado pela ecocardiografia.

A PCA pode desenvolver insuficiência cardíaca esquerda, edema com hemorragia pulmonar, hipoxemia, diminuição da perfusão periférica, hemorragia intraperiventricular, enterocolite necrosante, insuficiência renal e doença pulmonar crônica.

O manuseio envolve restrição de líquidos, diuréticos, droga inotrópica, suporte ventilatório, transfusão de concentrado de eritrócitos.

O tratamento farmacológico é feito com inibidor de ciclooxigenase, a indometacina.

Infecções

Principal causa de morte em RNs pré-termo.

Existe uma alta suscetibilidade devido à deficiência da imunidade específica. Esses têm deficiência de barreira mecânica (queratina e pêlos) e anticorpos (50% da IgG materna com 30 semanas), da atividade bacteriostática, bactericida, fagocítica do sistema complemento e da quimiotaxia.

Manifesta-se com conjuntivite, onfalite e piodermite, evoluindo para sepse e meningite.

Os fatores etiológicos podem ser: amniorreze prematura, corioamnionite, colonizados com estreptococos do grupo B, procedimentos invasivos e longos períodos de

internação.

O *Staphylococcus epidermitis* tem emergido como o microorganismo mais freqüente em UTI neonatal, sendo comuns também o *S. aureus*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter cloacal*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Cândida albicans*.

Enterocolite necrosante

Síndrome clinicopatológica caracterizada por sinais e sintomas gastrintestinais e sistêmicos de intensidade variável e progressiva, conseqüente à necrose de coagulação do trato gastrointestinal.

Possui etiologia multifatorial, resultante da interação da prematuridade com lesão hipóxica isquêmica e de reperfusão da mucosa intestinal, presença de substrato na luz intestinal, colonização bacteriana intestinal e ação antiinflamatória.

Nos prematuros aparece nas primeiras 2 semanas de vida com o quadro clínico de distensão abdominal, resíduos gástricos, vômitos e enterorragias, sepse, hipoatividade, instabilidade térmica, choque, insuficiência respiratória, apnéia, hipoxemia, acidose e distúrbios de coagulação.

O diagnóstico é feito com radiografia abdominal.

O tratamento clínico ou cirúrgico depende do estadiamento da doença.

Anemia da prematuridade

Queda progressiva na taxa de hemoglobina provocada pela incapacidade renal de produzir eritropoietina adequadamente, menor sobrevida das hemáceas, das transfusões, das hemorragias e do crescimento acelerado. O quadro clínico é inespecífico com baixo ganho de peso, dificuldades de alimentação, diminuição da atividade, palidez musculocutânea, bradicardia ou taquicardia, taquipnéia ou apnéia.

Os protocolos visam a diminuição de exames laboratoriais, eritropoietina subcutânea, sulfato ferroso e transfusão.

Distúrbios hemorrágicos.

A suscetibilidade decorre das doenças maternas e medicações usadas no pré-natal (anticoagulantes e anti-convulsivantes), exposição a traumatismo no parto, deficiência de vitaminas K (baixa transferência placentária, baixa ingestão e produção de vitamina K), deficiência de fatores de coagulação por imaturidade hepática, fragibilidade capilar, dentre outros.

Ao exame físico pode-se visualizar: petéquias (decorrentes de doenças vasculares e plaquetárias), equimoses e hematomas (decorrentes da deficiência dos fatores de coagulação) e sangramentos do trato gastrointestinal, no coto umbilical e orifícios corpóreos.

Distúrbios metabólicos

Hipoglicemia – nível de glicose inferior a 40 mg/dL

decorrente da baixa reserva hepática de glicogênio, neoglicogênio e glicogenólise e ao elevado consumo cerebral de glicose.

Hiperglicemia – glicemia superior a 150mg/dL, decorrente da infusão exógena de glicose em situações hiperglicemiantes como sepse, estresse, dor e nutrição parenteral prolongada por infusão de lipídeos.

Hipocalcemia – o cálcio ionizado encontra-se inferior a 3-3,5mg/dL ou 0,75-1,1mmol/L, devido ao hipoparatiroidismo transitório, à imaturidade renal e aos níveis elevados de calcitonina.

Fluidos e eletrólitos

Na ausência de oferta hídrica e do ambiente, as crianças de extremo baixo peso que são compostas de 85-90% de água e que possuem índice de evaporação 5,7mL/Kg/hora, estão vulneráveis à desidratação e hipertonidade. Por outro lado, não se deve administrar líquidos em excesso por causa do impacto na potência do canal arterial, com possível insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar.

A normalidade dos eletrólitos tais como hipernatremia, hiponatremia, hipercalemia são frequentemente encontrados devido respectivamente às perdas insensível de água, natriurese aumentada, hipoadosteronismo relativa e imaturidade dos túbulos renais.

Hiperbilirrubinemia indireta

Decorre principalmente da grande quantidade de glóbulos vermelhos e da deficiência da conjugação hepática da bilirrubina. A icterícia inicia-se após 24 horas de vida com pico de bilirrubina sérica total de 10-12mg/dL no quinto dia de vida.

Risco ao desenvolvimento da encefalopatia bilirrubínica depende do nível sérico de bilirrubina indireta, da concentração de bilirrubina livre e da afinidade da albumina-bilirrubina, assim como da permeabilidade da barreira hemato encefálica.

Osteopenia da prematuridade

Doença metabólica óssea do prematuro em crescimento caracterizada por hipomineralização da matriz óssea. Está associada à nutrição parenteral prolongada, displasia broncopulmonar e uso crônico de furosemida.

Hemorragia Intraperiventricular (HIPV)

Origina-se na matriz germinativa que se localiza na região próxima aos núcleos tálamo e caudado, que sofrem involução progressiva com aumento da IG, sendo praticamente inexistente a partir da 36ª semana de gestação.

Possui etiologia multifatorial.

O uso de glicocorticóides no pré-natal é uma boa

medida profilática.

Leucomalácia periventricular

Necrose da substância branca adjacente aos ângulos externos dos ventrículos laterais.

Patogênese complexa e multifatorial, incluindo fatores vasculares que aumentam o risco de isquemia durante o período de hipotensão sistêmica e a vulnerabilidade dos oligodendrócitos a fatores neurotóxicos como radicais livres e citocinas.

Retinopatia da prematuridade ou fibroblastia retrolental

Doença vasoproliferativa dos prematuros. Diagnosticada através da oftalmoscopia indireta realizada inicialmente na quarta semana de vida. A regressão espontânea ocorre em 80% dos casos.

Alimentação do prematuro

Nutrientes

Água - sua necessidade de água está relacionada com o grau de maturidade; quanto maior a prematuridade maior a necessidade: – Parenteral - 140 - 160 ml/kg/dia (1º dia - 60 a 80 ml/kg/dia, aumentando gradativamente até atingir o total entre 6º e 8º dia). – Enteral - 150 - 200 ml/kg/dia (Iniciar com pequeno volume e aumentar gradativamente).

Calorias – Necessidades: 110 - 150 cal/kg/dia.

Proteínas – Necessidades: 2,5 a 4,0g/Kg/dia.

Minerais e vitaminas – Necessidades: Iniciar com dose baixa (1mEq) por via venosa e controlar a frequência cardíaca (1ml de gluconato de cálcio a 10% = 9mg de cálcio = 0,5mEq).

Início da alimentação

Deve ser o mais precoce possível, desde que a criança esteja em condições de se alimentar por via oral (parâmetros cardíaco-respiratório normais, sem distensão abdominal e/ou resíduos). Nas crianças com peso inferior a 1800 g deverá ser iniciado logo após o nascimento, por via venosa com glicose a 10%.

Tipo de alimentação

Volume - iniciar com 1 a 2 ml/kg e aumentar gradativamente por mamada até que a criança atinja a taxa calórica. O risco de que a criança aspire ao vômito (provocado pelo cárdia insuficiente) indica para as de peso menor e mais imaturas um aumento mais lento na administração do leite.

Número de mamadas – < 1.250 g: inicialmente 12/dia e depois do 3º dia 3/3 horas; – > 1.250 g: 8 vezes/dia.

Leite Materno - a criança deve ser alimentada com o leite de sua própria mãe podendo-se, na impossibilidade, substituí-lo pelo de outras mães desde que seja pasteurizado. A concentração de cálcio e fósforo é inadequada

para prematuros tanto no leite materno como no leite de banco de leite. Portanto, após a primeira semana, para prematuros com pesos < 1.200g complementar com cálcio e fósforo de modo a fornecer no total (leite + complemento) 180 - 200 mg/kg/dia de cálcio, 95 - 105 mg/kg/dia de fósforo (Fosfato tri-cálcico 12,9% preparado em farmácia de manipulação contém por 1 ml: 50 mg de Cálcio de 25 mg de Fósforo).

Técnica - as técnicas de administração de leite aos prematuros variam em função da sua capacidade de sucção e deglutição.

Seio Materno - serão alimentados todos os RN com peso superior a 1.800 g e/ou idade gestacional igual ou superior a 35 semanas e que tenham boa aptidão para sugar e deglutir.

Gavagem - será feita em todos os prematuros com peso inferior a 1800g e/ou idade gestacional menor que 35 semanas, ou naqueles em que a deglutição e/ou sucção sejam insuficiente. Após a passagem da sonda por via oral, verificar se há líquido no estômago, se o mesmo estiver limpo, será reinjetado, se não, desprezado.

Intermitente:

- Com seringa esterilizada, adaptada à sonda, deixando fluir por gravidade;

- Em equipo de soro (med-med) com tempo de infusão inicial de 30-60 minutos, com diminuição progressiva de acordo com a evolução do prematuro. Utilizada para prematuros com peso menor de 1.250 g e/ou os que não tolerem a gavagem por gravidade;

- Aspirar o estômago antes de administrar a alimentação. Havendo resíduo, este, se for limpo, deve ser reinjetado e, o volume medido, diminuído da mamada.

Contínua:

- Sendo o esquema alimentar semelhante ao da gavagem intermitente, na gavagem contínua, entretanto, a quantidade de alimento é calculada para 24 horas e injetada de maneira constante, com bomba de infusão. Inicia-se com

0,5 a 1 ml/hora. Usa-se em prematuro de peso menor a 1.000 g e/ou que não tolera a gavagem intermitente;

- A sonda gástrica (oral) deve ser trocada a cada 24 horas. A seringa da bomba de infusão e o plasteoquipeo deverão ser trocados a cada 6 horas;

- O resíduo gástrico deve ser aspirado a cada 4 horas e a quantidade não deve ser maior que a administrada em uma hora.

Fluidoterapia

Será feita, com glicose a 10% e eletrólitos em todos recém-nascidos com peso menor de 1.800g até que os mesmos atinjam uma quantidade total de líquidos de 110ml/kg/dia por via oral.

Precauções

- Sempre que o prematuro recusar a alimentação em

dois horários consecutivos e/ou na presença de resíduo gástrico, antes ausente, deve-se examiná-lo detalhadamente, para verificar a causa.

- Suspender a alimentação se o prematuro vomitar, ficar cianótico, apresentar abdômen muito distendido ou fezes líquidas frequentes.

- Qualquer alteração quanto à alimentação poderá ser o primeiro sinal de doença do prematuro.

4. CONCLUSÃO

A Odontologia do Trabalho representa uma das especialidades odontológicas reconhecidas pelo Conselho Federal de Odontologia. Uma das competências do odontólogo do trabalho é a realização dos exames com finalidade trabalhista. Tais abordagens têm por objetivo o monitoramento da saúde bucal do trabalhador na interface com sua atividade ocupacional, objetivando manter a saúde e reduzindo o absenteísmo. Os exames podem ser classificados em admissional, periódico, de mudança de função, de retorno ao trabalho e demissional. Entretanto, tais exames ocupacionais em odontologia só estão regulamentados em termos legislativos para servidores públicos federais.

Existe projeto de lei tramitando no Congresso Nacional desde 2007 para incluir a odontologia na Consolidação das Leis do Trabalho, porém o pleito não obteve êxito pleno até o momento. Com a citada inclusão, o cirurgião dentista passaria a integrar obrigatoriamente o SESMT e suas ações passariam a constar no PCMSO, obrigatoriamente. Convém mencionar que a atividade do dentista do trabalho não fica impedida pela ausência de legislação. As empresas, cientes do mútuo benefício, podem oferecer para seus funcionários programas de saúde bucal com a contratação de profissionais, seja no seu quadro de pessoal ou como prestadores de serviços.

Por todo o exposto, considerando todos os avanços ocorridos na odontologia e na saúde do trabalhador em termos governamentais, há de se ponderar que é um enorme contrassenso o fato de a saúde bucal ocupacional não estar ainda regulamentada como obrigatória para as empresas no Brasil, principalmente pelos evidentes benefícios para empresários, colaboradores e cirurgiões dentistas.

AGRADECIMENTOS

Ao Centro de Pós-Graduação São Leopoldo Mandic e aos orientadores Karina Tonini e Urubatan Vieira de Medeiros pelo saber transmitido e pela oportunidade de cursar e concluir o curso de especialização em Odontologia do Trabalho.

REFERÊNCIAS

- [01] Pereira MC, Oliveira MA, Araújo VE, Carvalho, CM. Absenteísmo por causas odontológicas em uma empresa agropecuária da Região Sudeste do Estado de Minas Gerais. *Rev Bras Pesq Saúde*. 2010; 12(1):14-18.
- [02] De Barros Miotto MHM, Silotti JCB, Barcellos LA. Dor dentária como motivo de absenteísmo em uma população de trabalhadores. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2012; 17(5):1357-63.
- [03] Capelari MC, Aznar FDC, Andrade FJP, Freitas AR, Sales-Peres SHC, Sales-Peres A. Absenteísmo e atestações médico-odontológicas no serviço público: um estudo retrospectivo. *Odonto* 2013; 21(41-42): 1-8.
- [04] Mello PB, Odontologia do Trabalho: uma visão multidisciplinar. 2ª ed. Ed. Rubio. Rio de Janeiro, 2014.
- [05] Conselho Federal de Odontologia. Resolução CFO-63/2005. Consolidação das normas para procedimentos nos Conselhos de Odontologia. [acesso 10 jun.2014] Disponível em: <http://goo.gl/JGVtLg>
- [06] Bastos Silva AMT, Medeiros UV. O papel da Odontologia do Trabalho na saúde do trabalhador. *Rev. bras. odontol.* 2013; 70(2):104-08.
- [07] Vasconcelos MM, Queluz D. Conhecimento sobre odontologia do trabalho dos profissionais integrantes da saúde ocupacional em empresas. *Odonto*. 2010; 18(36):3-16.
- [08] Brasil. Projeto de Lei 422/2007. Deputado Flaviano Mello/AC. [acesso em 20 mar.2014] Disponível em: <http://goo.gl/acjnXq>
- [09] Medeiros UV. Fundamentos de Odontologia do Trabalho. 1 ed. São Paulo: Santos, 2011.
- [10] Consolidação das Leis de Trabalho- Decreto Lei nº5.452 de 01 de Maio de 1943.[acesso 27 jun. 2015] Disponível em: <http://goo.gl/4vcMhP>
- [11] Mazzilli LEN. Odontologia do trabalho. 2 ed. São Paulo: Ed. Santos, 2007.
- [12] Santos ASC, Medeiros UV. Integração entre Medicina, Enfermagem e Odontologia do Trabalho: uma conquista para a população. *Rev. bras. Odontol.* 2012; 69(1):111-15.
- [13] Silva E Martins. Odontologia do trabalho: construção e conhecimento. Rio de Janeiro: Rubio, 2009.
- [14] Brasil. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: Senado Federal, 1988.
- [15] Brasil. Ministério do Trabalho E Emprego. Portaria 3.214 de 8 de junho de 1978. Aprova as Normas Regulamentadoras da Consolidação das Leis do Trabalho, relativas a Segurança e Medicina do Trabalho. *Diário Oficial da União* 06 de julho de 1978. [Acesso em: 15 dez. 2014] Disponível em: <http://goo.gl/yvTp8M>
- [16] Rodrigues CK, Ditterich RG, Hebling E. Aspectos éticos e legais da Odontologia do Trabalho. *Rev Inst Ciênc Saúde*. 2007; 25(4):449-53.
- [17] Brasil. Lei n. 8.080, de 19 de setembro de 1990. *Diário Oficial da União*, Brasília, n. 182, 20 set. 1990a. Seção 1. p.18055-59.
- [18] Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.823, de 23 de agosto de 2012. Institui a Política Nacional de Saúde do Trabalhador e da Trabalhadora. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 24 ago. 2012. Seção I, p.46-51.
- [19] Brasil. Lei nº 11.907, de 2 de fevereiro de 2009 - *Diário Oficial da União* de 3/2/2009. Conversão da Medida Provisória no 441, de 2008. [acesso em 10 jan.2014] Disponível em: <http://goo.gl/Fx2nEU>
- [20] Ministério Do Planejamento, Orçamento e Gestão. Manual de Perícia Oficial em Saúde do Servidor Público Federal, Brasília – DF, 2010. [acesso em 15 jan.2015] Disponível em: <http://goo.gl/e5t444>
- [21] Mello CA. *Compêndio de Introdução ao Direito do Trabalho*. São Paulo: WVC, 2003.
- [22] Brasil. Lei 9.528 de 10 de dezembro de 1997. *Diário Oficial da União* de 11/12/1997. [acesso em 13 abr.2014] Disponível em: <http://goo.gl/Fv3HvM>
- [23] Siqueira JTT. *Dores mudas: as estranhas dores da boca*. Artes Médicas 2008. 270p.
- [24] Lolli LF, Santos MDG, Trindade JP, Zuchini ARB. Odontologia do trabalho – novos rumos para a profissão odontológica. *Rev Uningá*. 2011; 7(2) 132-37.
- [25] Goes PS, Watt RG, Hardy R, Sheiham A. The prevalence and severity of dental pain in 14-15 year old Brazilian schoolchildren *Commun. Dental Health*. 2007; 24(4):217-24.
- [26] Gomes AS, Abegg C. O impacto odontológico no desempenho diário dos trabalhadores do Departamento Municipal de Limpeza Urbana de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saude Publica* 2007; 23(7):1707-14.
- [27] Schour I, Sarnat B. Oral manifestations of occupational origin. *The Journal of the American Medical Association*. 1942; 120(15):1197-1207.
- [28] Petersen PE. Dental health among workers at a danish chocolate factory. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 1983; 11(6):337-41.
- [29] Masalin K, Murtomaa H, Meurman JH. Oral health of workers in the modern Finnish confectionery industry. *Comm. dent. oral Epidem.*, 1990; 18 (3): 26-30, 1990.
- [30] Rekha R, Hiremath SS. Oral health status and treatment requirements of confectionary workers in Bangalore city: a comparative study. *Indian Journal of Dental Research*. 2002; 13(3/4):161-65.
- [31] Wiktorsson AM, Zimmerman M, Angmarmansson B. Erosive tooth wear: prevalence and severity in swedish winetasters. *European Journal of Oral Sciences*. 1997; 105(6):544-50.
- [32] Remijn B, Koster P, Houthuijs D, Boleij J, Willems H, Brunekreef B et al. Zinc chloride, zinc oxide, hydrochloric acid exposure and dental erosion in a zinc galvanizing plant in the Netherlands. *The Annals of Occupational Hygiene*. 1982; 25(3):299-307.
- [33] Tuominen M, Tuominen R, Ranta R, Ranta H. Association between acid fumes in the work environment and dental erosion. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, Helsinki. 1989; 15(5):335-38.
- [34] Araújo ME. Estudo da prevalência das manifestações bucais decorrentes de agentes químicos no processo de galvanoplastia: sua importância para a área de saúde bucal do trabalhador. [Tese] São Paulo: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo; 1998.
- [35] Amin WA, Al-Omouh SA, Hattab FN. Oral health status of workers exposed to acid fumes in phosphate and battery industries in Jordan. *International Dental Journal*. 2001; 51(3):169-74.
- [36] Arowojolu MO. Erosion of tooth enamel surfaces among battery chargers and automobile mechanics in Ibadan: a

- comparative study. *African Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2001; 3(1/2):5-8.
- [37] Lacerda JT, Traebert J, Zambenedetti ML. Dor Orofacial e Absenteísmo em Trabalhadores da Indústria Metalúrgica e Mecânica. *Saúde Soc. São Paulo*, 2008; 17 (4): 182-191.
- [38] Biazevicij MGH. Uso da Classificação Internacional de Doenças na análise do absenteísmo odontológico. *Rev Saúde Pública*. 2011; 45(3):512-8.
- [39] Coelho MP, Oliveira MA, Araújo VED, Carvalho CM. Absenteísmo por causas odontológicas em uma empresa agropecuária da Região Sudeste do Estado de Minas Gerais. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde*. 2010; 12(1):14-18.
- [40] Mazzilli LEN, Crosato E. Análise dos afastamentos do trabalho por motivo odontológico em servidores públicos municipais de São Paulo submetidos à perícia ocupacional no período de 1996 a 2000. *RPG*. 2005; 12(4): 444-53.
- [41] Veiga CM, Freitas ES. Afastamentos de servidores públicos federais, por ocorrências odontológicas na unidade do Siass-UFRN. *Cognitio/pós-graduação Unilins*. 2013;1.
- [42] Cruz DMO, Kalil FLH, Nunes NA. Absenteísmo Odontológico Registrado na Unidade do SIASS da Universidade Federal da Bahia após Perícia Oficial. *Cognitio/pós-graduação UNILINS*, 2013;1.
- [43] Bonfim RA, Camanho EDL, Crosato EM, Crosato E, Mazilli LEN. Absenteísmo por motivo odontológico na Prefeitura do município de Guarulhos. *JMPHC. Journal of Management and Primary Health Care*. 2014; 4(3):175.
- [44] Tauchen ALA. Contribuição da odontologia do trabalho no programa de saúde ocupacional: verificando as condições de saúde bucal de trabalhadores de uma agroindústria do sul do Brasil [Dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2006.

ANTIMALÁRICOS SOBRE A TROMBOSE VENOSA EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO

ANTIMALARIAL DRUGS ON VENOUS THROMBOSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A REVIEW

GABRIELA CHAVONI DA SILVA¹, JULIANA ANTUNES DA ROCHA PILOTO^{2*}

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Farmacêutica responsável técnica da Farmácia Escola Uningá, Especialista em Farmacologia Clínica, docente do curso de graduação em Farmácia da Faculdade Ingá.

*Rodovia PR 317, 6114, Parque Industrial 200. Maringá, Paraná. Brasil. CEP: 87035-510. juliana_rocha88@hotmail.com

Recebido em 20/10/2014. Aceito para publicação em 16/12/2014

RESUMO

O Lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune, crônica, inflamatória de múltiplos órgãos. O desenvolvimento da doença se dá por vários fatores, tanto ambientais quanto hormonais e também pela predisposição genética, acometendo vários órgãos e sistemas podendo causar sérias complicações, como trombose venosa que pode comprometer ainda mais o quadro clínico do paciente. Além disso, pode haver também uma síndrome associada ao Lúpus Eritematoso Sistêmico a Síndrome Antifosfolípideo onde há predominância da trombose venosa. Em virtude dos seus efeitos benéficos, as drogas antimaláricas cloroquina e hidroxicroquina são continuamente empregadas em pacientes com Lúpus eritematoso sistêmico pela sua ação moduladora sobre o processo inflamatório e por reduzir o risco de trombose. Além do mais, estas drogas possuem efeito redutor dos níveis de colesterol total e lipoproteína de baixa densidade, assim como a regularização dos níveis de lipoproteína de alta densidade. Contudo, o uso de antimaláricos está relacionado aos níveis mais altos de resposta ao tratamento, com menor presença de recidivas, menor proporção de dano renal, redução de eventos tromboembólicos e aumento da sobrevida, e por isso, é adequado para todos os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, tanto na fase de indução quanto na manutenção, a não ser em caso de contraindicação.

PALAVRAS-CHAVE: Lúpus eritematoso sistêmico, trombose venosa, antimaláricos.

ABSTRACT

Lupus Erythematosus is a chronic, inflammatory autoimmune disease of multiple organs. The development of the disease by several factors, both as hormonal and environmental by genetic predisposition, affecting various organs and systems and may cause serious complications, such as venous thrombosis which may compromise the clinical condition of the patient. In addition,

there may also be a syndrome associated with systemic lupus erythematosus anti-phospholipid syndrome where there is a predominance of venous thrombosis. Because of its beneficial effects, the antimalarial drugs chloroquine and hydroxychloroquine are continually employed in patients with systemic lupus erythematosus by its modulatory action on the inflammatory process and reduce the risk of thrombosis. Besides, these drugs have the effect of reducing levels of total cholesterol and low density lipoprotein, as well as the settlement of high density lipoprotein levels. However, the use of antimalarials is related to higher levels of response to treatment, with less presence of relapses, the lower proportion of kidney damage, reduction of thromboembolic events and increased survival, and it is therefore suitable for all patients with systemic lupus erythematosus, both in the induction phase as in maintenance, except in case of contraindication.

KEYWORDS: Systemic Lupus Erythematosus, venous thrombosis, antimalarials.

1. INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica, caracterizado por promover quadros inflamatórios em múltiplos órgãos, e por apresentar várias formas clínicas. É uma doença rara e as mulheres são mais acometidas. Quando diagnosticada na infância a doença apresenta pior prognóstico¹.

Em 1846 Moritz Kaposi definiu o conceito de doença sistêmica com uma previsão fatal. Durante algumas décadas o Lúpus foi uma doença de domínio dos Dermatologistas, até ser partilhada por outros especialistas da medicina interna².

O desenvolvimento da doença está ligado à predisposição genética, fatores ambientais (como luz ultravioleta e alguns medicamentos) e hormonais produzindo autoanticorpos contra proteínas nucleares. Levando em

conta a complexidade da doença deve ser adotada uma série de medidas preventivas para as pessoas portadoras de LES como: evitar a luz ou solar ou lâmpadas em função da radiação ultravioleta, fazer atividades físicas de acordo com as limitações de cada pessoa, dieta balanceada evitando excesso de sal, gordura e carboidratos, evitar o tabagismo, fazer acompanhamento psicológico, no caso das mulheres evitarem o uso de anticoncepcionais combinados em função do estrogênio que é apontado como um dos desencadeadores da doença³.

O LES pode ser classificado de acordo com a apresentação clínica, apresentando acometimento articular, hematológico, cardíaco, neuropsiquiátrico e renal. Além disso, pode ocorrer uma síndrome secundária ao LES a Síndrome Antifosfolípide cuja principal complicação é a trombose venosa ou arterial; o rim também pode ser envolvido nessa síndrome por trombose de diferentes vasos sanguíneos, das artérias renais aos capilares³.

A intervenção dos antimaláricos no perfil lipídico tem sido um ponto de interesse recente, em virtude de um provável efeito antilipêmico destes fármacos. O estudo dos perfis nutricional e lipídico no LES pode ser de árduo significado, em virtude da heterogeneidade das descobertas clínicas, duração e atividade da doença⁴.

O principal propósito do tratamento é conseguir a remissão completa da doença, que está relacionada ao bom prognóstico em longo prazo. Foi revelado que o uso de hidroxiquina está ligado à menor presença de infecções nos pacientes com LES⁵.

No LES e na Síndrome Antifosfolípide secundária, a hidroxiquina tem propósito conservador comprovado contra trombose, além de diminuir o colesterol e a glicemia. As manifestações cutâneas em geral respondem ao tratamento de base. Na terapêutica da Síndrome Antifosfolípide devem ser analisados a profilaxia primária, a prevenção de trombozes de repetição, o tratamento da trombose aguda e o cuidado durante a gravidez⁶.

Portanto, a trombose venosa está entre as principais causas de morte por LES. Assim, o objetivo desta revisão de literatura foi investigar se os antimaláricos poderiam prevenir a trombose venosa e afetar o curso em longo prazo do Lúpus eritematoso, influenciando assim na sobrevida destes pacientes.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura através de artigos científicos disponíveis nas bases de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCIELO (*Scientific Electronic Library online*) e EBSCO (Base de dados da Uningá). As palavras-chave utilizadas foram: Lúpus eritematoso sistêmico, Trombose Venosa, Antimaláricos, Hidroxiquina, Cloroquina. Foram selecionados e revisados os artigos que abordaram

a temática desde 2002 a 2015, independente do idioma de publicação.

3. DISCUSSÃO

Conceituação e Aspectos Gerais Lúpus eritematoso sistêmico

O LES é uma doença autoimune inflamatória que afeta órgãos e sistemas, os danos permanentes gerados no LES podem ser devidos ao curso da doença ou da grande gama de medicamentos usados para o tratamento. Através dos tratamentos que existem hoje para o LES, foi possível ter um aumento na sobrevida dos pacientes e assim podem-se observar algumas co-morbidades que aparecem com o decorrer da doença, podem ser elas causadas pelos medicamentos utilizados, porém apresentam associação genética importante, fazendo com que aumente os danos permanentes nesses pacientes⁷.

Ao longo dos anos o LES teve várias denominações enquanto tentavam descobrir mais sobre a doença, e no ponto de vista histórico o prognóstico da doença era extremamente reservado, até porque pouco se sabia sobre a doença, porém na atualidade existem métodos eficientes para lidar e combater o LES. Em 1980 Antonio Carlos Craveiro Lopes durante a apresentação de sua monografia fez um alerta para alguns agravos da doença como a fotossensibilidade, predomínio feminino, aumenta durante o verão, preferência pela segunda década de vida; algumas observações muito importantes eventualmente, e que ajudariam no diagnóstico e na clínica do LES².

O quadro clínico da doença não apresenta um padrão clássico do comprometimento sistêmico. O seu diagnóstico se baseia no quadro clínico somado aos dados laboratoriais e sorológicos. É de suma importância o conhecimento das principais características da doença porque pode auxiliar no diagnóstico, pelo fato de que os primeiros sintomas podem acometer um único órgão ou sistema dificultando assim sua presunção. A disfunção imunológica no lúpus é dada pela caracterização dos auto anticorpos, porém ainda precisa de mais esclarecimentos, pois a sua causa é devida a vários fatores⁸.

O diagnóstico do LES pode ser feito através de alguns exames como hemograma, FAN (fator anti-núcleo), exame de urina, entre outros³. Além disso, segundo alguns autores, comumente na prática são utilizados os critérios propostos pelo *American College of Rheumatology*, no qual devem estar presentes de forma consecutiva ou seriada quatro dos 11 critérios para se classificar um paciente com LES. Os critérios estão descritos na tabela abaixo⁹.

Saber diferenciar os sintomas de LES de outras doenças é de suma importância, para não haver falhas ou um possível erro de diagnóstico e tratamento, e com isso comprometer ainda mais o quadro clínico do paciente³.

Tabela 1. Critérios de classificação de LES do *American College of Rheumatology*.

1. Eritema malar: lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
2. Lesão discóide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratósicas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
3. Fotossensibilidade: exantema cutâneo como reação não usual á exposição á luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.
4. Úlceras orais/nasais: úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observados pelo médico.
5. Artrite: não-erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
6. Serosite: pleuritis (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdio)
7. Comprometimento renal: proteinúria persistente (>0,5 g/dia ou 3+) ou cilindúria anormal.
8. Alterações neurológicas: convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa).
9. Alterações hematológicas: anemia hemolítica ou leucopenia (menor que 4.000/mm³ em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que 1.500/mm³ em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000/mm³ na ausência de outra causa).
10. Alterações imunológicas: anticorpo anti-DNA nativo, ou anti-SM ou presença de anticorpo antifosfolípide com base em:
 - a) níveis anormais de IgG ou IgManticardiolipina;
 - b) teste positivo para anticoagulante lúpico; ou
 - c) teste falso positivo para sífilis por, no mínimo, seis meses.
11. Anticorpos antinucleares: título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta u método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas á síndrome do lúpus induzido por drogas.

Fonte: Borba *et al.* (2008)⁹

Um parecer médico relacionado á inúmeros exames laboratoriais é essencial para determinar o diagnóstico do LES e realizar um controle da doença, já que apenas um parecer ou apenas os exames isolados são causa frequente de confusão. O diagnóstico correto obtido por sua combinação permite conceder uma melhor qualidade de vida a esses pacientes¹⁰.

O LES, assim como algumas doenças reumáticas, expõe quadro clínico característico como fadiga, descondicionamento e capacidade reduzida para desempenhar a atividades da vida diária. Os exercícios físicos demonstram uma melhora nos fatos citados e há também uma ampliação da força muscular e promoção de funcionalidade. Além de que, estudos mencionam que a presença da atividade lúpica reflete no nível de fadiga, comprometendo assim, a qualidade de vida do paciente. A combinação da atividade inflamatória do LES pode ser um importante fator que contribui para a ocorrência de trombose venosa¹¹.

Lúpus e a trombose venosa

O nível de morbidade da patologia é alto e pode ser exibido, sobretudo pelo comprometimento renal que ocorre na maioria dos pacientes em alguma fase no decorrer da patologia. O LES é um padrão de doença inflamatória que afeta complementarmente o sistema vascular. As manifestações vasculares característica-

mente associadas ao LES são alteráveis e incluem vasculites, vasoespasmos e tromboembolismo. Além disso, um novo fator de risco para pacientes portadores de LES é a homocisteína, ela possui efeito tóxico direto sobre o endotélio, e é pró-trombótica, só que a dosagem de homocisteína não é realizada como parte da rotina laboratorial¹².

As complicações geradas pelo LES ou por medicações usadas no tratamento podem trazer sérios danos e comprometer ainda mais o quadro clínico do paciente, onde uma das complicações frequentemente encontradas no LES é a trombose venosa¹¹.

Trombose é a formação de coágulos de sangue dentro de uma ou mais veias profundas localizadas na parte inferior do corpo, geralmente nas pernas. Tem grande incidência e é um grave problema de saúde se não for reconhecido e tratado precocemente. O coágulo formado bloqueia o fluxo de sangue e causa inchaço e dor na região. Os principais elementos costumeiros envolvidos na patogênese da trombose venosa são a ativação da coagulação, estase venosa e a lesão endotelial¹³.

Os anticorpos antifosfolípidos representam uma das principais causas de eventos trombogênicos tanto no sistema arterial como venoso, além de abortos de repetição e trombocitopenia¹⁴.

Além disso, pode ocorrer uma síndrome secundária ao LES, a Síndrome Antifosfolípídica (SAF) que é designada pela presença de anticorpos plasmáticos contra fosfolípidos, combinada a episódios recorrentes de trombose. Quando a SAF progride em conjunto com o LES, há alto predomínio de trombose, principalmente venosa profunda, e também pode ocorrer embolia através dos eventos trombóticos¹⁵.

A formação anormal de auto-anticorpos no LES é característica. Muitos desses anticorpos estão implicados diretamente na lesão endotelial e também na produção ou indução de fatores inflamatórios que terminam por lesar o endotélio. É importante apontar os anticorpos antifosfolípidos e os anticorpos anti LDL oxidada, estes últimos considerados membros da família dos antifosfolípidos, e os anticorpos anti pró-trombina. Eles induzem pacientes com LES á trombose venosa¹².

A trombose espontânea em pacientes jovens, geralmente esta associada à presença de trombofilia congênita. No entanto, nos pacientes com LES, os anticorpos antifosfolípidos são predominantes, apontando sua investigação de rotina. O parâmetro de diagnóstico atual para a síndrome antifosfolípide teve recentes alterações, porém foram mantidas as presenças de tais anticorpos aliados a ocorrência de quadro trombótico¹⁶.

O efeito protetor de drogas antimaláricas sobre a trombose venosa em pacientes com Lúpus

A sobrevida dos pacientes com LES vem aumentando com o passar dos anos, e vários fatores tem contribu-

ido com esse aumento, como o diagnóstico precoce, a utilização de sistemas mais agressivos de drogas citotóxicas/imunossupressoras e avanços no tratamento de doenças associadas. Apesar dos avanços e melhoras no tratamento do LES a taxa de mortalidade ainda continua significativa¹⁷.

O tratamento medicamentoso do LES é feito principalmente com corticosteróides (oral e endovenoso), antimaláricos, e citostáticos (azatioprina, ciclofosfamida oral e pulsos endovenosos). Os corticosteróides causam diversos efeitos colaterais que podem ser causas importantes de morbi-mortalidade no LES, eles podem levar a osteoporose, a hipertensão arterial e aterosclerose. A azatioprina e a ciclofosfamida estão relacionados com infecções, infertilidade e ao aparecimento de neoplasias. A cloroquina, usada para manifestações cutâneas, pode causar maculopatia por impregnação da droga da retina e pode ser responsável por alterações debilitantes da visão⁷.

A cloroquina e a hidroxicloroquina são compostos aromáticos das 4-aminoquinolonas. Em virtude de seus efeitos benéficos, os antimaláricos têm sido largamente utilizados no tratamento do LES. Uma vez determinado o seu diagnóstico, há disposição de utilizá-los de forma contínua e crônica na prática reumatológica¹⁸.

Os antimaláricos como a hidroxicloroquina são apropriados para o tratamento do LES por serem agentes poupadores de corticosteróides, fotoprotetores e por apresentarem-se efetivo na melhora do quadro articular. Eles podem reduzir o nível de colesterol total e o nível de lipoproteína de baixa densidade (LDL), além da elevação dos níveis da lipoproteína de alta densidade (HDL) em pacientes lúpicos em uso de esteróides. Apesar desse papel antiaterogênico, os antimaláricos apresentaram-se benéficos na hiperglicemia e desempenham função anti-trombótica contribuindo também no controle de outros fatores de risco¹².

O uso contínuo de antimaláricos, com preferência pelo sulfato de hidroxicloroquina, é apontado com o objetivo de diminuir a atividade da doença e tentar evitar o uso de corticóides. A utilização destes medicamentos em pacientes controlados diminui a possibilidade de novo surto de atividade, melhora no perfil lipídico e redução do risco de trombose. As lesões cutâneas ou associadas a manifestações sistêmicas do LES geralmente respondem bem ao tratamento com antimaláricos isolados ou combinados com a terapia tópica⁹.

Alguns estudos evidenciaram a proteção dos antimaláricos contra a trombose e que eles também aumentam a sobrevivência dos pacientes em uso desses fármacos. Perante as descobertas e do seu magnífico perfil de segurança, os autores justificam o uso de rotina dos antimaláricos nos pacientes com LES. Quando relacionado à inflamação crônica, indivíduos com LES geralmente apresentam anticoagulante lúpico (ACL) ou alguns anticorpos anti-

fosfolípides aparecem evidências de que alguns anticorpos antifosfolípides possam ser pró-aterogênicos e pró-trombóticos, sendo prováveis marcadores de risco para eventos cardiovasculares futuros¹⁹.

Antimaláricos, cloroquina e hidroxicloroquina são drogas de primeira escolha para o tratamento de LES devido à sua capacidade de prevenção de recaídas, incluindo as mais graves, além de seu efeito adjuvante na indução ou manutenção da remissão da doença, melhorando o perfil metabólico, reduzindo o risco de trombose e não induzindo a imunossupressão, os eventos adversos relacionados a essas drogas são geralmente ligeiros e reversíveis e depende da dose administrada²⁰.

Hidroxicloroquina é um agente antimalárico que usado no lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide para tratamento durante muitos anos. Recentemente, os avanços na nossa compreensão de seus mecanismos de ação têm expandido as perspectivas terapêuticas de hidroxicloroquina. Talvez a descoberta mais relevante fosse de um efeito antagonista da hidroxicloroquina (inibição da resposta imunitária) sobre os receptores Toll-like (TLRs). Outros mecanismos, como a interferir com a apresentação de antígeno lisossomal, bloqueio da luz UV em reações cutâneas e inibir a fosfolípase A2, foram bem descritos. Todos estes efeitos moleculares podiam explicar parcialmente o efeito imunomodulador da hidroxicloroquina sobre as citocinas pró-inflamatórias²¹.

A hidroxicloroquina está relacionada aos níveis mais altos de resposta ao tratamento, com menor presença de recidivas, menor proporção de dano renal, redução de eventos tromboembólicos e aumento da sobrevivência, e por isso, é adequado para todos os pacientes com LES, tanto na fase de indução quanto na manutenção, a não ser em caso de contraindicação⁵.

4. CONCLUSÃO

Em concordância com os achados literários verificou-se que os antimaláricos como a hidroxicloroquina e a cloroquina podem prevenir contra trombose venosa secundária ao LES, essas drogas também ajudam no controle da doença, ajudando assim a aumentar a sobrevivência desses pacientes, porém alguns antimaláricos como a cloroquina podem causar efeitos colaterais indesejáveis na visão dos pacientes; portanto, prefere-se a hidroxicloroquina, pois possui menos efeitos colaterais na visão.

Apesar de estudos apontarem a eficácia dos antimaláricos na prevenção da trombose e no controle do LES, eles não são muito utilizados, é preciso de mais estudos que ajudem a comprovar a sua eficácia.

REFERÊNCIAS

- [01] Ferreira M, Salgueiro AB, Estrada J, Ramos J, Ventura L, Vale M.C, *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico, Acta Med Port. 2008; 21(2):199-204.

- [02] Dutschmann FA. Lúpus eritematoso sistêmico: alguns aspectos históricos, Pontos de vista, Medicina interna 2006; 13 (2):133-40.
- [03] Galindo CVF, Veiga RKA. Características Clínicas e Diagnósticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico: Uma Revisão, Revista Eletrônica de Farmácia. 2010; 7(4):46-58.
- [04] Rossoni C, Bisi MC, Keiserman MW, Staub HL. Antimaláricos e perfil lipídico em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, Rev Bras Reum. 2011; 51(4):383-7.
- [05] Klumba EM, Silva CAA, Lanna CCD, Sato EI, Borba EF, Brenol JCT, *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica Rev Bras Reum. 2015; 55(1):1-21.
- [06] Santamaria JR, Badziak D, Barros MF, Mandelli FL, Cavalin LC, Sato MS. Síndrome antifosfolípide. An Bras Dermatol. 2005; 80(3):225-39.
- [07] Guarize J, Appenzeller S, Costallat LTL. Avaliação do Índice de Danos Permanentes através do SLICC/ACR-DI em Pacientes Brasileiros com Lúpus Eritematoso Sistêmico Rev Bras Reum. 2004; 44(2):109-14.
- [08] Santos IT, Silva LBB, Lotufo PA, Benseñor IM. Clínica médica: diagnóstico e tratamento. Neto e Carvalho: Lúpus eritematoso sistêmico. 1º ed. São Paulo: Sarvier. 2008.
- [09] Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. Rev Bras Reum. 2008; 48(4):196-207.
- [10] Peres JMC, Tedde PFB, Lamari NM. Fadiga nos portadores de lúpus eritematoso sistemático sob intervenção fisioterapêutica, O mundo da saúde São Paulo. 2006; 30(1):141-5.
- [11] Delfino JAS, Pereira WG, Guimarães RB. Lúpus eritematoso sistêmico: relato de caso, Rev Interf: Saúde, Humanas e Tecnologia. 2014; 2(6):109-14.
- [12] Freire BFA, Silva RC, Fabro AT, Santos DC. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Novo Fator de Risco para Aterosclerose? Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2006; 87(3):300-6.
- [13] Orra HA. Trombose venosa profunda, Colégio brasileiro de cirurgiões. 2002.
- [14] Godoy JMP. Prevalência de Anticorpos Anticardiolipina na trombose periférica [tese] São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. 1997
- [15] Miranda CH, Gali LG, Neto JAM, Junior PL, Filho AP. Trombose coronariana como primeira complicação da síndrome antifosfolípide, Arq Bras Cardiol. 2012; 98(4):66-9.
- [16] Camarosano MA, Júnior APN, Casagrande M, Godoy JMP, Braile DM, Toledo RA. Trombose de veia jugular em paciente com anticorpo anticardiolipina e lúpus eritematoso sistêmico, Rev Bras Reum. 2003; 43(4):265-6.
- [17] Cadaval RAM, Martinez JE, Mazzolin MA, Barros RGT, Almeida FA. Avaliação do risco coronariano em mulheres com lúpus eritematoso, sistêmico Revista Brasileira Reumatologia. 2009; 49(6):58-69.
- [18] Lacava AC. Complicações oculares da terapêutica com a cloroquina e derivados, Arq Bras Oftal. 2010; 73(4):384-9.
- [19] Menezes RC, Menezes MFC, Lúpus Eritematoso Sistêmico: Prevenção da doença aterosclerótica coronariana, Rev Bras Reum. 2007; 47(5):376-80.
- [20] Platero WAS, Bujidos MG, Gámir CP. Generalized skin hyperpigmentation and longitudinal melanonychia secondary to treatment with hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Reum Clin. 2013; 9(6):381-2.
- [21] Moreno FJR, Ferrer JAS. Maculopathy in patient with systemic lupus erythematosus treated with hydroxychloroquine, Reum Clin. 2012; 8(5):280-83.

ATENÇÃO FARMACÊUTICA AOS PACIENTES PORTADORES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

PHARMACEUTICAL ATTENTION TO PATIENTS HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS CARRIERS

VANESSA CRISTINA NICIOLI¹, SHARIZE BETONI GALENDE^{2*}

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Farmacêutica-Bioquímica, Mestre pela Universidade Estadual de Maringá, docente do Curso de Farmácia da Uningá.

*Rodovia PR 317, 6114, Parque Industrial 200. Maringá, Paraná. Brasil. CEP: 87035-510. sharizeg@yahoo.com.br

Recebido em 02/07/2015. Aceito para publicação em 09/10/2015

RESUMO

As enfermidades, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) são consideradas uma epidemia na sociedade, motivo pelo qual desencadeia esforços das organizações de saúde no intuito de diminuir sua incidência e prevalência, atenuando os índices crescentes de morbi-mortalidade. Com o melhor conhecimento da fisiopatologia possibilitado pelo avanço científico, houve uma reformulação na abordagem terapêutica. O desenvolvimento de novas drogas trouxe um incremento na qualidade de vida devido à redução da carga viral e do risco de ocorrência de doenças oportunistas. O profissional farmacêutico desenvolve um serviço essencial, a Atenção Farmacêutica, que tem como pressupostos fundamentais ações de conhecimento do perfil farmacoterapêutico do paciente, que resulta em uma orientação sistematizada na utilização dos fármacos e a atuação em conjunto com a equipe multidisciplinar busca uma maior adesão ao tratamento, um dos fatores determinantes quanto ao seu prognóstico. O sucesso do tratamento se dá através do grau de confiança do paciente ao farmacêutico, o que lhe proporciona uma resposta adequada à terapia e a melhoria na qualidade de vida. A Atenção Farmacêutica se consolida como um segmento importante da ação global de tratamento do HIV/AIDS.

PALAVRAS-CHAVE: Atenção Farmacêutica, HIV/ AIDS, Antirretroviral.

ABSTRACT

Human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), are a disease that is considered epidemic among society. For this reason health organizations have been gathering efforts to decrease its incidence and prevalence, diminishing its growing mortality rates. With the better knowledge of physiopathology, enabled by the scientific advance, there has been a change in therapeutic approach. The

development of new drugs has brought an increment in life quality, due to the reduction of viral load and of the risk of opportunistic diseases. The pharmaceutical professional develops an essential service, which is Pharmaceutical Care, that has as its fundamental premises, getting to know the pharmacotherapeutic profile of the patient, which results in a systematized guidance in the utilization of drugs, whereas the joint action with the multidisciplinary group looks for a bigger adhesion to the treatment, which is one of the main factors to the prognostic. The success of the treatment occurs through the confidence degree between patient and pharmacist, which provides an adequate response to the therapy and an improvement in life quality. The Pharmaceutical Care consolidates itself as an important segment of the global action against HIV/AIDS.

KEYWORDS: Pharmaceutical Attention, HIV/ AIDS, Antiretroviral.

1. INTRODUÇÃO

Na sociedade contemporânea as mudanças tem ocorrido de forma muito rápida, porém há uma necessidade em dar atenção especial para uma doença que vem crescendo entre a população mundial: o HIV. Essa é a sigla em inglês para o Vírus da Imunodeficiência Humana, que acomete o sistema imunológico destruindo as células de defesa do organismo, os linfócitos. Muitos indivíduos vivem por anos sem apresentar sintomas e sem desenvolver a doença, mas podem estar transmitindo o vírus à outras pessoas mesmo antes de ser diagnosticada. Ter o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) não é a mesma coisa de que ter a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)¹.

A AIDS é o estágio avançado da doença, onde as células de defesa do organismo ficam mais vulneráveis e susceptíveis a doenças oportunistas. Infelizmente tais enfermidades acabam se instalando no organismo devido

à baixa imunidade e a alta taxa de replicação do vírus acaba comprometendo ainda mais seu tratamento. Entre os exemplos mais comuns destas doenças pode-se citar: pneumonia, infecções gastrointestinais, neurotoxoplasmose, tuberculose, meningites e candidíase oral^{2,3,4}.

Hoje em dia é possível ter o vírus e viver com qualidade de vida, desde que precocemente a doença seja diagnosticada e a administração dos medicamentos seja feita de forma correta conforme a orientação médica e o acompanhamento farmacêutico⁵.

O HIV/AIDS por ser uma enfermidade de caráter crônico, vincula o paciente a uma terapia contínua e por tempo indeterminado. Desde o primórdio de sua descoberta apresenta o dilema ético da discriminação, já que foi primeiramente descrita entre homossexuais, drogadictos e profissionais do sexo. Este estigma permanece até os dias atuais influenciando de modo negativo a adesão do paciente portador do vírus ao tratamento. Dentro desse contexto, o farmacêutico, em conjunto com uma equipe multidisciplinar, tem papel fundamental na orientação humanizada, buscando assim o sucesso terapêutico.

Uma das ferramentas utilizadas pelo profissional farmacêutico é a Atenção Farmacêutica que é caracterizada por documentar o histórico farmacológico, sendo ele fundamental para se estabelecer uma estratégia de ação que visa ações políticas, práticas farmacêuticas e o desenvolvimento de cuidado e suporte no âmbito individual, familiar e comunitário. O profissional da farmácia deve se manter atualizado quanto as interações medicamentosas, desenvolvimento de novos fármacos e estimular o paciente a compreender a correta utilização dos Antirretrovirais.

É de suma importância relatar que a Atenção Farmacêutica colabora com a equipe médica na tomada de decisão quanto a escolha terapêutica e seu acompanhamento clínico, contribuindo para uma melhoria na qualidade de vida do paciente soropositivo.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo corresponde a uma revisão bibliográfica relacionada com a patologia do HIV/AIDS elaborada através de consultas nas bases de dados da SCIELO, Google Acadêmico, Anais de congressos, bem como Materiais de campanha do Ministério da Saúde, referente à prevenção e educação do HIV/AIDS. A pesquisa de dados foi realizada no período de fevereiro a agosto de 2015, onde após a leitura foram selecionados 43 artigos relacionados ao tema principal.

3. DISCUSSÃO

Aspectos Históricos

Os primeiros relatos da doença surgiram na África Central, provavelmente através da mutação de vírus dos macacos. Segundo Gómez *et al.* (2009)⁶ o vírus foi

transmitido ao homem pelo contato com os animais através da ingestão de carne mal cozida, arranhaduras e a injeção de sangue em certas tribos em busca de rejuvenescimento. Os relatos dos primeiros casos ocorreram nos Estados Unidos, Haiti e África Central em 1977. No Brasil, o primeiro relato da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) ocorreu em São Paulo em 1982.

De acordo com Pinto *et al.* (2007)⁷, a AIDS ficou conhecida como a “Doença dos 5 H”, pois somente eram representados por homossexuais, hemofílicos, haitianos, heroínômanos (usuários de heroína injetável) e hoolkers (nome dado às profissionais do sexo). A partir deste fato foi descoberto que a transmissão se dava através do contato sexual, uso compartilhado de seringas e transfusões sanguíneas.

Em 1985 houve um grande avanço na compreensão do entendimento do diagnóstico do HIV/AIDS: a transmissão vertical, o primeiro teste de anti-HIV e a descoberta de que a AIDS é a fase final da doença. Após essas descobertas foi fundada a primeira ONG de luta contra a AIDS da América Latina, o Grupo de Apoio a Prevenção à AIDS (GAPA)^{7,8}.

O primeiro medicamento contra a AIDS, chamado Zidovudina (AZT), surgiu em 1987, uma das primeiras drogas aprovadas para o tratamento do HIV, onde foi observado que esta reduzia a multiplicação do vírus. O AZT era um medicamento de difícil acesso pela população, pois possuía alto custo, porém passados dois anos, ativistas forçaram o fabricante a reduzir o valor da medicação que não estava disponível no Brasil^{9,10}.

O governo brasileiro após muitos esforços passou a fabricar o AZT não precisando mais importá-lo. O governo também implantou a aquisição e distribuição gratuita aos soropositivos, porém somente regulamentado em 1996. Ainda hoje vem se investindo em Programas Nacionais de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DSTs) e AIDS para tentar reduzir a incidência da infecção pelo vírus e outras DSTs; tratamento e assistência aos portadores da doença e principalmente qualidade de vida aos mesmos⁷.

Com o desenvolvimento de novos fármacos inibidores da transcriptase reversa, inibidores da protease e inibidores da entrada ou fusão, aumentou-se o número de drogas disponíveis para o tratamento e isto possibilitou o fácil acesso dos portadores da doença a esses medicamentos, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes e tendo como resultado final a redução nas taxas de morbidade e mortalidade^{10,11,12}.

Atualmente a via de transmissão heterossexual constitui a causa mais importante de contaminação, o que evidencia a condição de epidemia desta doença que vem crescendo entre a população jovem, atingindo com maior intensidade as mulheres. No Brasil, mesmo passado trinta anos desde o aparecimento dos primeiros casos, ainda são muitas as dificuldades. Os principais motivos

seriam a ineficácia das políticas específicas de prevenção e o pouco acesso a informações de cuidados à saúde^{13,14,15}.

Aspectos Éticos

Em 13 de novembro de 1996 através da Lei nº 9.313 torna-se obrigatória a distribuição dos Antirretrovirais (ARVs) pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Para garantir o programa de distribuição gratuita dos medicamentos ARVs para pacientes soropositivos, o Brasil criou estratégias como acesso a exames laboratoriais e profissionais capacitados para diagnosticar e acompanhar os pacientes a fim de garantir um tratamento seguro e eficaz¹⁶.

Com a orientação realizada pelos profissionais de saúde, cujas ações são: a utilização dos medicamentos através da dispensação racional dos ARVs; consultas periódicas e acompanhamentos que ajudam a verificar a adesão ao tratamento; a monitorização das doenças oportunistas; prevenção e diagnóstico precoce foi possível reduzir os custos para o governo¹⁷.

Para promover maior facilidade de acesso ao cuidado pelos pacientes portadores de HIV/AIDS, é importante que os aspectos sócio organizacionais, tais como recursos, organização e atenção à acessibilidade geográfica aos cuidados, sejam valorizados, pois podem ser causa de abandono do tratamento em função do tempo e distância. Um importante trabalho desenvolvido por ONGs se referem a múltiplas atividades que buscam prover educação para redução de riscos, atendimento individualizado a pessoas com diagnóstico recente e orientações que incentivem a permanência do usuário no serviço de saúde¹⁸.

A não adesão ao tratamento pelo paciente está associada a fatores tais como: baixa escolaridade; uso abusivo de álcool; dificuldades relacionadas à medicação (ingerir grande número de comprimidos; efeitos colaterais como: náuseas, vômitos, dores de cabeça e diarreia; dificuldade de engolir e intolerância ao gosto e cheiro dos comprimidos) e faltas nas consultas¹⁹. Segundo Nemes (2009)²⁰, os fluxogramas implantados nas unidades de saúde são uniformes e rotineiros, não priorizando os grupos de maior risco a não adesão ao tratamento onde também ressalta obter um cuidado maior aos vulneráveis ao abandono, evitando a discriminação e promovendo a equidade.

A discriminação é um fator importante que contribui para o abandono do tratamento, pois os pacientes se sentem constrangidos no momento de adquirir sua medicação nos centros de saúde. Os Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA), foram então criados em 1988, como forma de proporcionar ao soropositivo um tratamento médico, odontológico e social, que além de minimizar o preconceito por meio de práticas de saúde humanizadas, também tem como objetivo o controle da

epidemia^{21 b}.

Alexandre Gonçalves de Souza afirma ao site do Ministério da Saúde (2015)²²:

“É fácil dizer que somos todos iguais, que não há preconceito com os portadores de HIV/AIDS, apenas teoria, mas essa realidade muda quando é na prática. Os dedos são apontados, há julgamentos e condenações, exclusão, preconceito cruel e hipócrita, a pessoa é tratada como se fosse a “doença” propriamente dita, onde é preciso se viver como se tivesse cometido um crime, escondido devido a uma doença que foi adquirida ou então que já nasceu com ela.”

Na década de 90, pessoas com enfermidades graves ou fatais eram privadas de saber seu diagnóstico, isso ocorria devido à prática de ações paternalistas na relação médico-paciente, com a suposição que se promoveria maior bem-estar ao paciente. Atualmente essa relação mudou, pois há discussões francas e honestas acerca do seu estado, prognóstico e possíveis ações terapêuticas, que são expostas de forma mais clara e a decisão é do paciente em aceitar ou não²³.

A Constituição brasileira relata que todo brasileiro tem direito garantido de assistência à saúde de forma universal e igualitária. Na prática muitos pacientes dizem que há receio dos profissionais da saúde em prestar atendimento utilizando-se de diversas justificativas, caracterizando uma atitude discriminatória ou até mesmo desumana, que do ponto de vista ético e legal, esse tipo de atitude constitui infrações: ética, cível e criminal^{21 b}. O autor ainda toma como dificuldade o início ou continuidade do tratamento, os obstáculos criados por profissionais de saúde, que precisam atender todos os tipos de problemas. Isso acontece muitas vezes apoiados em mitos, crenças e emoções havendo esquecimento do conhecimento científico e também das normas de biossegurança.

Para pacientes com HIV/AIDS, o sigilo é fundamental. O fácil acesso ao prontuário por profissionais da saúde pode expor este paciente a situações discriminatórias já que a AIDS é uma doença de alto risco de contaminação possibilitando ainda mais as chances de discriminação²⁴.

Diante da situação descrita acima, caracterizada por um conjunto de sentimentos como medo, morte e culpa por ter contraído o vírus do HIV, a pessoa fica fragilizada, pois vivencia situações de ameaça à sua integridade. Essas pessoas vivem com medo de abandono, julgamento pelo outro, levando-as a necessidade de ocultar o diagnóstico, seja no âmbito familiar ou social, atitudes essas que tem como propósito a proteção de uma sociedade discriminatória e preconceituosa²⁵.

De acordo com Garbin *et al.* (2009)²⁶, como a AIDS não se transmite pelo convívio social ou profissional, a Organização Internacional do Trabalho (OIT) através da chamada *Declaração de Consenso*, definiu que a detecção do HIV não deve ser exigida em hipótese alguma no ato da contratação para uma vaga de emprego

e a infecção ou a contaminação não é motivo para demissão já que o risco de transmissão na maior parte dos ambientes de trabalho é remoto e as pessoas podem desenvolver suas funções de maneira normal quando ainda não expressa os sintomas graves da doença.

Hoje no Brasil, a AIDS é um problema de saúde pública de grande impacto para a sociedade em geral. Ultimamente vem sendo discutida a qualidade de vida social dos pacientes, onde estudos identificaram que aqueles que apresentam pior resultado, o principal motivo se situa nos relacionamentos: amorosos; sócio-familiares e profissionais. Os serviços de saúde e o acompanhamento de uma equipe multidisciplinar bem preparada interferem na qualidade de vida destes pacientes podendo contribuir para um atendimento mais humanizado e assim amenizar o preconceito melhorando a adesão ao tratamento²⁷.

Atenção Farmacêutica

A AIDS por ter características de uma doença crônica e com grande benefício de terapêutica, ainda tem como um dos maiores desafios dos sistemas de saúde o acesso das pessoas que vivem com essa patologia à Assistência e Atenção Farmacêutica de qualidade e a falta de profissionais treinados²⁸.

Para minimizar erros na administração dos ARVs, considera-se a atenção individualizada a grande aliada da melhor adesão, onde o paciente obtém uma terapia antirretroviral segura e efetiva, preconizando um melhor cuidado, prevenção e tratamento das doenças oportunistas, incluindo ações políticas e práticas farmacêuticas e também o desenvolvimento de estratégias de cuidado e suporte sendo ele, individual, familiar e da comunidade afetada pela doença^{29,30}.

Diante das condições tecnológicas avançadas, o farmacêutico passou a ser visto perante a sociedade como um mero vendedor de medicamentos. Com a insatisfação hostilizada por essa condição, estudantes e professores de uma Universidade dos Estados Unidos criaram um movimento chamado “Farmácia Clínica”, onde objetivava a aproximação do farmacêutico à equipe de saúde e conseqüentemente ao paciente, proporcionando o avanço de habilidades relacionadas à farmacoterapia³¹.

Em 1999 na Espanha surgiu a expressão “*Atención Farmacéutica*” onde um Grupo de Investigação Farmacêutica da Universidade de Granada criou o Método Dáder que se baseia na obtenção da história farmacoterapêutica do paciente, ou seja, os problemas de saúde que ele apresenta e os medicamentos que utiliza³².

De acordo com Quiroga *et al.* (2007)³³, o seguimento farmacoterapêutico é um serviço essencial de atenção farmacêutica, cuja finalidade é a identificação, prevenção e resolução de Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRMs) podendo otimizar o tratamento.

No Brasil, O SUS mantém dois modelos assistenciais,

sendo o modelo curativo “médico-assistencialista” e o modelo em construção de “promoção da saúde”, onde o medicamento é um insumo importante nos dois modelos. A Atenção Farmacêutica consiste numa nova prática profissional permitindo reconhecer o farmacêutico como um profissional de saúde³⁴.

O protocolo de Assistência Farmacêutica teve como um dos objetivos o cuidado com o paciente que viabilizou a dispensação do medicamento para tratamento com ARV como um dos pontos de contato mais importante permitindo ao farmacêutico orientar e repassar as informações ao usuário. Esta medida contribuiu para a redução das internações e óbitos decorrentes da AIDS no Brasil aumentando o vínculo entre o farmacêutico e a sociedade³⁵.

Para obter uma Atenção Farmacêutica de qualidade, o farmacêutico se obriga a atualizar-se constantemente, sendo capaz de interpretar os variados problemas de saúde e alcançar melhores resultados para cada paciente. É importante considerar os diferentes tipos de pacientes, como por exemplo, pacientes crônicos em que a atenção farmacêutica é prestada repetidamente e a satisfação devem ser consideradas por um acúmulo de informações. Isso é observado em pacientes diagnosticados com HIV/AIDS e em tratamento com ARVs obtendo uma melhor evolução clínica, uma menor incidência de efeitos adversos e um maior grau de satisfação³⁶.

A adesão ao tratamento é de suma importância para que não haja aumento da carga viral e para a preservação do sistema imunológico, ao contrário pode ocorrer mutação do vírus sendo necessário intervir com uma terapia de resgate o que eleva os custos para o SUS. O acompanhamento farmacoterapêutico permitiu um aumento da compreensão por parte dos pacientes em relação a sua condição e tratamento, permitindo ao farmacêutico adequar o esquema com os ARVs, minimizar ou evitar *efeitos* colaterais e encaminhar o paciente ao prescritor com maior agilidade a fim de evitar prejuízos na qualidade de vida do usuário³⁷.

A Atenção Farmacêutica é necessária aos pacientes portadores de HIV/ AIDS e drogadictos devido à importância na adesão ao tratamento com ARVs, a eficácia e efetividade do tratamento e os riscos do uso abusivo de drogas visando sua proteção e a dos parceiros com a transmissão e/ou reinfecção⁵.

De acordo com Conde *et al.* (2013)³⁸, é de grande importância que os pacientes no início do tratamento sejam atendidos por um farmacêutico, visando obter informações importantes da história clínica do paciente, para que sejam monitorados corretamente e que isso possibilite visualizar a adesão ao tratamento principalmente quando se trata da introdução de novos fármacos para a terapêutica. Somando às perspectivas dos pacientes, podemos afirmar que todos tem o direito de dispor de uma Atenção Farmacêutica de qualidade e adequada

ao seu nível de enfermidade, através de um atendimento individualizado e principalmente humanizado.

A Atenção Farmacêutica proporciona a redução da morbidade e mortalidade, pois é voltada para o benefício do usuário, através da relação direta da farmacovigilância e tem como objetivo promover resultados concretos que melhorem a qualidade de vida dos pacientes através de:

- Manutenção do relacionamento do profissional e do usuário;

- Entrevista farmacêutica para coleta de dados específicos do paciente em relação ao medicamento com sigilo, organização, registro e continuidade do acompanhamento, promovendo o uso racional de medicamentos;

- Domínio das informações e conhecimento técnico para conduzir a farmacoterapia e a execução da Atenção Farmacêutica com registros da evolução do paciente e avaliação dos resultados;

- Acompanhamento da terapia farmacológica identificando os PRMs;

O acompanhamento farmacêutico adequado, voltado exclusivamente ao paciente faz com que o usuário enxergue o profissional como seu aliado, onde ele atua com o objetivo de promover a saúde e prevenir as doenças³⁹.

O papel do farmacêutico na Atenção Farmacêutica consiste em dedicar um tempo para entender as necessidades do paciente quanto à saúde e doenças e ainda executar uma farmacoterapia segura e eficaz. A Organização Mundial da Saúde (OMS) expandiu o direito da Atenção Farmacêutica para toda a comunidade e ainda caracterizou o farmacêutico como um dispensador de atenção à saúde, que pode integrar-se na prevenção das enfermidades e na melhoria da saúde, juntamente com outros membros da equipe multidisciplinar. Cabe ao farmacêutico assumir a responsabilidade no que diz respeito a medicamentos desde a seleção dos mais adequados até colaborando com os médicos na tomada de decisão para a prescrição mais correta⁴⁰.

Atualmente o Brasil tem capacidade de realizar a Atenção Farmacêutica já que os resultados poderão ser tão eficientes como em países onde essa prática profissional encontra-se implementada, como Espanha e Estados Unidos, que se mostra muito importante para aumentar a ação da terapêutica⁴¹.

Para essa atividade ser efetiva, o perfil farmacoterapêutico do paciente deve conter: os tratamentos anteriores e o atual; a automedicação e as medicações prescritas; o acompanhamento psicológico; efeitos adversos; interações medicamentosas; as possíveis duplicidades de medicações e ainda toda a atividade educacional e de recomendação exercida sobre o paciente e seus familiares. Após a detecção dos problemas, deve-se realizar uma atuação específica para obter os melhores resultados de saúde para o paciente⁴².

De acordo com García *et al.* (2001)⁴³, os medicamentos que mais apresentam PRMs são os antibacterianos e anti-inflamatórios não esteroides (AINES), no qual eventualmente coincide com o perfil utilizado nos hospitais. A Atenção Farmacêutica se faz necessária devido ao tratamento farmacológico desnecessário e prescrições de altas doses, principalmente de medicamentos dose-dependentes como: amicacina, vancomicina, digoxina e teofilina em que a recomendação é a monitorização farmacocinética destes fármacos.

4. CONCLUSÃO

As condutas tomadas pelo profissional farmacêutico em relação à adesão são uma maneira de garantir ao paciente o acompanhamento e o tratamento eficaz, pois a Atenção Farmacêutica é extremamente importante para educar o paciente quanto aos cuidados necessários para a eficiência e efetividade da terapêutica. Atuando em conjunto com a equipe multidisciplinar, o farmacêutico tem a chance de expor seus conhecimentos técnicos contribuindo para o êxito do tratamento com ARVs aos portadores de HIV/AIDS. O sucesso do tratamento se dá através do grau de confiança do paciente ao farmacêutico, o que lhe proporciona uma resposta adequada à terapia e a melhoria na qualidade de vida. O resultado desta ação é a possibilidade de recuperar os projetos de vida nos campos social e afetivo, tornando-os ainda mais satisfatórios.

REFERÊNCIAS

- [01] Ferraz, T.L.B. – HIV/AIDS: Evolução histórica, aspectos Psicoemocionais da convivência com a doença e a participação do farmacêutico na adesão ao tratamento. 8º Mostra Acadêmica UNIMEP. 2010.
- [02] Ministério da Saúde - HIV/AIDS e DST's, Tratamento antirretroviral, 2014. [Acesso em 14 mai. 2015] Disponível em <http://www.aids.gov.br>
- [03] Magalhães, C.V., Thomé, Dsc. R.C.A., Pastore, Dsc. D.H., Yang, Dsc. H.M. – Modelagem matemática da imunologia de HIV: o estudo das células de defesa ativadas. Rev Tecnologia & Cultura, RJ. 2013; 22(15):42-8.
- [04] Lazzarotto, AR, Deresz LF, Sprinz E. – HIV/AIDS e Treinamento Concorrente: a Revisão Sistemática. Rev Bras Med Esporte. 2010; 16(2).
- [05] Endlich A, Alfano DP. – A importância da Atenção Farmacêutica na Adesão aos Tratamentos com Antirretrovirais em Portadores de HIV/AIDS. Trabalho de Conclusão de curso apresentado à Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia. 2011.
- [06] Gómez CAPOM, Pérez MN. Historia y teorías de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana. Revista Cubana de Medicina Militar. 2009; 38(3-4):63-72.
- [07] Pinto ACS, Pinheiro PNC, Vieira NFC, Alves MDS. Compreensão da Pandemia da AIDS nos últimos 25 anos. DST – J bras Doenças Sex Transm 2007; 19(1):45-50.

- [08] Marques MCC. Saúde e poder: a emergência política da Aids/HIV no Brasil. *História, Ciência e Saúde – Mangueiras*. 2002; 9 (suppl):41-65.
- [09] Ministério da Saúde - História da AIDS – HIV/AIDS e DST's, 2015. [Acesso em 01 abr. 2015] Disponível em <http://www.aids.gov.br>
- [10] Scheffer M, Salazar AL, Grou KB. Um estudo sobre o acesso a novos medicamentos e exames em HIV/AIDS no Brasil por meio de ações judiciais. *Ministério da Saúde – SVS – Programa Nacional de DST/AIDS (2005)*
- [11] Szwarcwald CL, Castilho EA. A epidemia de HIV/AIDS no Brasil: três décadas - *Cad Saúde Pública*. 2011; 27(supl.1).
- [12] Manual Merck - Infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana. [Acesso em 14 mai. 2015] Disponível em <http://www.manualmerck.net>
- [13] Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001; 34(2).
- [14] Hottz PL, Schechter M. A epidemiologia da infecção pelo HIV no Brasil e no mundo. *Rev. Infecção pelo HIV e Terapia Antirretroviral em 2012*. Editora Permanyer Brasil Publicações, LTDA. 2012
- [15] Ministério da Saúde - HIV/AIDS no Brasil - Especialistas pedem políticas de prevenção mais específicas, 2014. [Acesso 10 mai. 2015] Disponível em: <http://portal.fiocruz.br>
- [16] Galvão J. A política brasileira de distribuição e produção de medicamentos anti-retrovirais: privilégio ou um direito? *Cad Saúde Pública*. Rio de Janeiro. 2002; 18(1):213-9.
- [17] Meiners, CMMA - Patentes Farmacêuticas e saúde pública: desafios à política brasileira de acesso ao tratamento anti-retroviral. *Cad Saúde Pública*. Rio de Janeiro. 2008; 24(7):1467-78.
- [18] Acurcio FA, Guimarães MDC. Acessibilidade de indivíduos infectados pelo HIV aos serviços de saúde: uma revisão de literatura. *Cad Saúde Pública*. Rio de Janeiro. 1996; 12(2):233-42.
- [19] Melchior R, Nemes MIB, Alencar TMD, Buchalla CM. Desafios da Adesão ao tratamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2007; 41(Supl.2):87-93.
- [20] Nemes MIB, Castanheira ERL, Helena ETS, Melchior R, Caraciolo JM, Basso CR, *et al.* Adesão ao tratamento, acesso e qualidade da assistência em AIDS no Brasil. *Rev Assoc Med Bras*. 2009; 55(2):207-12
- [21] Garbin CAS, Martins RJ, Garbin AJI, Lima DC, Prieto AKC. Percepção de Pacientes HIV-Positivo de um Centro de Referência em Relação a Tratamentos de Saúde. *DST – J bras Doenças Sex Transm*. 2009; 21(3):107-110.
- [22] Ministério da Saúde – Vidas em crônicas, O preconceito na teoria é muito diferente na prática. [Acesso em 27 mai. 2015] Disponível em <http://www.aids.gov.br>
- [23] Almeida, M., Munoz, D.R. – Relação Médico-Paciente e Paciente-Instituição na AIDS. *Rev Bioética*. 2009; 1(1).
- [24] Francisconi CF. AIDS e Bioética – Texto apresentado no Seminário “Aids Quo Vadis”: Tendências e Perspectivas de Epidemia no Rio Grande do Sul – IV Módulo: Ética, Direitos humanos e Avaliação – UFRGS. 1997.
- [25] Almeida MRCB, Labronici LM. A Trajetória silenciosa de pessoas portadoras do HIV contada pela história real. Recorte da dissertação de mestrado defendida em 18 de dezembro de 2004. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. 2004.
- [26] Garbin CAS, Garbin AJI, Moimaz SAS, Carmo MP. Bioética e HIV/Aids: discriminação no atendimento aos portadores. *Rev Bioética*. 2009; 17(3):511-22.
- [27] Meirelles BHS, Silva DMGV, Vieira FMA, Souza SS, Coelho IZ, Batista R. Percepções da Qualidade de Vida de Pessoas com HIV/AIDS *Rev Rene Fortaleza*. 2010; 11(3):68-76.
- [28] Oliveira MA, Escher AFSC, Santos EM, Cosendey MAE, Luiza VL, Bermudez JAZ. Avaliação da assistência farmacêutica às pessoas vivendo com HIV/AIDS no Município do Rio de Janeiro. *Cad Saúde Pública*. Rio de Janeiro. 2002; 18(5):1429-39.
- [29] Portela MC, Lotrowska M. Assistência aos pacientes com HIV/AIDS no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2006; 40(Supl):70-9.
- [30] Figueiredo RM, Sinkoc VM, Tomazim CC, Gallani MCBJ, Colombrini MRC. Adesão de pacientes com AIDS ao tratamento com antirretrovirais: Dificuldades relatadas e proposição de medidas atenuantes em um hospital escola. *Rev Latino-am Enfermagem*. 2001; 9(4):50-5.
- [31] Pereira LRL, Freitas O. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. *Rev Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2008; 44(4).
- [32] Silveira MPT. Avaliação da efetividade da atenção Farmacêutica sobre a adesão de pacientes HIV- Positivos à terapia antirretroviral. Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS. 2009.
- [33] Quiroga SM, Vega EM, Uema SA. Paciente convirus de La inmunodeficiencia humana/ síndrome de inmunodeficiencia adquirida: propuestas de intervención farmacéutica. *Pharmaceutical Care España*. 2007; 9(4):169-72.
- [34] Silva WB. A emergência da Atenção Farmacêutica: Um olhar epistemológico e contribuições para o seu ensino. Tese submetida ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Educação Científica e Teológica da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Educação Científica e Teológica. 2009.
- [35] Martinez AMV. Modelo de Atenção Farmacêutica no tratamento com antirretrovirais, em clínica de DST/ AIDS no município de Sorocaba, SP, Brasil. Dissertação apresentada à Banca Examinadora do programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. 2012.
- [36] Cerdá JMV, Gimeno GS, Boquet EM, Villalba EMF, Almiñana MA. Satisfacción percibida por pacientes infectados por el VHI con la atención farmacéutica a pacientes externos (UFPE). *Farm. Hosp*. 2005;29:134-139.
- [37] Vielmo L, Campos MMA, Beck ST, Andrade CS. Atenção Farmacêutica na fase inicial do tratamento da AIDS como fator importante na adesão aos antirretrovirais. *Rev Bras Farm*. 2014; 95(2):617-35.
- [38] Conde MTM, Boquet EM, Verdugo RM. Indicadores para localidade asistencial y La atención farmacéutica al paciente VIH+. *Rev Farm Hosp*. 2013; 37(4):276-181.

- [39] Yokaichiya CM. Em busca da atenção farmacêutica: um estudo sobre os fatores gratificantes e estressantes do trabalho das equipes de farmácias dos serviços municipais de DST/Aids de São Paulo. Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Infecções e Saúde Pública da Coordenação dos Institutos de Pesquisa da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências. 2004.
- [40] Costa CGR. Papel da Intervenção Farmacêutica na Evolução dos Parâmetros Clínicos e na Resolução de Problemas Farmacoterapêuticos em Pacientes HIV - Positivos. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para obtenção do Título de Mestra em Ciências Médicas, área de concentração em Ciências Biomédicas. 2012
- [41] Oshiro ML, Castro LLC. Evolução da Pesquisa em Atenção Farmacêutica no Brasil: Um Estudo Descritivo do Período 1999-2003. Revista Espaço para a Saúde. Londrina. 2006; 7(2):24-31.
- [42] Cerdá JMV, Almiñana MA. Programa de Atención Farmacéutica a pacientes VIH com Tratamiento Antirretroviral: Metodología y Documentación. Farm Hosp. (Madri). 2004; 28(Supl.1):72-9.
- [43] García PMC, Cortés EC, Gimeno PL, Noguera IF. Evaluación de un programa de atención farmacéutica en unidades de hospitalización com dispensación individualizada de medicamentos em dosis unitárias. Farm Hosp. (Madri). 2001; 25(3):156-63.

ANÁLOGOS SINTÉTICOS SEMELHANTES AO PEPTÍDEO DO GLUCAGON NO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS TIPOS 2

SYNTHETIC ANALOGS SIMILAR TO THE PEPTIDE GLUCAGON IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

RICARDO CARNELOSSI^{1*}, CLEYTON EDUARDO MENDES DE TOLEDO²

1. Acadêmico do curso de graduação de Farmácia da Faculdade INGÁ; 2. Farmacêutico, Doutor pela Universidade Estadual de Maringá, docente dos cursos de graduação em Farmácia e Medicina da Faculdade INGA.

* Rua Espírito Santo, 25, Centro, Colorado, Paraná, Brasil. CEP: 86690-000. rccamelossi@gmail.com

Recebido em 17/09/2014. Aceito para publicação em 25/09/2014

RESUMO

Diabetes Mellitus tipo 2(DM2) é caracterizada por uma doença metabólica, progressiva e multifatorial, resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina, ocasionando hiperglicemia. O efeito incretina (hormônios gastrintestinais, que aumentam a secreção de insulina após ingestão alimentar) se encontra reduzido em pacientes com DM2. A exenatida e a liraglutida pertencem a um novo grupo de drogas antidiabéticas que melhoram o controle glicêmico destes pacientes através de mecanismos glucorregulatórios que auxiliam o restauro da atividade da incretina polipeptídeo semelhante ao glucagon-1 (Glucagon-like peptide-1 GLP-1). Estes fármacos geralmente são bem tolerados e os efeitos adversos mais frequentes são gastrointestinais com intensidade de leve a moderada. O presente estudo visa revisar através da literatura, o uso de exenatida e liraglutida no tratamento do DM2, contribuindo para atualização técnica do tema.

PALAVRAS-CHAVE: Glicemia, exenatida, liraglutida, diabetes mellitus.

ABSTRACT

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is characterized by a metabolic, progressive and multifactorial disease resulting from defects in the secretion and/or action of insulin, causing hyperglycemia. The incretin effect (gastrointestinal hormone that enhance secretion of insulin after food intake) is lowered in patients with type 2 diabetes. Exenatide and liraglutide belong to a new group of antidiabetic drugs that improve glycemic control in these patients through glucoregulatory mechanisms that assist the restoration of the polypeptide of the incretin glucagon - like activity 1 (Glucagon-like peptide-1 GLP-1). These drugs are generally well tolerated and the most common adverse effects are gastrointestinal in intensity from mild to moderate. This study aims to review the literature through the use of exenatide and liraglutide in the treatment of T2DM, contributing to technical update of the theme.

KEYWORDS: Glycemia, exenatide, liraglutide, diabetes mellitus.

1. INTRODUÇÃO

Juntamente com a segunda guerra mundial, vieram algumas alterações no perfil epidemiológico de alguns países do hemisfério norte, na qual elevou-se expressivamente a prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, dentre elas o Diabetes mellitus. A incidência aumenta-se rapidamente em nível global, cuja prevalência alcança rapidamente proporções epidêmicas, sendo a principal doença envolvendo o pâncreas endócrino e atualmente é uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade da população em geral. A obesidade seguida de alimentação inadequada e o sedentarismo proporcionado pela vida moderna, contribui de forma direta e positiva na etiologia da diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em adultos, independentemente do índice de massa corporal (IMC) ou histórico familiar de diabetes^{1,2,3}.

Existem quatro classificações clínicas do diabetes: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), DM gestacional e DM secundário. DM2 é a forma mais comum do grupo diabetes, afetando em torno de 90% dos pacientes diabéticos, sendo caracterizada por uma doença metabólica, gradual, complexa e multifatorial, resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina, associada com progressivo declínio da massa e variados estágios de disfunção de células pancreáticas, resistência periférica a ação da insulina no fígado, músculos e tecido adiposo, e ainda uma incapacidade de suprimir a secreção do glucagon levando a um quadro hiperglicêmico^{3,4,5}.

Os tratamentos farmacológicos disponíveis no mercado, proporcionam vantagens de curto a médio prazo, visto que nenhum modifica a fisiopatologia da doença e a taxa de risco-benefício de muitas estão abaixo do esperado, entretanto os fármacos incretinomiméticos representam uma estratégia inovadora e sustentável para

pacientes com DM2 e tem sido foco de intensa pesquisa pois atuam como um agonista do *glucagon-like peptide 1* (GLP-1), interagindo com o receptor GLP-1, estimulando a secreção de insulina pelas células β pancreáticas, e também têm se mostrado altamente eficazes na redução da secreção do glucagon, esvaziamento gástrico e ingestão alimentar⁶.

No que se relaciona ao tratamento farmacológico do DM tipo 2, o objetivo é evitar o uso das injeções de insulina, razão pela qual os antidiabéticos orais constituem as drogas de primeira escolha. Porém, precedendo o uso de insulina, em se tratando de pacientes com obesidade, sobrepeso ou propensão ao ganho de peso, os fármacos incretinomiméticos apresentam propriedade de inibir a ingestão alimentar, favorecendo a perda de peso, propriedade que não é compartilhada por nenhum dos demais secretagogos de insulina⁷.

Assim o objetivo deste trabalho é evitar o uso das injeções de insulina, razão pela qual os antidiabéticos orais constituem as drogas de primeira escolha. Porém, precedendo o uso de insulina, em se tratando de pacientes com obesidade, sobrepeso ou propensão ao ganho de peso, exenatida apresenta a propriedade de inibir a ingestão alimentar, favorecendo a perda de peso, propriedade que não é compartilhada por nenhum dos demais secretagogos de insulina⁷.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi desenvolvido através de revisão bibliográfica, pesquisa de livros especializados e artigos científicos em bases de dados como, SciELO, LILACS, PUBMED, MEDLINE e EBSCO utilizando das seguintes palavras-chaves: antirretroviral; glicemia, exenatida, liraglutida e diabetes mellitus. A partir desta metodologia, foi possível analisar 32 artigos sendo que 23 foram selecionados para o estudo e constituíram a amostra utilizada nesta revisão. Os critérios de inclusão deste estudo foram publicações do tipo artigos científicos disponíveis na íntegra, e com acesso eletrônico livre, abordando os temas relacionados às palavras-chaves pesquisadas, sem limitação quanto ao período de sua publicação.

3. RESULTADOS

Diabetes mellitus consiste em um grupo de síndromes ou desordens metabólicas caracterizadas pela deficiência na secreção e/ou ação da insulina, que acarreta um estado de hiperglicemia crônica, modificação no metabolismo de lipídeos, carboidratos, proteínas, potássio, fosfato e influencia indiretamente na homeostase do sódio e água. DM ou intolerância aos carboidratos estão intimamente relacionadas a outras circunstâncias ou conjunto de sintomatologias^{8,9,10}.

Segundo Associação Americana de Diabetes

(ADA)¹¹, pode-se classificar a DM por quatro formas clínicas: DM gestacional, DM secundária, DM tipo 1 (antigamente DM dependente de insulina), DM tipo II (antigamente diabetes mellitus não dependente de insulina).

Diabetes mellitus gestacional: é caracterizado pela intolerância aos carboidratos com surgimento geralmente transitório no início ou primeira detecção na gravidez. É de suma importância manter o controle adequado durante a gestação, pois esse diabetes descontrolado pode ocasionar macrosomia fetal (corpo anormalmente grande^{3,6}).

Diabetes mellitus secundária: corresponde a quadros de DM desencadeados por diversos fatores: defeitos genéticos, medicamentos, pancreatemia, pancreatite, infecções, endocrinopatias, etc^{3,6}.

Diabetes mellitus tipo 1: compreende de 5 a 10% de todos os casos de diabetes mellitus, caracteriza-se por uma destruição das células beta pancreáticas, acarretando deficiência total de insulina endógena, com isso, as concentrações de glicose pós-prandial aumentam pela falta do estímulo insulínico, pela elevação da produção de glicose hepática e hipersecreção do glucagon pela ausência do cumprimento compensatório insulínico, o que torna a insulino terapia obrigatória para conservar a vida e prevenir a cetoacidose. O aparecimento, em geral, é de forma aguda em crianças e jovens (menores de 20 anos) e é caracterizado por um quadro clínico bem definido (hiperfagia, poliúria, polidipsia e emagrecimento), que também pode ocorrer se houver suspensão da administração de insulina. Quando não tratada surgem náuseas, vômitos, desidratação, coma e finalmente a morte^{9,12,13}.

Diabetes mellitus tipo 2: é a forma mais comum do grupo diabetes, afetando em torno de 90% dos pacientes diabéticos, é mais frequente a partir dos 40 anos, sendo mais prevalente em pacientes com sobrepeso ou obesidade. Como citado anteriormente é uma enfermidade metabólica, progressiva e multifatorial, sendo associada a 3 alterações fisiológicas: secreção diminuída de insulina devido a disfunções nas células pancreáticas, principalmente no estado pós-prandial, resistência periférica à ação da insulina (no fígado, músculo e tecido adiposo) e uma incapacidade de suprimir a secreção do glucagon^{14,15}.

No desenvolvimento da DM2, no tecido adiposo eleva-se a demanda por insulina e observa-se nos pacientes obesos uma considerável resistência a esta, devido a uma redução na concentração de receptores insulínicos ou em falha no mecanismo de trânsito celular, ocasionando uma elevação na glicemia sanguínea, deflagrando o quadro de hiperinsulinêmica^{16,17}.

Segundo a *American Diabetes Association* (ADA)¹¹, os critérios para o diagnóstico incluem os seguintes sintomas: poliúria, perda de peso inexplicável, polidipsia,

concentração plasmática de glicose randômica superior a 200 mg/dL, concentração plasmática de glicose em jejum de 126 mg/dL ou concentração plasmática de glicose superior a 200 mg/dL dentro de 2 horas após a ingestão de uma carga de glicose oral.

Entende-se por nível glicêmico a função do equilíbrio ou do desequilíbrio entre a velocidade de entrada e a taxa de remoção da glicose na circulação. A glicose circulante é derivada de três fontes: 1) absorção intestinal após a alimentação; 2) glicogenólise que é a transformação das reservas de glicogênio hepático em glicose; 3) neoglicogênese que é a produção de glicose via substrato não carboidrato, particularmente lactato, aminoácidos e glicerol¹².

A principal atuação da insulina é estimular o desaparecimento da glicose, pois a insulina controla os níveis de glicose pós-prandial, sinalizando para que células sensíveis à insulina, como o musculoesquelético, aumentem a captação da glicose. A insulina também estimula o fígado a promover a glicogênese servindo, assim, como manutenção de glicose estocada para os períodos de jejum. Adicionalmente, a insulina inibe simultaneamente a secreção de glucagon pelas células alfa-pancreáticas sinalizando, assim, para que o fígado, no estado pós-prandial, interrompa a produção de glicose via glicogenólise e neoglicogênese¹².

Durante as primeiras 8-12 horas de jejum, a glicogenólise é o principal mecanismo pelo qual a glicose se torna disponível como fonte energética, a presença do glucagon e a redução dos níveis de insulina facilitam esse processo e promovem o aparecimento da glicose na circulação¹⁵.

Após longos períodos de jejum, a neoglicogênese é o mecanismo fisiológico que mantém a glicemia, visto que este processo predomina no fígado e que também é induzido pela diminuição da insulina (pelo jejum) e pelo aumento do glucagon. Assim, a insulina e o glucagon são potentes reguladores do metabolismo da glicose e, por décadas, o diabetes passou a ser considerado como uma doença bi-hormonal. No entanto, esta perspectiva é incompleta e inadequada para explicar algumas das dificuldades de se manter um controle adequado das concentrações de glicose em pacientes com diabetes. Nos anos 70 vários hormônios intestinais foram identificados e um deles, o GLP-1 (*Glucagon like peptide-1*), foi reconhecido como outro importante contribuinte para a manutenção da glicemia¹².

O processo glicorregulatório passou-se a entender como resultado da interação com outros hormônios e particularmente a relação dos hormônios pancreáticos (insulina e glucagon) com hormônios intestinais e o diabetes passou a ser visto com uma doença multi-hormonal⁶.

Os níveis de GLP-1 são baixos no estado de jejum e aumentam pela ingestão de uma refeição mista ou refei-

ções ricas em gorduras e carboidratos. Sua secreção ocorre nas células L do íleo e cólon e age também diminuindo os níveis de glucagon e diminuindo o esvaziamento gástrico. A diminuição do glucagon ocorre apenas no estado pós-prandial e não afeta a ação do glucagon na manutenção da glicemia no estado de jejum. Sua ação diminuindo o esvaziamento gástrico contribui para a diminuição da elevação da glicemia no estado pós-prandial¹².

Pacientes diabéticos apresentam uma diminuição dos níveis de GLP1 no estado pós-prandial, o que contribui para o quadro clínico do diabetes tipo 2, pois diminui o estímulo fisiológico da secreção de insulina e não contribui para a supressão do glucagon¹⁸.

Abordagens terapêuticas

Os agentes farmacológicos que mimetizam a ação das incretinas são conhecidos como incretinomiméticos, e podem exercer efeito anti-hiperglicêmico por diversos mecanismos, assim como as incretinas, inclusive aumentando a secreção de insulina de forma glicose-dependente. Em outras palavras, os incretinomiméticos aumentam a secreção de insulina apenas no estado de hiperglicemia¹².

Várias substâncias com propriedades análogas ao GLP-1 têm sido desenvolvidas, com a característica principal de serem resistentes à ação da enzima DPP-IV. A Liraglutida (Novo Nordisk, Dinamarca) é uma análoga do GLP-1. A exenatida, um agonista do GLP-1, é o primeiro incretinomimético aprovado para uso clínico em alguns países¹².

O sedentarismo favorecido pela vida moderna e a obesidade seguida de dieta inadequada contribuem de forma direta e positiva na etiologia do diabetes mellitus tipo 2 em adultos, independentemente do IMC ou histórico familiar de diabetes mellitus. As consequências crônicas são calamitantes, graduais e assíduas, incluem doenças cardiovasculares (acidente vascular encefálico, obstrução das arteríolas e doenças cardiovasculares), doenças microvasculares (neuropatia, nefropatia e retinopatia) e insuficiência renal^{1,14,19}.

Visto que a obesidade é um dos fatores desencadeantes e/ou de agravantes do diabetes mellitus tipo 2, portanto o efeito redutor do apetite é benéfico em pacientes obesos ou com sobrepeso. De fato, o tratamento crônico com exenatide reduz o ganho de peso em ratos da linhagem Zuckerobesos, devido à redução da ingestão alimentar. Resultados semelhantes foram observados em humanos⁶.

Exenatida e a liraglutida

Exenatida possui um aspecto promissor por possuir potencial de proteger as células, impedir e/ou reverter a progressão da doença e também promove proliferação de células de maneira similar ao GLP-1⁶.

A exendina-4 é um composto natural encontrado na glândula salivar do lagarto *Heloderma suspectum* (Monstro de Gila). Quando este deglute a sua presa, a exendina-4 cai na circulação sanguínea do monstro de Gila, o que equivale a uma secreção prandial e constitui a curiosa e inédita observação da secreção de um hormônio por uma glândula exócrina, como a glândula salivar. A exendina-4 é resistente à ação da DPP-IV de mamíferos. A exenatida é um composto sintético análogo da exendina-4 também resistente à ação da DPP-IV e tem uma meia-vida muito mais longa que o GLP-1 natural⁶.

A exenatida e o GLP-1 possuem ações glicorregruatórias, incluindo o aumento da secreção de insulina na condição de hiperglicemia, supressão da secreção inapropriada de glucagon durante a hiperglicemia (encontrada no diabetes tipo 2), retardo do esvaziamento gástrico e redução da ingestão calórica¹².

A exenatida restaura a primeira fase de secreção de insulina, habitualmente reduzida ou ausente no diabetes tipo 2. Estudos com modelos animais in vivo e em culturas de células revelam a capacidade da exenatida de estimular a proliferação das células beta-pancreáticas. A exenatida foi testada em estudos de fase III, duplo-cego, controlados com placebo, em associação com metformina, sulfonilurêias ou ambas¹².

Nos estudos com 30 semanas de duração, utilizando injeções subcutâneas com dosagens de 5 ou 10 µg duas vezes ao dia, a exenatida reduz a HbA1C, a glicemia de jejum e as excursões glicêmicas pós-prandiais. A média de redução da HbA1C com 10 µg foi de 1% em comparação com o placebo. Como efeito benéfico adicional foram observadas perdas de 1,6 a 2,8 kg com 10 µg comparadas com perdas de 0,3 a 0,9 kg com placebo. Nos estudos abertos com exenatida por 52 semanas houve uma redução de $1,1 \pm 0,1\%$ na HbA1C com 48% dos pacientes atingindo valores menores que 7%, sugerindo um efeito duradouro da exenatida sobre o controle glicêmico. Estes mesmos pacientes tiveram uma redução progressiva do peso até valores de $-4,4 \pm 0,3$ kg. A exenatida é bem tolerada, mas seu uso é acompanhado de queixas leves a moderadas de náuseas. Hipoglicemias são observadas apenas quando em associação com sulfonilurêias¹².

Estudos farmacológicos indicam que a exenatida não deve ser utilizada após as refeições, bem como não pode ser usada em indivíduos com comprometimento intenso da função renal (depuração de creatinina < 30 mL/min ou doença renal terminal). Por outro lado, não são necessários ajustes de dose quando associada a estatinas, digoxina, inibidores de enzima conversora (IECAs) ou anticoagulantes, como a Varfarina¹².

Liraglutida, que é análogo sintético do GLP-1, representa uma estratégia inovadora no tratamento da DM2, pois modula o apetite, inibe o esvaziamento gás-

trico, estimula produção de insulina e eventualmente, influencia na captação de glicose com baixo potencial de causar hipoglicemia. Portanto, mostrou ser eficaz em melhorar o controle glicêmico tanto da hiperglicemia em jejum quanto pós-prandial. Liraglutida é vendido sob o nome Victoza®, e o processo de fabricação liraglutide substância farmacológica inclui a fermentação de leveduras, recuperação e purificação. A purificação inclui a precipitação, cromatografia de permuta de cátions e cromatografia de fase reversa. O precursor é depois acilado e ainda purificado a substância droga liraglutida, através de cromatografia de permuta de ânions, cromatografia de fase reversa, precipitação e secagem por congelamento. A estirpe de *Saccharomyces cerevisiae* produz o precursor liraglutida^{14,20,21}.

Em ensaios clínicos, Liraglutida mostrou ser benéfico tanto no modelo de avaliação da homeostase- função células beta (HOMA-B), que evidência a relação da secreção de insulina com níveis glicêmicos de jejum (capacidade secretória das células beta)^{5,22}.

A Liraglutida estimula a secreção de insulina e aumenta a função da célula (incluindo a restauração da sensibilidade à glicose) de uma forma dependente da glicose, ajudando desse modo a reduzir a concentração de glicose no sangue. Ela diminui a secreção de glucagon inapropriadamente elevado, também de uma forma dependente da glicose, o que resulta na produção de glicose hepática reduzida. Assim, quando a glicose no sangue é elevada, a secreção de insulina e é estimulada a secreção de glucagon é inibida. Por outro lado, quando a glicose no sangue está baixa, a liraglutida não suprime a secreção de glucagon e diminuir a secreção de insulina. O mecanismo de redução de glicose no sangue envolve um ligeiro atraso no esvaziamento gástrico, diminuindo a absorção de alimentos após a refeição. Ao reduzir a fome e diminuir o consumo de energia, liraglutida reduz o peso corporal e gordura corporal²⁰.

A Liraglutida possui um perfil farmacodinâmico e farmacocinético adequados para administração subcutânea (SC), uma vez ao dia²², entretanto, também há indicação dessa administração duas vezes ao dia²⁰.

A cadeia de ácido gordo permite a liraglutida estruturas formam heptaméricas (micelas do tipo agregado) retardando a absorção no local da injeção subcutânea e fornece proteção contra a degradação por parte do inibidor de DPP-4 (Dipeptidil peptidase-4, proteína de adenosina deaminase complexante 2). A concentração máxima é observada após 10-14 h de sua aplicação e sua meia-vida é 11-13 h, proporcionando uma duração de ação de 24 horas¹⁷. A farmacocinética liraglutida não é afetado por sexo, idade ou local. Depois início do tratamento, a concentração estável é obtida após 3-4 dias²⁰.

O tratamento com Liraglutida, deve se iniciar nas primeiras fases do diabetes, pois adquire-se benefícios clínicos mais salientes do que nos casos tardios da pato-

logia. O análogo está vinculado à diminuição do peso corporal, inclusive tecido adiposo visceral, consequentemente reduz circunferência abdominal, melhora o perfil lipídico e com isso apresenta também, vantagens no perfil de risco cardiovascular^{5,14}. A dose inicial é de 0,6 mg por dia. Passadas pelo menos uma semana, a dose deve ser aumentada para 1,2 mg, dependendo da resposta clínica, após pelo menos uma semana, que pode aumentar a dose de 1,8 mg. Não recomendado doses diárias superiores a 1,8 mg²².

Farmacovigilância dos incretinomiméticos

Os principais efeitos colaterais (figura 1) dos incretinomiméticos são: efeitos gastrointestinais como náuseas, diarreia, vômito, dispepsia e constipação; pancreatite; imunogenicidade (desenvolvimento de anticorpos e reações alérgicas). Em crianças e adolescentes menores de 18 anos pode ocorrer uma *overdose*, exacerbando os efeitos colaterais. Devido ao poder redutor de peso, pode haver abuso na utilização destes medicamentos^{20,22,23}.

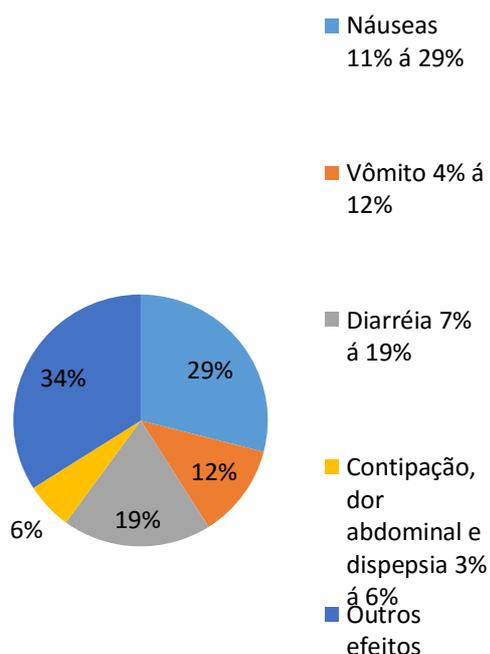


Figura 1. Efeitos colaterais mais comuns dos incretinomiméticos^{8,22}.

Não há dados suficientes sobre o uso de liraglutida em mulheres grávidas. Estudos em animais mostram

toxicidade reprodutiva e o risco potencial para humanos é desconhecido. Liraglutida não deve ser usada durante a gravidez e não se sabe se a liraglutida é excretada no leite humano. Estudos em animais mostram que a transferência para o leite da liraglutida e metabolitos com relação estrutural próxima é baixa^{20,22}.

Segurança e eficácia

Em terapia foram realizado estudos em que verificou as possíveis elevações na eficiência na hemoglobina glicosilada HbA1c efeitos adversos para pacientes que usavam somente Liraglutida e pacientes que usavam somente glimepirida, como são pacientes com DM2 não controlados, por terem uma dieta inadequada e por manter-se sedentários. Apresenta-se o perfil do estudo no México 171 pacientes, randomizados os três grupos de tratamento (52 a 1,8 mg liraglutide; 53 liraglutide 1,2 mg e 66 glimepirida), expostas em 11 locais diferentes; 126 completaram o estudo. Quarenta e cinco indivíduos (25,7%) foram previamente tratados apenas com dieta e exercício e 126 (74,3%) com um hipoglicemiante oral. As razões para a interrupção do tratamento são apresentadas a seguir: as características basais e demográficas para todos os mexicanos pacientes randomizados, relação homem/ mulher foi justo, a idade média foi de 51,8 anos, duração do DM2 significa foi de 6,3 anos, IMC de 31,2, HbA1c média 8,31% e os valores de glicose no plasma basais Jejum de 158,5 mg / dl. A alteração média estimada em HbA1c da linha de base e no final do estudo foi de -1,31%, com 1,8 mg liraglutide, -0,50% com liraglutide 1,2 mg e -0,64% com glimepirida. Alterar da glicose plasmática em jejum média foi -26 mg / dL no grupo com 1,8 mg liraglutida e -3 mg / dl a 1,2 mg liraglutida; no grupo glimepirida aumentou de 11 mg / dL. A mudança na concentração média de glicose no plasma em jejum. Foi -26 mg / dL no grupo com 1,8 mg liraglutida e -3 mg / dl a 1,2 mg liraglutida; grupo com glimepirida aumentou de 11 mg / dL. Os pacientes nos grupos de tratamento com liraglutide perdido 2 kg de peso corporal, com 1,8 mg liraglutida e 2,2 kg com liraglutida 1,2 mg; glimepirida houve um ganho de 0,94 kg^{5,20,22}.

Os outros fármacos antidiabéticos utilizados em particular como as sulfonilurêias, Liraglutida não evidenciou queda da eficácia no controle glicêmico em ensaios clínicos, e observou-se após a administração SC a Liraglutida, que reduz a glicemia e proporciona uma melhora no meio metabólico. Diminuindo o dano a células do corpo que fazem uso da insulina e a resistência à insulina, preservando desta forma a função secretora e citoprotetora da massa das células^{20,21,22}.

A exposição à liraglutida diminui com o aumento do peso corporal no início do tratamento, no entanto aGLP-1 possui efeitos agudos no glucagon, retarda o esvaziamento gástrico, reduz a absorção de alimento após uma refeição, também redução de peso, massa de

gordura corpórea, melhora-se a resposta das células beta pancreáticas, aumentando a liberação de insulina que liga-se ao receptor e permite a captação intracelular da glicose, reduzindo a imunorreatividade da pró-insulina^{8,20}.

Liraglutida apresentou efeitos sobre o jejum de lipídeos séricos: diminuição do colesterol total, VLDL-C, HDL-C e principalmente LDL-C²⁰.

Existem muitas drogas terapêuticas disponíveis no mercado para o tratamento desta desordem. A maioria é utilizada há anos, e apesar possuírem eficácia comprovada, possuem efeitos de curto em médio prazo e ainda existe certa restrição à sua ação devido a repetida séries de efeitos colaterais; por não manter por longo tempo um controle glicêmico; aumento da proporção de pacientes com menor tolerância à administração dos fármacos como exemplo metformina (intolerâncias gastrointestinais, hipoglicemia, acidose láctica); sacarose (intolerâncias gastrointestinais, baixo nível de cálcio, vitamina B6 e hepatite fulminante); sulfonilurêias (aumento de peso, náuseas, plenitude epigástrica, leucopenia, hipoglicemia e elevada frequência de monitoração); insulina (inconveniência de ser injetável, haja monitoração com alta frequência, hipoglicemia e aumento de peso). A mais recente classe introduzida no mercado para o tratamento da DM2 está baseada na atividade do hormônio incretínico: glucagon-like peptídeo 1 (GLP-1)^{5,19}.

4. CONCLUSÕES

O Diabetes Mellitus tipo 2 está relacionada com alterações no controle da glicemia. Há várias classes de fármacos que auxiliam neste controle, porém as taxas de risco-benefício estão muito abaixo do esperado. Assim, um anti-diabético ideal para reduzir a hipoglicemia com segurança, tem que evitar ou reduzir a destruição das funções das células, alterar a secreção do glucagon e produzir respostas efetivas sobre possíveis doenças associadas ao diabetes mellitus, como, hipertensão, dislipidemia e obesidade. Como nenhum dos fármacos empregados nesta situação são ideais, o estudo de diferentes classes pode favorecer uma individualização da farmacoterapia, promovendo melhor qualidade de vida para os pacientes. Os medicamentos escolhidos devem ser prescritos de acordo com as preferências, necessidades de valores do paciente. A metformina ainda é considerada por muitos autores como a primeira escolha, entretanto outras classes podem ser alternativas eficazes. Combinação de dois ou três fármacos com mecanismos de ação diferentes pode ser sensato, diminuindo efeitos colaterais, principalmente riscos cardiovasculares, que devem ser focados durante a farmacoterapia. Dieta adequada, exercícios e adesão ao tratamento são pontos cruciais para a qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

- [01] Tardio AP, Falcão MC. O impacto da modernização na transcrição nutricional e obesidade. *Revista Bras Nutri Clin.* 2006; 21(2):117-123.
- [02] Silva P. *Farmacologia*. 6. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002.
- [03] Clark MA, Finkel R, Rey JA, Whalen K. *Farmacologia ilustrada*. 5. Ed. Porto Alegre: Artmed. 2013.
- [04] Bazotte RB. O diabetes mellitus (DM) na farmácia comunitária. In: ZUBIOLI A. *A farmácia clínica na farmácia comunitária*. Ethosfarma. 2001; 1:149-54.
- [05] Blasco FJA, Gómez CCX, Cos C, Alegria JG, Gomeno EJ, Bravo JJM, *et al.* Liraglutida em el tratamiento de la diabetes tipo 2: recomendaciones para una mejor selección de los patients, from una visión multidisciplinar. Elsevier. 2010; 26(4):226-34.
- [06] Fontanive VCP. Aspectos clínicos e farmacológicos do emprego do exenatidena terapêutica do diabetes mellitus tipo 2. *Ciência e Saúde Unipar.* 2008; 12(12):139-42.
- [07] Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Jim D D, Fineman MS, *et al.* Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. 2005; 28(5):1083-91.
- [08] Goodman & Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*. São Paulo: Guanabara Koogan; 2006.
- [09] Motta VT. *Bioquímica clínica: princípios e interpretações*. 3. Ed. Porto Alegre: Médica Nissau. 2000.
- [10] World Health Organization. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia*. International Diabetes Federation. 1999.
- [11] ADA - American Diabetes Association. *All about diabetes, 2008*. Disponível em: <<http://diabetes.org/aboutdiabetes.jsp>>. Acesso em Novembro. 2013.
- [12] Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). *Tratamento e acompanhamento do Diabetes mellitus: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2007*.
- [13] Oliveira D M. *Influência da ingestão de erva mate (Ilex paraguensis) sobre parâmetro relacionados ao diabetes mellitus e metabolismo da glicose em ratos Wistar*. São Paulo, 2008. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Universidade São Paulo.
- [14] Guajardo SZ, Velasco JNA, Rosas EGA, Granell MRA, Garcia EG, Hernandez PAG, *et al.* Liraglutida em el contexto actual del tratamiento de la diabetes tipo 2. *Med Int Mex.* 2011; 27(2):141-59.
- [15] Rocha HO, Cavalho R. *O papel das incretinas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2*. Porto. 2009; 1-23. Dissertação (Mestrado integrado em medicina) - Universidade do Porto.
- [16] Blumenkrantz M. *Obesity: the world's metabolic disorder* [online]. Beverly Hills, 1997. [citado em 28/8/97]. Available from <http://www.quantumhcp.com/obesity.htm>
- [17] BARON, R. *Understanding obesity and weight loss* [online]. 1995 [citado em 28/8/97]. Available from
- [17] Francischi RPP, Pereira LO, Freitas CS, Klopfer M, Santos RC, Vieira P, *et al.* Obesidade atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Rev Nutri.* 2000; 13(1):17-19.

- [18] Lando LF, Casellini CM. Ensayos clínicos de exenatida u su rol em el tratamiento de la diabetes tipo 2. Medicina (Buenos Aires). 2009; 69:447-57.
- [19] Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacologia. Nova Iorque: Guanabara Koogan. 2003.
- [20] AusPAR Victoza Liraglutide (rys) Novo Nordisk Pharmaceuticals Pty Ltd PM. Final 22 November 2010; 2113-5.
- [21] Forti AC. Estratégias terapêuticas baseadas nas vias do GLP-1. Adv Stud ed. 2006; 6(7B):S618-26.
- [22] Hernandez PG, Granell MRA, Yamamoto J, Gálvez GG. Liraglutida y glimepirida para el control glucémico de la diabetes tipo 2. Análisis de la cohorte mexicana de LEAD-3. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2010; 48(5):543-8.
- [23] Garber A, Henry R, Ratner R, Hernandez PAG, Rodriguez HP, Olvera IA, *et al.* Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 MONO): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. 2009; 373:473-81. PubMed; PMID: 18819705.

DIFICULDADES VIVENCIADAS PELOS CUIDADORES DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

DIFFICULTIES EXPERIENCED BY ALZHEIMER'S CAREGIVERS: A LITERATURE REVIEW

KATIUSCIA DE OLIVEIRA FRANCISCO **GABRIEL**¹, JOCIANE DA ROSA MARQUES **AMARAL**², EMERSON **CARRARO**³, JULIANA SARTORI **BONINI**⁴, MARILIA DANIELLA MACHADO ARAÚJO **CAVALCANTE**⁵, ALINE ESTEVES **TURKIWCZ**⁶

1. Enfermeira. Mestranda em Desenvolvimento Comunitário pela Universidade Estadual do Centro Oeste. (UNICENTRO); 2. Enfermeira. Mestranda em Desenvolvimento Comunitário pela UNICENTRO. Docente do Departamento de Enfermagem da UNICENTRO; 3. Doutor em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo. Docente/Orientador do Programa de Pós-Graduação Interdisciplinar em Desenvolvimento Comunitário/ UNICENTRO; 4. Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Docente do Departamento de Farmácia da UNICENTRO; 5. Enfermeira. Doutoranda em Enfermagem pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Mestre em Enfermagem pela UFPR. Docente do Departamento de Enfermagem da Universidade Estadual do Centro Oeste. (UNICENTRO). 6. Acadêmica de Enfermagem da Universidade Estadual do Centro Oeste (UNICENTRO)

* Rua Ponta Grossa,139 – Bonsucesso, Guarapuava, Paraná, Brasil CEP: 85015-130 katiusciaofg@hotmail.com

Recebido em 25/07/2015. Aceito para publicação em 20/10/2015

RESUMO

O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva, onde o primeiro aspecto clínico é a deficiência da memória recente, enquanto as lembranças remotas são preservadas até certo estágio da doença, além das dificuldades de atenção e fluência verbal. Por se tratar de uma patologia complexa que necessita do envolvimento multidisciplinar, com poucas evidências científicas, o presente estudo possui como objetivo identificar na literatura quais os problemas sociais e de saúde enfrentados pelos cuidadores de Alzheimer. Nesse sentido, elegeu-se a revisão integrativa da literatura, realizada no período de janeiro à de junho de 2014, através de artigos científicos, disponíveis na íntegra no site da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os seguintes descritores: Alzheimer, cuidadores, idosos e família. Verificou-se a importância do envolvimento familiar para o enfrentamento do tratamento e reabilitação do paciente diagnosticado com DA. Quanto à abordagem multidisciplinar, enfatizou-se o papel dos profissionais de saúde para prevenir o desenvolvimento de complicações decorrentes da patologia. Em especial, à equipe de enfermagem sugere-se uma reflexão crítica a partir da sua atuação junto ao paciente e seus cuidadores, com vistas à melhoria da qualidade de vida de ambos. Portanto, ressaltamos a necessidade de novos estudos abrangendo a atuação multidisciplinar, a influência familiar e a vivência do cuidador do paciente com DA.

PALAVRAS-CHAVE: Alzheimer. Cuidadores. Idosos. Família.

ABSTRACT

Alzheimer's is a progressive neurodegenerative disease, where the first clinical aspect is the recent memory deficiency, whereas remote memories are preserved to a certain stage of the disease, in addition to difficulties in attention and verbal fluency. Because it is a complex disease that need multidisciplinary involvement, with little scientific evidence, this study has the objective of identifying in the literature which social and health problems faced by Alzheimer's caregivers. In this sense, it was elected the integrative literature review, conducted from January to June 2014, through scientific articles, available in full on the site Virtual Library in Health (BVS). The following keywords were used: Alzheimer's caregivers, the elderly and family. There was the importance of family involvement to confront the treatment and rehabilitation of patients diagnosed with AD. As for the multidisciplinary approach, it emphasized the role of health professionals to prevent the development of complications of the disease. In particular, the nursing staff suggest a critical reflection from its work with the patient and their caregivers, with a view to improving both quality of life. Therefore, we emphasize the need for further studies covering multidisciplinary approach, family influence and the experience of the patient's caregiver with AD.

KEYWORDS: Alzheimer. Caregivers. Elderly. Family

1. INTRODUÇÃO

O fenômeno do envelhecimento populacional tem sido ressaltado em todo o mundo, não somente pelas produções científicas, mas pela compreensão do senso

comum, da saúde, das políticas públicas e da comunidade¹.

A Organização Mundial de Saúde estima que, entre 1950 e 2025, o número de idosos no Brasil deverá aumentar 15 vezes. O Brasil será o sexto país em contingente de idosos, em 2025, com cerca de 32 milhões de pessoas com 60 anos ou mais².

“Uma consequência do processo de envelhecimento populacional é o aumento significativo na prevalência de doenças crônico-degenerativas. Dentre elas, destacam-se as demências, sendo a mais aparente a Doença de Alzheimer (DA)”³.

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência em idosos no Ocidente. Essa doença neurodegenerativa progressiva atinge cerca de 26 milhões de pessoas no mundo⁴. Com isso, a Doença de Alzheimer (DA), em particular, vem progressivamente aumentando sua prevalência e causando um problema não apenas médico, mas também social e econômico já que constituem a terceira maior causa de gastos com cuidados em saúde, atrás apenas das doenças cardíacas e câncer⁵.

Com o avanço da doença, surgem inúmeros problemas psicossociais e ambientais que interferem significativamente no bem-estar dos pacientes e da família. No tratamento da DA, idealiza-se uma abordagem interdisciplinar que complemente o tratamento não farmacológico, a fim de minimizar as dificuldades proeminentes da doença e orientar os cuidadores/familiares a lidar com as adversidades.

A literatura atual descreve uma grande variedade de métodos de intervenção para melhorar ou manter o desempenho cognitivo da DA. Dentre as várias técnicas que envolvem trabalhos interdisciplinares destacam-se: treino cognitivo, reestruturação do ambiente, orientação nutricional, exercícios físicos, orientação e suporte psicológico dos familiares e cuidadores, além da reabilitação neuropsicológica e cognitiva, aconselhamento psicossocial, manejo interpessoal e manejo do ambiente⁶.

Além da atenção ao paciente também é imprescindível assistir os cuidadores, pois eles desempenham papel fundamental na vida do paciente. Em um estudo longitudinal realizado em São Paulo, observou-se que entre os fatores relacionados a institucionalização de pacientes com demência encontra-se o estresse do cuidador familiar⁷. Resultados semelhantes foram obtidos com cuidadores de pacientes com DA nos Estados Unidos. Uma educação intensiva de longa duração e um programa de auxílio para cuidadores atrasaram a necessidade de internar o paciente em uma casa de repouso em 12 a 24 meses⁸.

Assim, independentemente do local, seja em países desenvolvidos ou em desenvolvimento, a institucionalização (seja hospitalar ou, em sua versão mais grave, em asilos) é o principal reflexo da sobrecarga dos cuidadores. Em outro estudo, realizado na Itália com pacientes

com DA, observou-se que o estresse psicológico e emocional dos cuidadores era fator preditivo para quedas e fraturas nesses pacientes⁹, bem como para perda de peso¹⁰. Em muitas situações, o cuidador necessita seriamente de auxílio profissional, a fim de ter sanados os fatores de risco para tensão. Mais equilibrado, ele oferecerá melhores cuidados ao paciente e reduzirá as chances de institucionalização.

Estudos mostram que mesmo uma conversa “informal” com o cuidador (sem a presença do paciente) pode ser um grande auxílio, pois o que se observa é uma enorme necessidade de falar a respeito de outras questões não relacionadas somente ao cuidado. Muitos cuidadores têm dúvidas acerca da demência, desejando saber se ela é hereditária ou até mesmo contagiosa, tão grande são seus anseios e preocupações.

Perante todas estas problemáticas buscou-se identificar na literatura científica quais os problemas sociais e de saúde enfrentados pelos cuidadores de Alzheimer.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização desta pesquisa foi adotada a revisão integrativa da literatura. Trata-se de um grande passo para o desenvolvimento de uma análise ampla da literatura, auxiliando nas discussões sobre métodos e resultados de pesquisa¹¹. Além disso, é um método de revisão mais abrangente, pois permite inserir a literatura teórica e empírica, além de estudos com diferentes abordagens metodológicas¹².

Os locais de escolha para a realização da pesquisa foram às bases de dados online Base de Dados em Enfermagem (BDENF) e na Scientific Electronic Library Online (SCIELO). A justificativa desta seleção deve-se a constante atualização dos periódicos indexados e o fácil acesso deste meio.

A coleta de dados foi realizada no período de janeiro a junho de 2014, por meio dos descritores: Alzheimer, cuidadores, idosos e família. Optou-se por esses descritores, para obter uma maior seleção de referências acerca da temática. Para tanto, os critérios de inclusão da pesquisa foram: artigos científicos publicados na íntegra, no período de janeiro de 2002 a junho de 2014. Assim, os critérios de exclusão foram: estudos científicos publicados na forma de resumos e fora do período estipulado.

Na base de dados SCIELO, foram encontrados dezessete artigos. Com os critérios de inclusão/exclusão, foram selecionados onze artigos que correspondiam à temática de estudo. Já na base de dados BDENF foram localizadas onze referências, das quais, excluíram-se sete estudos pelos critérios de inclusão/exclusão.

A análise dos dados foi realizada a partir da leitura prévia dos artigos encontrados na seleção. Em seguida, as referências foram lidas exaustivamente e em duplicata

para a formação das categorias pertinentes à pesquisa. Para tanto, alguns autores relatam a análise de informações é fundamentada na elaboração de critérios reflexivos e argumentativos, a respeito da temática em escolha. Trata-se de um processo de incorporação do texto, se constituindo como sujeito da referência¹³.

Quanto aos aspectos éticos, por se tratar de uma pesquisa que não envolve seres humanos, não houve a necessidade de envio do estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (COMEP) da Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), bem como a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3. DESENVOLVIMENTO

Os quinze artigos selecionados foram publicados a partir do ano de 2004, o que mostra uma tendência de estudos na área ainda recente.

Dentre eles, dois na Revista Enfermagem, dois na Revistas Brasileira Geriatria Gerontologia, quatro na revista Texto Contexto Enfermagem, um na Revista Escola Enfermagem USP, um na Revista Brasileira Enfermagem, um na Revista de Pesquisa Cuidar é Fundamental, dois no Journal of Research Care Online, um na Acta Paulista de Enfermagem e um na Revista Gaúcha Enfermagem. Os autores correspondem em sua maioria mestres, doutores e pós-doutores. Dentre os artigos, somente um contou com um grupo multi/interdisciplinar.

Para a categorização dos estudos selecionados para a revisão integrativa, alguns autores esclarecem que esta etapa consiste na identificação de informações a serem extraídas dos estudos selecionados, a partir de uma ferramenta para reunir e sintetizar os dados. Dessa forma, após a leitura e análise de cada artigo foi possível identificar duas categorias temáticas, as quais serão apresentadas, analisadas e discutidas à luz da literatura pertinente sobre o assunto¹¹.

A Doença de Alzheimer e o seu Cuidador

O Brasil é considerado um país jovem, porém em processo de envelhecimento da população. Todos os anos, temos 650 mil novos idosos inseridos na população brasileira, levando o aumento da prevalência e incidência das doenças crônicas e limitações das funcionalidades, gerando um quadro de enfermidades complexas, caracterizada pela idade avançada, decretando, assim, uma atenção constante por familiares¹⁴.

“As demências são, atualmente, as doenças neurodegenerativas mais impactantes na população acima de 65 anos, sendo a Doença de Alzheimer (DA) responsável por aproximadamente 55% dos casos”¹⁵.

A doença de Alzheimer acomete o idoso e afetando sua integridade física, mental e social, ocasionando uma situação de dependência total com cuidados cada vez mais complexos, sendo na maioria das vezes realizados

no próprio domicílio. É uma doença causadora de múltiplas demandas e exigências como também altos custos financeiros, tornando – se um novo desafio para o poder público, instituições e profissionais de saúde¹.

Diante disso, o idoso dependerá de cuidados. As demandas de cuidados produzidos pela DA afetam não só a qualidade de vida (QV) do idoso doente como também a de seu cuidador¹⁴.

O cuidado proporcionado pelos cuidadores acaba se tornando uma sobrecarga. Cuidar significa gerar responsabilidades para o cuidador¹⁶.

“Cuidar de idosos significa um processo coletivo e individual de compreensão e aceitação do envelhecimento como algo inerente ao processo existencial”¹⁷.

O cuidado de um paciente com DA está cada vez mais sob o encargo de sua família principalmente em seu domicílio. A família vive com muitas dificuldades para assistir o idoso. O cuidado excede os limites do esforço físico, psicológico, social e econômico. Ocorrendo na maioria das vezes a desorganização familiar¹⁸.

Com a evolução da doença, os cuidadores passam a realizar as atividades de cuidado com o doente, e em fases mais avançadas, passam a fazer para e pelos doentes, uma vez que estes se encontram totalmente dependentes, já que nesse caso não conseguem mais ter discernimento acerca das atividades da vida diária. Mesmo cientes das características de comportamento, para quem convive com esse doente fica difícil manter o equilíbrio sempre constante. Na fase inicial da doença os cuidados prioritários realizados pelo familiar cuidador destinam-se à supervisão, com o intuito de proteger o doente e evitar acidentes. Da mesma forma, nesta fase, ressalta-se a “preocupação com o estímulo ao autocuidado, bem como com a preservação das interações familiares e sociais”¹⁹.

A sobrecarga do cuidador acaba desenvolvendo sintomas físicos, como hipertensão arterial, desordem digestivas, doenças respiratórias e maior suscetibilidade a infecções²⁰.

Alguns autores ao analisarem o perfil dos cuidadores evidenciaram que em sua maioria são mulheres, casadas, com idade avançada, grau de escolaridade e renda baixa. O tempo dedicado ao cuidado é longo e estressante, principalmente nos cuidadores de idosos dependentes¹⁴.

Os cuidadores familiares de idosos dependentes relatam que um dos maiores empecilhos apontados pelos cuidadores era a impossibilidade de sair de casa, passear, pois ficavam atrelados à responsabilidade e preocupação cotidiana com o cuidado ao idoso, o que colaborava para o sentimento de solidão e de perda da liberdade¹⁸.

Assim, o dia-a-dia familiar tem uma profunda mudança nos hábitos, pois acompanhar a progressiva involução física, mental e social de um ente querido, muitas vezes causa sentimentos diversos, pois quem acompanha o processo, quase sempre é acometido pelo abatimento,

desespero, depressão, pena, sobrecarga física e emocional²¹.

A Atuação Multidisciplinar para o Tratamento e Reabilitação do portador de Alzheimer

A equipe que assiste o cuidador precisa entender todas as etapas da doença como: causas, sinais e sintomas biológicos e sociais, podendo orientar sobre os tratamentos, além de exercício cognitivo, terapias farmacológicas e agravos da doença, pois através das ações e orientações, constrói-se uma ferramenta eficaz causando bem-estar nos indivíduos dependentes de cuidado e nos seus cuidadores. Comprovada pela amplitude do problema fazendo assim a necessidade um envolvimento de uma equipe multidisciplinar²².

A comunicação pessoal entre os membros da família com a equipe multidisciplinar tem sua ênfase no cuidado de pacientes com DA. Enfatizando a importância de que a comunicação pode beneficiar as gerações familiares no psicológico, social e econômico. A interação da família para ser alcançada exige reavaliações e ajustes diários. Os sintomas de demência podem causar estigmas sobre os pacientes, favorecendo o isolamento de sua família no que diz respeito à vida social²².

No que diz respeito aos idosos com DA associada à resiliência, alguns autores²³ concluíram que maioria dos cuidadores possuía alto grau de resiliência. Esta resiliência deve-se ao fato das seguintes variáveis: grau de parentesco, tratamento médico, uso de medicamentos, cansaço, esgotamento e desânimo.

O cuidado é a própria percepção do outro, do outro que se revela na pessoa cuidada e no próprio cuidador como uma probabilidade ambígua de saúde e sofrimento. Pois a cada ação perceptiva de cuidado, o familiar cuidador está dirigido por um sentimento de precaução e continuidade da vida, trazendo para o presente um passado²⁴.

Apesar dos problemas e dificuldades enfrentados na tarefa de cuidar de idosos, existe a possibilidade de resultados satisfatórios quando estes cuidadores estão amparados por uma equipe multi/ interdisciplinar, pois quanto mais os problemas se tornam multidimensionais, maior a incapacidade de pensar sua multidimensionalidade; quanto mais a crise progride, mais progride a incapacidade de pensar a crise; quanto mais planetários tornam-se os problemas, mais impensáveis eles se tornam. Uma inteligência incapaz de perceber o contexto e o complexo planetário fica cega, inconsciente e irresponsável²⁵.

4. CONCLUSÃO

A partir da realização do presente estudo observou-se que o Alzheimer é uma doença grave e requer cuidados específicos, necessitando de compreensão e apoio por parte de uma equipe de multi/ interdisciplinar que este-

jam atentos e preparados para atuar no cuidado e na assistência dos pacientes e cuidadores de forma integral. Além disso, destaca-se a escassez de evidências voltadas para o cuidador na DA.

Como principal lacuna, observa-se a necessidade da realização de novos estudos com a abordagem da temática, uma vez que se discute uma patologia de alta complexidade, bem como exige-se uma abordagem multidisciplinar, por meio do envolvimento familiar. Além disso, reforça-se a capacitação da equipe de saúde com a utilização de todos os instrumentos disponíveis para propiciar um tratamento de qualidade na vida desses cuidadores.

REFERÊNCIAS

- [1]. Luzardo AR, Gorini MIPC, Silva APSS. Características de idosos com Doença de Alzheimer e seus Cuidadores: uma série de casos em um Serviço de Neurogeriatria. *Texto Contexto Enfermagem*. 2006; 15(4):587-94.
- [2]. Pinto MF, *et al.* Qualidade de vida de cuidadores de idosos com doença de Alzheimer. *Acta Paulista de Enfermagem*, São Paulo. 2009; 22(5).
- [3]. Lemos ND, Gazzola JM, Ramos LR. Cuidando do paciente com Alzheimer: o impacto da doença no cuidador. *SaudeSociedade*, São Paulo. 2006; 15(3).
- [4]. Caixeta L. Doenças de Alzheimer. 1 ed. Vital Source Bookshelf. *Art Med*, 2012. 350p.
- [5]. Apostolova LG, Thompson PM. Mapping progressive brain structural changes in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*. 2008; 46(6):1597-612.
- [6]. Bottino CM, Carvalho IA, Alvarez AM, Avila R, Zukauskas PR, Bustamante SE, Andrade FC, Hototian SR, Saffi F, Cãmargo CH. Cognitive rehabilitation combined with drug treatment in Alzheimer's Disease patients: a pilot study. *Clinical Rehabilitation*. 2005; 19(8):861-9.
- [7]. Ferretti CEL. Identificação de fatores de risco envolvidos no processo de institucionalização do portador de demência. 2004. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade Federal de São Paulo. 2004.
- [8]. Miller EA, Rosenheck RA, Schneider LS. Caregiver burden, health utilities, and Institutional Service costs among community-dwelling patients with Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2010; 24(4):380-9.
- [9]. Maggio D, Ercolani S, Andreani S, Ruggiero C, Mariani E, Mangialasche F, Palmari N, Mecocci P. Emotional and psychological distress of persons involved in the care of patients with Alzheimer disease predicts falls and fractures in their care recipients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2010; 30(1):33-8.
- [10]. Bilotta C, Bergamaschini L, Arienti R, Spreafico S, Vergani C. Caregiver burden as a short-term predictor of weight loss in older outpatients suffering from mild to moderate Alzheimer's Disease: a three months follow-up study. *Aging and Mental Health*. 2010; 14(4):481-8.
- [11]. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão Integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evi-

- dências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enfermagem*. 2008; 17(4):758-64.
- [12].Pompeo DA, Rossi LA, Galvão CM. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. *Acta Paulista Enfermagem*. 2009; 22(4):434-8.
- [13].Medeiros JB. *Redação científica: a prática de fichamentos, resumos, resenhas*. 11ª ed. São Paulo: Atlas, 2009.
- [14].Aanhos KF, Boery RNSO, Pereira R, Santos VC, Boery EN, Casotti AC. Perfil de cuidadores familiares de idosos no domicílio. *Journal Research Fundamental Care Online*. 2014
- [15]. Borghi AC, *et al.* Qualidade de vida de idosos com doença de Alzheimer e de seus cuidadores. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, Porto Alegre. 2011.
- [16].Gomes DW, Resck RZ. A percepção dos cuidadores domiciliares no cuidado a clientes com sequelas neurológicas. *Revista de Enfermagem. UERJ*, Rio de Janeiro, 2009.
- [17].Garces BBS, Krug RM, Hansen D, Brunelli VA, Costa L, Rosa BC, Bianchi AP, Mattos ZMC, Seibel R. Avaliação da resiliência do cuidador de idosos com Alzheimer. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, Rio de Janeiro. 2012.
- [18].Rocha FCV, Santos WCLB, Lima AF, Moura, BEM, Souza MMC, Monteiro SFC. Cuidador familiar: dificuldades para cuidar do idoso no domicílio. *Revista de Pesquisa: Cuidado Fundamental Online*. 2011.
- [19].Coelho SG, Alvim TAN. A dinâmica familiar, as fases do idoso com Alzheimer e os estágios vivenciados pela família na relação do cuidado no espaço domiciliar. *Revista Brasileira de Enfermagem*, Brasília (DF) 2004.
- [20].Lopes OL, Cachioni M. Cuidadores familiares de idosos com doença de Alzheimer em uma intervenção psicoeducacional. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, Rio de Janeiro. 2013.
- [21].Freitas ICC, Paula CCK, Soares LJ, Parente MCA. Convivendo com o portador de Alzheimer: perspectiva da família do cuidador. *Revista Brasileira de Enfermagem*, Brasília. 2008.
- [22].Camacho LTAA, *et al.* Revisão integrativa sobre os cuidados de enfermagem à pessoa com Doença de Alzheimer e seus cuidadores. *Journal Research Fundamental Care Online*. 2013.
- [23].Gaioli CCLO, Furegato ARF, Santos JLF. Perfil de cuidadores de idosos com doença de Alzheimer associado à resiliência. *Texto Contexto Enfermagem*, Florianópolis. 2012.
- [24].Sena ELS. Gonçalves LHT. Vivências de familiares cuidadores de pessoas idosas com doença de Alzheimer - Perspectiva da filosofia de Merleau-Ponty. *Texto Contexto Enfermagem*, Florianópolis. 2008.
- [25].Morin E. *A cabeça bem-feita*. 2003.

ANÁLISE DAS VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS SISTEMAS ROTATÓRIO CONTÍNUO E RECIPROCANTE NOS TRATAMENTOS ENDODÔNTICOS – REVISÃO DE LITERATURA

ANALYSIS OF ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF ROTARY CONTINUOUS SYSTEMS AND RECIPROCATING IN THE ENDODONTIC TREATMENTS – LITERATURE REVIEW

SIMONE OKABAIASHI¹, CARLA THAIS ROSADA PERUCHI², MARCIA ESMERALDA BIS FRANZONI ARRUDA³

1. Acadêmica do curso de graduação em Odontologia da Faculdade Ingá; 2. Especialista em Endodontia e Mestre em Odontologia Integrada pela Universidade Estadual de Maringá (UEM). Professora na disciplina de Endodontia da Faculdade Ingá.; 3. Especialista em Endodontia USP-Bauru. Mestre em Ciência da Saúde – UEM. Doutoranda em Endodontia pela Universidade Estácio de Sá Rio de Janeiro. Professora na disciplina de Endodontia da Faculdade Ingá.

*Rua: Wenceslau Braz, n° 413, Centro, Loanda, Paraná, Brasil. simoneokabaiahi@gmail.com

Recebido em 15/08/2015. Aceito para publicação em 22/08/2015

RESUMO

A terapia endodôntica tem por finalidade a limpeza e modelagem do canal radicular, permitindo a realização de um selamento capaz de conter a infecção impedindo ou curando a periodontite apical. O preparo do canal radicular é uma fase muito importante para que as etapas seguintes quando realizadas de forma correta obtenham sucesso. Entretanto, o maior desafio é a complexa anatomia do sistema de canais radiculares associada à presença de microrganismos, que dificulta um adequado preparo químico-mecânico do canal. Na escolha do sistema que vai ser empregada, o profissional de endodontia deve analisar as capacidades e limitações de cada técnica baseada em evidências científicas. Desta forma a realização deste trabalho tem por finalidade apontar através de uma revisão de literatura, as vantagens e desvantagens da utilização dos sistemas rotatórios e reciprocantes. Estudos comprovam que a instrumentação reciprocante é tão eficiente quanto à rotatória no quesito de redução microbiana e de formatação do canal radicular. O estresse gerado aos instrumentos durante o movimento reciprocante é menor do que o gerado no movimento rotatório, consequentemente esses instrumentos apresentam maior resistência e menor probabilidade de fratura e maior tempo de vida útil.

PALAVRAS-CHAVE: Canal radicular, instrumentação, endodontia

ABSTRACT

The endodontic therapy has purpose cleaning and channel modeling root, allowing the realization of a sealing able to

contain the infection preventing or curing the apical periodontitis. The root channel preparation is a very important phase for the following steps to obtain success, when performed correctly. However, the biggest challenge is the complex anatomy of the root channel systems associated at the presence of microorganisms, which hinders proper chemical-mechanical preparation of the channel. In choosing the system that will be employed, the endodontic professional should analyze the capabilities and limitations of each technique based on scientific evidence. Therefore, this work is to indicate the advantages and disadvantages of rotary continuous systems and reciprocating. Studies show that the reciprocating instrumentation is as efficient as the rotatory continuous systems in relation to microbial reduction and formatting of the root channel. The instruments stress generated during the reciprocating movement is less than the rotary motion generated, consequently these instruments have greater strength and less likely to fracture and longer lifetime.

KEYWORDS: Dental pulp cavity, instrumentation, endodontics.

1. INTRODUÇÃO

Na Endodontia considera-se como técnica acionada a motor ou mecanizada a instrumentação de canais radiculares por meio de movimento de alargamento contínuo ou reciprocante, obtida por dispositivos mecânicos. Segundo Lopes e Siqueira (2011)¹, apesar disso, pode-se afirmar que os princípios empregados são os mesmos quer se empregue instrumentos acionados a motor ou

manualmente. Sendo assim, entende-se que não existe uma técnica mecanizada, mas sim o emprego de instrumentos mecanizados nas técnicas de instrumentação segmentada ou não segmentada.

O preparo químico-mecânico do canal radicular é considerado a etapa que demanda maior tempo durante o tratamento endodôntico. Buscando diminuir o tempo de trabalho requerido, bem como a simplificação da instrumentação de canais radiculares, vários instrumentos e sistemas vem sendo exaustivamente estudados.

Segundo Bassi (2008)², reconhecidamente, os sistemas automatizados deram um novo rumo a endodontia tanto no aspecto científico quanto social. Hoje, a maioria dos casos são executados em seção única com resultados previsíveis, adequando a endodontia às necessidades dos profissionais devido à grande facilidade e qualidade que os instrumentos mecanizados possuem. Todavia, o problema principal do emprego de instrumentos mecanizados, por meio de alargamento contínuo ou alternado de canais radiculares curvos está relacionado com a flexibilidade dos instrumentos endodônticos empregados¹.

Diante disso, segundo Lopes e Bortolini (2014)³, no intuito de tornar mais eficiente o preparo dos canais radiculares, diferentes técnicas são descritas na literatura, com a utilização de instrumentos de níquel-titânio (NiTi) em motores de movimento rotatório contínuo, movimentos rotacionais e reciprocantes, ou uma combinação destes dois movimentos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Em virtude da busca constante pelo aprimoramento dos sistemas automatizados, o presente estudo visa apresentar os resultados de uma revisão de literatura sobre a eficiência do uso de dois sistemas de instrumentação endodôntica, o rotatório contínuo e o sistema reciprocante proporcionando aos profissionais da área de Endodontia um conhecimento atualizado na escolha da técnica a ser empregada. Constam nesta revisão estudos compreendidos entre os anos de 2000 a 2015. Como fontes para o tombamento foram utilizadas as bases de dados Medline, Pubmed, BBoLilics, Scielo.

3. DISCUSSÃO

Preparo do canal radicular

O preparo do canal é uma fase de grande importância durante a terapia endodôntica, pois o preparo do canal envolve não só os aspectos mecânicos, mas também os aspectos físicos, químicos, biológicos e anatômicos, e quando se trata de canais curvos, a sua modelagem requer maiores cuidados.

Segundo Plotino *et al.* (2012)⁴ na limpeza e modelagem dos canais radiculares é o mais importante passo durante o tratamento endodôntico e é considerada a

chave para o sucesso no tratamento de canal. Inclui desde o processo de remoção de substrato orgânico do sistema de canais radiculares através de métodos químicos e mecânicos bem como a sua modelagem numa formação continuamente afunilada, mantendo o caminho original do canal radicular. Além disso, a forma dos canais preparados deve garantir um preenchimento adequado dos mesmos.

A prevenção de danos iatrogênicos causados na estrutura do canal radicular bem como uma menor irritação do tecido perirradicular é exigido para todas as técnicas de instrumentação incluindo as mais recentes^{5,6}

Manter a forma do canal original, usando uma abordagem menos invasiva está associado a melhores resultados endodônticos. Ao longo dos anos, várias técnicas de instrumentação e instrumentos flexíveis têm sido introduzidas para esta finalidade^{7,8,9}.

Métodos de preparo do canal radicular

A preparação do canal radicular com sistemas rotatórios em Endodontia está se tornando uma realidade no que diz respeito a potencializar a relação custo benefício na técnica Endodôntica. Entretanto tanto os motores como as técnicas a serem aplicadas apresentaram nos últimos anos um grande desenvolvimento.

Segundo Noriaki (2005)¹⁰ a instrumentação mecanizada é conhecida desde o século XIX, quando Rollins, em 1899, confeccionou e reportou a utilização do primeiro contra-ângulo para uso na endodontia, tendo evoluído significativamente, em termos de materiais usados para este tratamento.

Leonardo & Simões Filho (2008)¹¹, afirmaram que a prática endodôntica tem experimentado grandes transformações, como consequência das mudanças conceituais e também pela enorme contribuição que recebeu com o desenvolvimento tecnológico na fabricação de novos instrumentos e aparelhos endodônticos.

Conforme expõem Pereira *et al.* (2012)¹² na atualidade, existe uma grande variedade de métodos e de materiais para a realização de tratamentos endodônticos. Tradicionalmente, a endodontia era realizada manualmente, mas com o desenvolvimento de novas tecnologias assistidas mecanicamente, que pressupõem a aplicação de limas num motor específico para que estas instrumentem o canal, tem conduzido ao abandono gradual da prática manual.

Segundo Semaan *et al.* (2009)¹³ a cada dia, novos motores e instrumentos são introduzidos no mercado e novos profissionais adeptos são conquistados, uma vez que a instrumentação rotatória promove maior rapidez no preparo do canal radicular e menor estresse para o profissional e seus pacientes durante a realização da terapia endodôntica.

Atualmente existem variadas empresas fabricantes de

sistemas mecanizados para a realização da instrumentação canal, responsáveis por sistemas como ProTaper, WaveOne, Reciproc, Mtwo, entre outros.

Conforme expõe Kim *et al.* (2012)¹⁴, os instrumentos rotatórios de níquel-titânio são comumente usados na prática endodôntica. Esses instrumentos oferecem muitas vantagens sobre as limas de aço inoxidáveis convencionais, eles são mais flexíveis e aumentam a eficiência de corte. A super elasticidade das limas rotatórias Níquel-titânio permite aos clínicos produzirem a desejável forma cônica do canal radicular, com uma tendência reduzida de transposição do canal.

Segundo Vilas Boas *et al.* (2013)¹⁵, os instrumentos de níquel-titânio de rotação contínua têm sido amplamente utilizados no preparo dos canais radiculares. Estes instrumentos, de maneira geral, produzem preparos rápidos, com conexidade, centralizados e com menor índice de complicações. Assim pode-se afirmar que, a introdução de instrumentos rotatórios veio simplificar o modo de atuação no tratamento endodôntico, bem como a redução de tempo de trabalho.

Segundo Gambarini (2012)¹⁶, os instrumentos mecanizados utilizados em endodontia, trabalham de formas distintas quanto ao seu tipo de movimento. Nestes movimentos, englobamos os sistemas de acordo com a sua rotação, contínuos ou recíprocante. Nos sistemas de rotação contínua, a lima gira apenas num único sentido, enquanto que nos sistemas recíprocantes a lima gira com uma certa amplitude, num sentido e em seguida no sentido oposto. Segundo Vilas Boas *et al.* (2013)¹⁵, esta amplitude consiste na oscilação entre 90° a 170° no sentido anti-horário e 30° a 50° no sentido horário, de acordo com cada fabricante.

Instrumentação rotatória contínua

Tendo sido o primeiro método de instrumentação mecanizada, a rotação contínua consiste numa instrumentação automática em que a lima executa uma rotação ininterrupta em torno do seu corpo.

Segundo Pereira *et al.* (2012)¹², a instrumentação mecanizada é composta por limas mais flexíveis cujo objetivo é tornar o tratamento endodôntico mais ágil e eficiente. O uso dessas limas acopladas a um motor rotatório se tornou popular. Segundo o mesmo autor hoje, são usados, na clínica endodôntica, cerca de vinte diferentes sistemas rotatórios, com diferentes desenhos, técnicas e conexidades. Semaan *et al.* (2009)¹³, analisaram a eficiência dos instrumentos rotatórios no preparo do canal radicular. Os instrumentos rotatórios são eficazes no preparo do canal radicular, porém nenhum sistema promove a total limpeza do canal radicular.

Hülsmann *et al.* (2001)¹⁷, compararam dois sistemas rotatórios (Hero 642 e Quantec) em relação ao tempo de preparo, limpeza do canal e à presença de iatrogenias. De acordo com os resultados, os autores concluíram que

ambos os sistemas são eficientes no preparo do canal radicular, porém o Quantec perde em segurança para o Hero; Hülsmann *et al.* (2003)¹⁸, realizaram um estudo sobre o preparo do canal radicular utilizando Lightspeed e Quantec SC para comparar diversos parâmetros. Observou-se que ambos os sistemas se mantiveram bem os graus de curvatura mas apresentaram limpeza e segurança deficientes. Incidentes como fraturas, entupimento apical e perda de comprimento de trabalho apresentaram resultados semelhantes para ambos os sistemas; Guelzow *et al.* (2005)¹⁹, efetuaram uma pesquisa comparativa de seis sistemas rotatórios (FlexMaster, GT, Hero 642, K3, ProTaper e Race) com a instrumentação manual para o preparo do canal radicular. Concluíram que todos os sistemas rotatórios mantiveram a curvatura do canal, pouca incidência de fratura e o preparo mecanizado foram mais rápido do que a técnica manual, sendo que o ProTaper foi o sistema que gerou o preparo mais regular; Paqué *et al.* (2005)²⁰, compararam o preparo do canal radicular utilizando os sistemas ProTaper e Race; De acordo com os resultados, ambos sistemas mantiveram a curvatura original dos canais testados, entretanto nenhum deles promoveu uma satisfatória limpeza dos mesmos; Schäfer *et al.* (2006)²¹, em um estudo comparativo entre MTwo, K3 e Race concluíram que os instrumentos MTwo prepararam os canais curvos rapidamente, respeitando a curvatura original do canal, e se apresentaram seguros. Os instrumentos MTwo obtiveram um resultado de limpeza e manutenção da curvatura do canal significativamente melhor que K3 e Race; Di-Fiore *et al.* (2006)²², buscaram determinar a incidência de fratura de instrumentos rotatórios de Níquel-titânio através da prática clínica. Observara que a baixa incidência de fratura dos instrumentos rotatórios de níquel-titânio sustenta o seu uso contínuo no tratamento dos canais radiculares; Spanaki-Voreadi *et al.* (2006)²³, realizaram um trabalho com o objetivo de avaliar 46 instrumentos ProTaper descartados (fraturados e/ou plasticamente deformados) pelo uso clínico, os quais foram coletados de diversas clínicas. Através dos resultados, sugeriram que uma única sobrecarga gera a fratura do instrumento ProTaper no interior do canal e que essa é a causa mais comum de fratura; Sonntag *et al.* (2007)²⁴, examinaram o preparo do canal radicular realizado com os sistemas K3, ProTaper e MTwo. Os autores concluíram que os três sistemas obtiveram bons resultados no preparo do canal radicular; Larsen *et al.* (2009)²⁵, confrontaram a fadiga cíclica de dois novos sistemas lançados no mercado recentemente, o sistema Twisted File e o GTX, com o EndoSequence e o Profile. Os resultados mostraram que o processo de fabricação dos novos instrumentos aumentou a resistência à fadiga cíclica, porém novos estudos devem ser realizados, pois os testes foram feitos em blocos de resina.

Tendo como base esses trabalhos analisados, com-

preende-se que todos os sistemas rotatórios contínuos são viáveis e eficazes no preparo do canal radicular; entretanto, nenhum sistema promove total limpeza e a modelagem do canal radicular; é mínima a extrusão apical de debris provocada pelos sistemas; são passíveis de ocorrer às deformações tanto do canal radicular como das limas, assim como as fraturas; a instrumentação mecanizada economiza tempo considerado no preparo do canal radicular, favorecendo o profissional e o paciente; para o retratamento endodôntico, os sistemas rotatórios são mais eficazes que a técnica manual, mas nenhum instrumento remove totalmente o material obturador; os sistemas ProTaper Universal, K3, Hero, MTwo e Race são os mais representativos. O sistema RaCe apresenta segurança, mas, no entanto, apresenta pouca resistência a deformações permanentes resultantes da instrumentação.

Existe hoje no mercado uma série de instrumentos e protocolos de utilização sendo cada uma preconizada por seu fabricante, com torque e velocidades diferentes. Ainda há uma combinação de instrumentos diferentes feita pelo próprio operador. Entretanto, todas as técnicas existentes exigem do operador a utilização de vários instrumentos em uma determinada sequência, bem como a utilização de limas manuais previamente às de Níquel-titânio rotatórias, evitando assim a fratura do instrumento.

Em relação às fraturas, segundo Vilas Boas *et al.* (2013)¹⁵, durante o preparo do canal radicular, os instrumentos rotatórios de níquel titânio podem sofrer dois tipos de fratura, fadiga flexural cíclica e fadiga torsional. Conforme o autor, a fadiga flexural ocorre quando repetidos movimentos de tensão e compressão ocorrem no ponto máximo de flexão em um canal curvo. A fadiga torsional acontece quando a ponta do instrumento se prende nas paredes do canal e o restante do instrumento continua seu movimento de rotação. Esse estresse aumenta quando os instrumentos são utilizados em canais curvos. Quando o instrumento rotacional é submetido alternadamente a forças de flexão que podem causar microfissuras e, finalmente, a fratura.

Nos últimos anos, os avançados desenhos dos instrumentos endodônticos rotatórios de níquel-titânio, incluindo pontas não cortantes, guias radiais, cortes transversais e conexidades variáveis, têm desenvolvido melhor segurança, um menor tempo de trabalho e criado uma melhor qualidade de preparo endodôntico²⁶.

Os sistemas rotatórios contínuos marcaram uma fase distinta pelo aprimoramento e simplificação do tratamento de canais radiculares na atividade diária do endodontista bem como na dos clínicos gerais que aplicam essa especialidade. Todavia com uso constante desta nova técnica de instrumentação, suas falhas foram evidenciadas, como por exemplo, as fraturas, fazendo com que pesquisas por um novo sistema de instrumentação fossem desenvolvidas.

Instrumentação rotatória recíprocante

Apesar de inicialmente os sistemas de instrumentação rotatória de Níquel-titânio terem sido designados para uso em rotação contínua e a baixas rotações por minuto (rpm), foi proposta a utilização destes sistemas com um mecanismo de rotação diferente, uma instrumentação mecanizada com rotação alternada²⁷.

Com isso surgiu a proposta de Yared *et al.* (2011)²⁸, da utilização do uso único da lima de Níquel-titânio com o objetivo de diminuir a quantidade de instrumentos rotatórios necessários para o preparo do canal, simplificar a técnica e, conseqüentemente, reduzir o custo operacional para a realização do tratamento endodôntico¹⁵.

Segundo Pereira *et al.* (2012)¹², a técnica inicialmente proposta por Yared G. no ano de 2008, relata que a instrumentação recíprocante foi sugerida para combater as desvantagens da rotação contínua. O protocolo de instrumentação sofreu alterações com o passar dos anos. Utilizando instrumentos ProTaper em rotação alternada, à semelhança de Yared, um estudo conduzido por Varela-Patiño *et al.* (2010)²⁹, revelou resultados da instrumentação rotatória contínua alternada com o Sistema OneShape satisfatório na instrumentação de 120 canais radiculares. Foram usadas limas S1, S2, F1, F2 e F3, instrumentos originalmente designados para instrumentação rotatória contínua, com angulações de 65° no sentido horário e 45° no sentido anti-horário. Um dos principais fatores que causou uma maior longevidade das limas, especialmente das S1 e S2 que apresentaram os melhores resultados, terá sido a anulação do movimento horário por intervenção do movimento anti-horário, que impede o bloqueio da lima dentro do canal radicular.

Portanto, esse novo sistema baseia-se no uso único da lima rotatória do sistema com o movimento recíprocante, sem qualquer tipo de preparo da embocadura dos canais seja ele com limas manuais ou broca do tipo Gates-Glidden ou Largo. Sendo essa única lima a responsável por preparar e modelar o canal radicular, com ou sem curvatura, atrésico ou não.

Em 2011, surgiram dois novos sistemas de limas de Níquel-titânio de uso único: WaveOne (Dentsply Maillefer, Ballaigues, Suíça) e Reciproc (VDW, Munique, Alemanha). São instrumentos rotatórios fabricados a partir da nova tecnologia MWire, que tem apresentado maior flexibilidade e resistência à fadiga cíclica e melhores propriedades mecânicas, dando mais segurança ao clínico para o preparo do canal radicular³⁰.

Nos sistemas que utilizam a instrumentação recíprocante, o ângulo anti-horário não pode alcançar o limite elástico do instrumento. Esta programação, aliada ao movimento inverso que a lima sofre durante a instrumentação, evita forças de torção excessivas sobre o corpo da lima, minimizando os riscos de fratura^{4,31}.

Diversos autores^{32,33,16,34,35} realizaram estudos comparando o uso do movimento recípro e rotatório, ava-

liando a fadiga cíclica e de flexão de instrumentos de Níquel-titânio ao serem utilizados com o movimento recíproco e comprovaram sua maior resistência quando comparado à rotação convencional, maior tempo de vida útil do instrumento³⁶ e maior capacidade de manter a centralização do canal²⁷. Além disso, os instrumentos em movimento recíproco não causaram maior transporte apical do que quando utilizado no movimento rotatório e tiveram menor extrusão de debris, ou seja, ocorreu uma menor extrusão de restos dentinários para o periápice, do que no movimento rotatório³³.

Stern *et al.* (2012)³⁷, compararam as diferenças entre a instrumentação recíprocante e a instrumentação contínua na capacidade de realizar um preparo corretamente centralizado, apenas para concluir que não foram registradas disparidades relevantes entre ambas as técnicas.

No estudo realizado por Kim *et al.* (2012)¹⁴, comparou-se a resistência da fadiga cíclica, e a resistência da torção dos instrumentos oscilatórios e rotatórios Reciproc e Waveone, testando como controle de comparação o instrumento ProTaper F2 em rotação contínua. Concluiu que, Reciproc pode ser mais adequado para preparar canais com curvatura mais abrupta pela boa resistência à fadiga, e WaveOne para o canal estreito que pode induzir a maiores esforços de torção.

Gavini *et al.* (2012)³⁴, avaliaram a resistência de fadiga à flexão do instrumento níquel-titânio Reciproc R25, de 25 mm e conexão de 0.08 mm feito de M-Wire super elástico Níquel-titânio que apresenta uma maior flexibilidade (perto de 300%-800%) e maior resistência à fadiga cíclica que o fio Níquel-titânio convencional, utilizando rotação contínua e/ou movimento oscilatório e rotatório. Concluiu que, a cinemática do movimento de instrumentos Níquel-titânio influencia significativamente na fadiga cíclica do instrumento Reciproc R25, quando o número de ciclos para fratura e o tempo em segundos, foram de quase o dobro no grupo MR comparado com o grupo RC. O movimento oscilatório e rotatório, proposto por Yared, melhora a resistência à fadiga flexural em instrumento níquel-titânio em comparação com o movimento de rotação contínua, devido à rotação anti-horária ser maior que a rotação horária, resultando em um efeito de aparafusamento, com redução de forças de compressão favoráveis à ocorrência de deformação elástica, e de fratura de torção por travamento da sua ponta.

Berutti *et al.* (2012)³¹, compararam a curvatura do canal e a modificação do eixo após instrumentação com lima WaveOne Primária de movimento oscilatório e rotatório e de níquel-titânio rotatória ProTaper, essencial na determinação da eficácia de todos os procedimentos subsequentes da desinfecção química e obturação do canal radicular. Os resultados demonstraram que o fator instrumento foi extremamente significativo para ambos os parâmetros com redução da modificação do canal

quando o sistema único de instrumento Níquel-titânio WaveOne foi usado, com intuito de preservação da integridade e localização do canal e anatomia apical, em preparação para uma obturação adequada. Estes resultados podem ser particularmente significativos onde a espessura da dentina é menor.

Burklein & Schafer, (2012)³⁸, objetivaram avaliar a quantidade de detritos extruídos apicalmente durante o preparo dos canais radiculares, incluindo raspas de dentina, tecido pulpar, microrganismos, e/ou irrigantes, usando sistemas de instrumentação rotatória, oscilatória e rotatória, de níquel-titânio. A instrumentação foi significativamente mais rápida usando Reciproc, enquanto Wave One foi mais rápido comparado a Mtwo e ProTaper, os quais não demonstraram diferença estatística entre eles. O estudo concluiu que todos os sistemas causaram extrusão apical de detritos, estando a sequência completa de instrumentação rotatória associada com menos extrusão em comparação com o uso de sistema de instrumento único oscilatório e rotatório. As diferenças obtidas podem ser causadas pela técnica de preparo e corte transversal dos instrumentos.

Plotino *et al.* (2012)³, examinaram a resistência de fadiga cíclica dos instrumentos Reciproc e WaveOne através de canais radiculares simulados. Concluíram que, Reciproc e WaveOne de uso único reduz, mas não elimina o risco de acumulação de fadiga do metal e de fracasso.

Burklein *et al.* (2012)³⁸, analisaram a capacidade de modelagem e eficácia de limpeza de dois sistemas de movimento oscilatório e rotatório de instrumento de uso único em relação a instrumentos rotatórios Mtwo e ProTaper usados como controle, por serem dos mesmos fabricantes, durante o preparo de canais radiculares curvos em dentes extraídos. Nos resultados não houve fratura de nenhum instrumento durante o preparo, estando seguros para uso. Todos os instrumentos mantiveram bem a curvatura inicial do canal com nenhuma diferença significativa entre os diferentes instrumentos.

A utilização da instrumentação recíprocante começou a competir com a instrumentação em rotação contínua na terapia Endodôntica. Alguns resultados que comprovam a sua eficácia na remoção de microrganismos do sistema de canais radiculares vieram confirmar que se trata de um sistema viável e que, aliado à sua simplicidade protocolar, se tornou numa alternativa aos outros métodos de instrumentação³⁹.

Dentro destes sistemas, os únicos que são designados para serem utilizados exclusivamente em instrumentação recíprocante são o e Reciproc® o WaveOne⁴⁰, que apresentam uma velocidade de trabalho superior a alguns sistemas de instrumentação rotatória contínua estudados³⁸.

O movimento recíprocante que as limas Reciproc® efetuam é feito consoante um ângulo de rotação de 150°

no sentido anti-horário e de 30° no sentido horário. A sua secção transversal apresenta o formato de um “S”^{14,40}.

Sendo compostas pela liga M-Wire, as Reciproc apresentam uma flexibilidade excepcional devido ao seu baixo módulo de elasticidade. A longevidade destes instrumentos é também superior em relação a sistemas que utilizam rotação contínua. As Reciproc tornam-se, então, mais indicadas para a instrumentação de canais com curvaturas acentuadas pela sua resistência superior ao desgaste cíclico.

Ainda de acordo com os autores, no caso da WaveOne, o movimento é iniciado com uma rotação angulada em 170° no sentido anti-horário seguidos de 50° no sentido horário. Apresenta uma secção transversal com a forma de um triângulo côncavo e as rotações por minuto recomendadas para este sistema são 350 rpm.

Pesquisa realizada por Saber e Sadat (2013)⁴¹, obtiveram resultados interessantes num estudo em que procuraram utilizar outros ângulos de rotação no sistema WaveOne no seu movimento recíprocante, com a finalidade de influenciar positivamente a vida útil de cada lima. Um dos grupos utilizou uma angulação de 90° no sentido anti-horário e 30° no sentido horário, distinta da recomendada pelo fabricante, e em que, apesar de se verificar uma preparação canalar mais prolongada, as limas demonstraram ter uma resistência à fadiga cíclica significativamente superior.

4. CONCLUSÃO

No tratamento endodôntico a etapa de instrumentação dos canais radiculares é de grande importância e por esse motivo precisa ser realizada da forma mais eficiente possível. Os estudos demonstram que a instrumentação recíproca é tão eficiente quanto a rotatória no quesito de redução microbiana e de formatação do canal radicular. Os instrumentos recíprocantes apresentam maior resistência e maior tempo de vida útil, sendo que, durante o movimento recíproco o estresse gerado aos instrumentos é menor do que o gerado no movimento rotatório.

Ficou evidenciado maior segurança no uso instrumentos em movimentação recíproca, pois os ângulos de rotação no sentido horário e anti-horário são menores que o limite elástico dos instrumentos, diminuindo consideravelmente o risco de fratura por torção; reduzindo o tempo de trabalho; e eliminando a possibilidade de contaminação cruzada devido ao uso repetitivo do instrumento, o qual é descartado após o procedimento.

Mesmo que os estudos disponíveis até o presente momento tenham demonstrado segurança e eficiência no uso de sistemas mecanizados para a instrumentação dos canais radiculares. Novos estudos são necessários, pois as técnicas rotatórias contínuas e alternadas não contemplam o complexo sistema anatômico dos canais radiculares. A instrumentação manual não deve ser desprezada,

pois é através da sensação tátil que se percebe a anatomia do canal radicular.

REFERÊNCIAS

- [01] Lopes HP, Siqueira JF. Endodontia: Biologia e Técnica. 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan; 2011
- [02] Bassi H. Sistemas mecânicos rotatórios NiTi. 2008. Acesso em: 20 de maio de 2015; Disponível em: http://www.easy.odo.br/casos_clinicos/sistemas-mecanicos-rotatorios-niti/.
- [03] Lopes NM, Bortolini MCT. Sistema de rotação alternada (Reciproc®): aplicação em canais curvos. Rev UNINGÁ Review 2014; (19):3:56-60
- [04] Plotino G, AL-Sudani D, AL-Sudani S, Grande NM, Marcoli PA, Pizzi S, Testarelli L, Testarelli G. Cyclic fatigue resistance of Mtwo/Níquel-titânio rotary instruments used by experienced and novice operators – an in vivo and in vitro study. Current Contents/ Clinical Medicine. 2012. Acesso em 16 de maio de 2015; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3560727/>
- [05] Hulsman M, Peters OA, Dummer PMH. Mechanical preparation of root canals: shaping goals, techniques and means. Endodontic Top, 2005; (10):30-76.
- [06] Pak JG, White SN. Pain prevalence and severity before, during, and after root canal treatment: a systematic review. J Endodontic. 2011; (37):429-38.
- [07] Arens FC, *et al*, Evaluation of single-use rotary nickel-titanium instruments. J. Endodontic, 2003; (29):664-66.
- [08] Peters OA. Current challenges and concepts in the preparation of root canal systems: a review. J Endodontic, 2014; (30):559-67.
- [09] Yared G. Canal preparation using only one Ni-Ti rotary instrument: preliminary observations. Internacional Endodontic J. 2008; (41):339-44.
- [10] Noriaki, IG. Instrumentos rotatórios em níquel-titânio. Itikawa.- Piracicaba, SP. 2005, s.n.
- [11] Leonardo MR, Simões F, Leonardo L. Endodontia. Tratamento de Canais Radiculares. 4a ed. São Paulo: Médica Panamericana; 2008; 799-811.
- [12] Pereira H, Silva E, Filho TC. Movimento recíprocante em Endodontia: revisão de literatura. Rev. Bras. Odontol. [online]. 2012; (69)2:246-49. Disponível em: <http://revodonto.bvsalud.org> Acesso em 16 de maio de 2015.
- [13] Semaan FS, Fagundes FS, Haragushiku G, Leonardi DP, Baratto FF. Endodontia mecanizada: a evolução dos sistemas rotatórios contínuos. Rev Sul-Bras Odontol. 2009; (6)3:297-309.
- [14] Kim Hyeon-Cheol K, Sang SG. Cyclic Fatigue and Torsional Resistance of Two New Nickel-Titanium Instruments Used in Reciprocation Motion: Reciproc Versus WaveOne. JOE. 2012; (38)4.
- [15] Vilas-Boas RC, Alcalde MP, Guimarães BM, Ordino-la-Zapata R, Bueno Carlos RE, Duarte Marco AH, RECI-PROC: Comparativo entre a cinemática recíprocante e rotatória em canais curvos. Rev Odontol Bras Central 2013; (22):64-168
- [16] Gambarini G. Influence of different angles of reciprocation on the cyclic fatigue of nickel titanium endodontic instruments. JOE; 2012. [Acesso 19 de abril de 2015] Disponível em: http://www.researchgate.net/publication/230867607_Influence_of_different_angles_of_reciprocation_on_the_cyclic_fatigue_of_nickel-titanium_endodontic_instruments.

- [17] Hülsmann M, Schade M, Schafers F. A comparative study of root canal preparation with Hero 642 and Quantec SC rotary Niqúel-titânio instruments. *IntEndod J.* 2001; (34):538-46.
- [18] _____ A comparative study of root canal preparation using FlexMaster and Hero 642 rotary Niqúel-titânio instruments. *IntEndod J.* 2003; (36):358-66.
- [19] Guelzow A, Stamm O, Martus P, Kielbassa AM. Comparative study of six rotary nickel-titanium systems and hand instrumentation for root canal preparation. *Int Endod J.* 2005; 38:743-52. Disponível em: <http://www.jendodon.com/>
- [20] Paqué F, Musch U, Hülsmann M. Comparison of root canal preparation using Race and ProTaper rotary Niqúel-titânio instruments. *Int Endod J.* 2005; (38):8-16. [Acesso em 16 de maio de 2015] Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15606817>
- [21] Schäfer E, Erler M, Dammaschke T. Comparative study on the shaping ability and cleaning efficiency of rotary MTwo instruments. Part. 2. Cleaning effectiveness and shaping ability in severely curved root canals of extracted teeth. *IntEndod J.* 2006; (39):203-12.
- [22] Di Fiore PM, Genov KA, Komaroff E, Lin L. Nickel-Titanium rotary instrument fracture: a clinical practice assessment. *Int J. Endod.* 2006; (39).
- [23] Spanaki, Voreadi AP, Kerezoudis NP, Zinelis S. Failure mechanism of ProTaper Niqúel-titânio rotary instruments during clinical use: fractographic analysis. *Int Endod J.* 2006; (39):171-8.
- [24] Sonntag D, Ott M, Kook K, Stachniss V. Root canal preparation with the Niqúel-titânio systems K3, MTwo and ProTaper. *Aust Endod J.* 2007; (33):73-81.
- [25] Larsen CM, Watanabe I, Glickman gn He J. Cyclic fatigue analysis of a new generation of nickel titanium rotary instruments. *J Endod.* 2009; (35):401-3.
- [26] Gergmans L, Van CLeyngreugel J, Wevers M, Lambrechts P, Mechanical root canal preparation with Niqúel-titânio rotary instruments: rationale, performance and safety. Status report for American. *J Dent.* 2001; (36):288-95.
- [27] Franco V, Fabiani C, Taschieri S, MAlentacca A, Bortolin M, Del Fabbro M. Investigation on the shaping ability of Nickel-Titanium files when used with a reciprocating motion. *J Endod.* 2011; (37):1398-1401.
- [28] Yared G. Canal preparation with only one Reciprocating instrument without prior hand filing: A new concept. 2011. [Acesso em 16 de maio de 2015]. Disponível em: URL: http://www.vdwreciproc.de/images/stories/pdf/GY_Artikel_en_WEB.pdf
- [29] Varela-Patino P, Ibañez-Párraga A, Rivas-Mundiña B, Cantatore G, Otero XL, Martín-Biedma B. Alternating versus continuous rotation: a comparative study of the effect on instrument life. *J Endodontic.* 2010; (36):157-59.
- [30] Gutman JL, Gao Y. Alteration in the inherent metallic and surface properties of nickel-titanium root canal instruments to enhance performance, durability and safety: a focused review. *Int Endod J.* 2012; (45):113-28. [Acesso em 20 de maio de 2015] Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21902705>
- [31] Berutti E, Chiandussi G, Paolino DS *et al.* Canal shaping with WaveOne Primary reciprocating files and ProTaper system: a comparative study. *J Endod.* 2012; (38). Acesso em 17 de abril de 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414838>.
- [32] Castelló-Escrivá R, Alegre-Domingo T, Faus-Matoses V. In Vitro Comparison of Cyclic Fatigue Resistance of ProTaper, WaveOne, and Twisted Files. *J Endod.* 2012; [Acesso em 20 de maio de 2015]. Disponível em: [http://www.jendodon.com/article/S0099-2399\(14\)01050-4/abstract](http://www.jendodon.com/article/S0099-2399(14)01050-4/abstract)
- [33] DE-Deus G, Moreira E JL, Lopes HP, Elias CN. Extended cyclic fatigue life of F2 ProTaper instruments used in reciprocating movement. *Int Endodontic.* 2010; (43):1063-8.
- [34] Gavini G, Caldeira CL, Akisue E, Miranda GT & Kawakami D.A.S. Resistance to flexural fatigue of Reciproc R25 files under continuous rotation and reciprocating movement. *J Endod.* 2012; (38):684-87. [Acesso em 20 de maio de 2015]. Disponível em: <http://www.jendodon.com/>
- [35] Wan J, Rasimick BJ, Musikant BL, Musikant BL, Deutsch AS. A comparison of cyclic fatigue resistance in reciprocating and rotary nickel-titanium instruments. *Aust. Endod J.* 2011; (37):122-7. [Acesso em 20 de maio de 2015]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22117719>
- [36] You SY, Kim HC, Bae KS *et al.* Shaping ability of reciprocating motion in curved root canals: a comparative study with micro-computed tomography. *J Endod.* 2011; (37)9:1296-1300. [Acesso em 20 de maio de 2015]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3568642/>
- [37] Stern S. Changes in centring and shaping ability using three nickel-titanium instrumentation techniques analysed by micro-computed tomography (μ CT). *International Endodontic J.* 2012; (45):514-23. [Acesso em 20 de maio de 2015]. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2591.2011.02004.x/abstract?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+disrupted+on+11th+July+2015+at+10%3A00-16%3A00+BST+%2F+05%3A00-11%3A00+EDT+%2F+17%3A00-23%3A00++SGT++for+essential+maintenance.++Apologies+for+the+inconvenience>
- [38] Burklein S, Schafer E, Apically Extruded Debris with Reciprocating Single-File and Full-sequence Rotary Instrumentation Systems. *JOE.* 2012; (38)6:850-52. [Acesso em 21 de maio de 2015] Disponível em: [http://www.jendodon.com/article/S0099-2399\(12\)00211-7/abstract](http://www.jendodon.com/article/S0099-2399(12)00211-7/abstract)
- [39] Machado MEL, Nabeshima CK, Leonardo MFP, Cardenas JEV, Análise do tempo de trabalho da instrumentação recíproca com lima única: Wave Onee Reciproc. *Rev Assoc Paul Cir Dent.* 2012; (66):120-4.
- [40] Pedulla E, Grande, N. M. Plotino, G, Palermo F, Gambarini, G, Rapisarda E. Cyclic fatigue resistance of two reciprocating nickel-titanium instruments after immersion in sodium hypochlorite. *International Endodontic J.* 2013; (46):155-9. [Acesso em 22 de maio de 2015] Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2591.2012.02100.x/abstract>
- [41] Saber SD, Sadat AESM. Effect of altering the reciprocation range on the fatigue life and the shaping ability of WaveOne nickel-titanium instruments. *J Endod.* 2013; (39):685-8. [Acesso em 22 de maio de 2015]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23611391>.

ALTERNATIVAS NUTRACÊUTICAS E FITOTERÁPICAS COM EFEITOS SIMILARES AOS DERIVADOS ANFETAMÍNICOS, LIBERADOS PARA PRESCRIÇÃO FARMACÊUTICA – UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ALTERNATIVES NUTRACEUTICALS AND PHYTOTHERAPIES WITH SIMILAR EFFECTS TO AMPHETAMINES DERIVATIVES, AUTHORIZED FOR PHARMACEUTICAL PRESCRIPTION – A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

JALHDELENE CARNEIRO TRINDADE MADEIROS^{1*}, KARINA FERNANDES RUIZ², RAFAEL FERREIRA³

1. Farmacêutica-Bioquímica, Pós-Graduada em Citologia Clínica Pela Universidade Guarulhos, Pós-Graduada em Nutrição Ortomolecular e Nutracêutica Clínica pela Faculdade Ingá; 2. Farmacêutica, Mestra pela Unicamp, Coordenadora e Docente do Curso de Pós-Graduação em Nutrição Ortomolecular e Nutracêutica Clínica da Faculdade Ingá; 3. Farmacêutico, Mestre Pela Faculdade de Medicina do ABC, Docente do Curso de Pós-Graduação em Nutrição Ortomolecular e Nutracêutica Clínica da Faculdade Ingá.

*Avenida Francisco Glicério, 2331, Vila Itapura, Campinas, São Paulo, Brasil. CEP: 13023-100 jalhdelene@hotmail.com

Recebido em 09/09/2015. Aceito para publicação em 18/09/2015

RESUMO

A obesidade é um transtorno metabólico de etiologia multifatorial. O manejo farmacológico no tratamento dessa doença deve ser apenas coadjuvante. O trabalho objetiva sumarizar nutracêuticos e fitoterápicos, com efeitos similares aos anorexígenos anfetamínicos (anfepromona, fenproporex e mazindol), passíveis de prescrição farmacêutica. Trata-se de uma revisão bibliográfica, cuja seleção de artigos foi feita, principalmente, nas bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde e Scielo, dentre 8800 títulos com até 10 anos de publicação e, preferencialmente, ensaios clínicos em humanos. Os nutracêuticos e fitoterápicos estudados foram: Capsaicina, Cafeína, *Citrus aurantium*, Green tea, L-teanina, Piridoxal 5-fosfato, *Rhodiola rosea*, Sinetrol, Tirosina e Vitamina C; que direta ou indiretamente incrementam a atividade catecolaminérgica; são precursores ou imprescindíveis para que ocorra a biossíntese das monoaminas; são seguros e com pouca ou nenhuma restrição ao uso. Conclui-se que a prescrição de nutracêuticos e fitoterápicos similares aos derivados anfetamínicos é uma alternativa segura e eficaz, dentro da legalidade exigida, para ser realizada por farmacêuticos no manejo do paciente com sobrepeso e obesidade.

PALAVRAS-CHAVE: Anorexígenos, nutracêuticos, fitoterapia e obesidade.

ABSTRACT

Obesity is a metabolic disturb of multifactorial etiology. The pharmacological management treatment of this disease should only be coadjuvant. The paper aims to summarize nutraceuticals and phytotherapies, with similare effects to anorectics amphetamines (anfepromone, fenproporex and mazindol), passive to pharmaceutical prescription. This is a bibliographic

review, whose selection of articles was realized, mainly, in Pubmed database, Virtual Health Library and Scielo, among 8800 titles up to 10 years of publication and, preferentially, human clinical trials. The nutraceuticals and phytotherapies studied were: Capsaicin, Caffeine, *Citrus aurantium*, Green tea, L-theanine, Pyridoxal 5-phosphate, *Rhodiola rosea*, Sinetrol, Tyrosine, and Vitamin C; that directly or indirectly increment the activity catecholaminergic; are precursors or essential for the occurrence of biosynthesis of monoamines; are safes and with little or no restriction on use. It is concluded that the prescription of nutraceuticals and phytotherapies similar to derivatives amphetamine is a safe and effective alternative, within the required legality, to be used by pharmacists in the management of patients with overweight and obesity.

KEYWORDS: Anorectic, nutraceuticals, phytotherapy and obesity.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade resulta de um desequilíbrio entre a ingestão alimentar e o gasto energético, levando a um acúmulo excessivo de tecido adiposo, que armazena o excesso de energia proveniente dos alimentos e expande-se, secretando substâncias bioativas - as adipocitocinas, que contribuem para o desenvolvimento de doenças metabólicas, relacionadas com a obesidade¹. Essa doença atingiu proporções epidêmicas em todo o mundo, contribuindo com pelo menos 2,8 milhões de mortes a cada ano. Nesse cenário, o continente americano é o que possui maior incidência do problema, com 26% de adultos obesos, enquanto o sudeste asiático, no extremo oposto, apresenta a menor taxa, com apenas 3% de obesos²; sendo 12% a população mundial considerada obe-

sa³. No Brasil, o excesso de peso atingiu cerca de metade de homens e mulheres adultas (50,8%)^{4,5}; 17,5% são obesos (cerca de 18 milhões), que se somados aos indivíduos acima do peso, o resultado chega a 70 milhões de pessoas^{5,6}.

Atualmente, o tratamento da obesidade baseia-se em terapias comportamentais específicas, destinadas a mudar os hábitos alimentares e aumentar o gasto de energia. “O manejo farmacológico é visto como ferramenta adicional para esta terapia básica”, já que o cumprimento da mesma é limitado, e só se justifica quando combinado com dieta e mudança de estilo de vida⁷. Sua recomendação se dá quando o índice de massa corporal (IMC) é superior a 30 kg/m², ou quando existem morbidades associadas ao excesso de peso (IMC acima de 25 kg/m²); quando a dieta, atividade física e mudanças comportamentais são ineficazes, devendo ser mantido apenas quando considerado seguro e eficaz para o doente, pelo menor tempo possível; não sendo recomendado o uso de anorexígenos em tratamentos que ultrapassem 8 a 12 semanas, devido ao seu alto potencial para causar dependência^{7,8}.

O trabalho tem como objetivo geral, sumarizar algumas das principais substâncias nutraceuticas e fitoterápicas, passíveis de prescrição farmacêutica, com efeitos similares aos dos derivados anfetamínicos (anfeparamona, femproporex e mazindol), no tratamento de pacientes sobrepesados e obesos. Especificamente, pretende-se analisar as substâncias, no que diz respeito ao mecanismo de ação, posologia, efeitos adversos e contra-indicações; e ainda contextualizar legalmente a prescrição farmacêutica.

A justificativa para o levantamento desse tema está na necessidade de discutir opções seguras de tratamento farmacológico para pacientes sobrepesados e obesos, já que a obesidade constitui-se em um dos principais problemas de saúde no mundo, de acordo com o relatório “Estatísticas Mundiais de Saúde 2014”, da Organização Mundial de Saúde (OMS), que a inclui junto com sobrepeso na lista de fatores de risco associados com o aumento da mortalidade e da morbidade⁹. Opções, principalmente, ao uso conflitante de anorexígenos anfetamínicos no Brasil, que possam ser utilizadas por farmacêuticos, já que o mesmo adquiriu o direito de prescrever medicamentos isentos de prescrição médica (MIPS), de acordo com a Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013, do Conselho Federal de Farmácia, que lhe conferiu a atribuição clínica de “Prescrever, conforme legislação específica, no âmbito de sua competência profissional”¹⁰.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho baseou-se numa pesquisa bibliográfica. A busca por artigos científicos foi realizada desde setembro de 2014 nas bases de dados: Pubmed, Biblioteca Virtual

em Saúde e Scielo. Os buscadores usados para a mesma foram: obesidade, anorexígenos, amfepramone, capsaicin, cafeína, *Citrus aurantium*, sinefrina, green tea, l-theanine, pyridoxal 5 phosphate, dopamine noradrenaline, *Rhodiola rosea*, sinetrol nutraceutical e vitamin c. Foram disponibilizados 8800 artigos, dos quais foram utilizados 36. A publicação a partir do ano de 2004 foi o primeiro fator de inclusão; foi dada a preferência, quando disponíveis, a artigos baseados em ensaio clínico em seres humanos. Foi feita a leitura dos títulos, para a seleção daqueles com maior relação com o objetivo geral da pesquisa, para posterior leitura destes integralmente. Além desses, foram utilizados artigos da Revista de Ciências Médicas, indexada pela base de dados Lilacs, Cab Abstract and Global Health e Index Psi; da Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, indexada pela Lilacs e Latindex; da Pós em Revista do Centro Universitário Newton Paiva, incluída no sistema QUALIS da CAPES. Foram também utilizados dados relevantes de órgãos governamentais brasileiros: ANVISA, IBGE, e Ministério da Saúde; de associações e instituições não governamentais: ABESO, CFF, CFM e SBEM; e de organizações internacionais: OMS e UNODC.

3. DESENVOLVIMENTO

Obesidade

A obesidade é um transtorno metabólico, mas sobretudo, uma doença causada por muitos fatores, principalmente, por maus hábitos alimentares combinados com estilo de vida sedentário, bem como tem sido relacionada com a presença de mutações e polimorfismos em diferentes genes¹¹. “Menos comumente, a obesidade também pode ser induzida por drogas (por exemplo: glicocorticoides em altas doses, antipsicóticos, antidepressivos, antidiabéticos orais e anti-epilépticos), ou ser secundária a diversas doenças neuroendócrinas, como a Síndrome de Cushing”¹². Estudos associam uma deficiência nutricional relativa (RND) relacionada às monoaminas (serotonina, dopamina, noradrenalina e adrenalina) a diversas doenças, condições e disfunções orgânicas, incluindo a obesidade; e postulam que mais de 80% da população sofre com sintomas decorrentes das mesmas; atribuindo entre outras causas, o uso de anfetaminas na indução da RND, pelo sério potencial neurotóxico com danos em neurônios pós-sinápticos¹³.

A OMS define a obesidade e o sobrepeso como “acúmulo anormal ou excessivo de gordura, que podem prejudicar a saúde”, sendo medida comumente em adultos, através do Índice de Massa Corporal (IMC) – relação entre o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros (Kg/m²); definindo o sobrepeso, a medida igual ou superior a 25; e a obesidade, um índice igual ou superior a 30, como pode ser observado no quadro 1¹⁴.

Quadro 1. Classificação do IMC

Classificação	IMC(Kg/m ²)
Subpeso	<18,5
Intervalo normal	18,5 – 24,9
Sobrepeso	25
Pré-obeso	25,0 – 29,9
Obeso	30
Obeso Classe I	30 – 34,9
Obeso Classe II	35 – 39,9
Obeso Classe III	40

Fonte: ¹⁵

Não bastassem os transtornos decorrentes da própria doença, a obesidade pode acarretar inúmeras comorbidades, além das doenças cardiovasculares, tais como: resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças biliares, apneia do sono, osteoartrites e certos tipos de câncer ¹⁶. Entre as várias comorbidades relacionadas à obesidade, o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus do tipo 2, representam riscos que conduzirão a uma situação economicamente insustentável nos próximos anos, o que justifica a importância do diagnóstico da Síndrome Metabólica ¹⁷. Segundo o Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATPIII), o diagnóstico é feito quando três ou mais dos fatores de risco a seguir estão presentes: a) Circunferência abdominal > 102 cm em homens ou > 88 cm em mulheres; b) Triglicerídeos 150mg/dL; c) Lipoproteína de alta densidade (HDL-c) < 40mg/dL (homens) e < 50 mg/dL (mulheres); d) Pressão arterial 130/85mmHg; e e) Glicemia de jejum 110 mg/dL ¹⁸.

A maior parte das doenças associadas à obesidade está relacionada à ação do tecido adiposo como órgão endócrino, uma vez que os adipócitos sintetizam diversas substâncias como adiponectina, glicocorticóides, TNF α , hormônios sexuais, interleucina-6 e leptina, que atuam no metabolismo e controle de diversos sistemas ¹⁹.

Tratamento farmacológico da obesidade

Anorexígenos anfetamínicos

“Todos os medicamentos anorexígenos de ação central, exceto mazindol, são derivados de - fenetilamina”, bem como os neurotransmissores dopamina, norepinefrina e epinefrina, resultado de alterações químicas na estrutura da anfetamina ⁷.

“Os anorexígenos anfepramona, mazindol e femproporex foram os primeiros fármacos aprovados para o tratamento da obesidade, introduzidos no mercado mundial há cerca de 50 anos”¹⁶. No Brasil, o consumo aumentou em 500% desde 1998, colocando-o como o maior consumidor mundial de anfetaminas com finalidade emagrecedora, segundo o Relatório Anual divulgado pela Junta Internacional de Fiscalização de Entorpecentes (JIFE) em 2006 ^{8,20}, o qual também apontou erros relacionados à venda sem prescrições médicas, pela internet, em farmácias sem devida licença de funcionamento e desvio das substâncias dos locais de fiscalização

16.

No país, o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), em seu relatório para o exercício de 2009, apontou dados relevantes como o fato de ter um pediatra entre os maiores prescritores de mazindol, além da constatação da associação de anfetamínicos com benzodiazepínicos, diuréticos, laxantes, hormônios tireoidianos e até antidepressivos, contrariando a Resolução 1477 do Conselho Federal de Medicina (CFM) ^{20,21}.

A ANVISA decidiu, por meio da Resolução RDC N° 52 de 06 de outubro de 2011, proibir o uso de anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários ²², mas em setembro de 2014 o Congresso Nacional aprovou o Decreto Legislativo 273/2014 invalidando-a; e a ANVISA, através da Resolução RDC N° 50 de 25 de setembro do mesmo ano, normatizou o Decreto, dispondo sobre as medidas de controle de comercialização, prescrição e dispensação daqueles medicamentos; exigindo nova requisição de registro pelas empresas interessadas em comercializá-los, mediante a apresentação de dados, que comprovem a sua eficácia e segurança ^{23,24}.

Anfepramona

A anfepramona ou dietilpropiona é um pró-fármaco da etilpropiona, um agente simpaticomimético de ação indireta, que atua pela liberação de noradrenalina (NA) e dopamina (DA) a partir de vesículas pré-sinápticas no hipotálamo lateral. O aumento da concentração de NA dentro da fenda sináptica, resulta na estimulação de receptores 2-adrenérgicos e uma inibição do apetite ^{25,26,27}.

Enquanto medicamento -fenetilamínico, apresenta efeito termogênico em estudos com animais. Estimula o consumo de oxigênio ⁷.

De acordo com a RDC N° 50, a Dose Diária Recomendada (DDR) não pode ultrapassar 120 mg/dia ²⁴.

Boca seca e insônia foram os efeitos adversos mais comuns observados em estudo, mas não diferentes do grupo placebo, após três meses de tratamento; e menos significativo estatisticamente: constipação, dor de cabeça, tontura, irritabilidade e tremor ²⁸. Aumento da atividade locomotora, euforia, nervosismo, irritabilidade, insônia e hipercinesia são efeitos típicos associados ao seu uso; podendo induzir, ao ser administrado em doses elevadas ou por tempo prolongado, à psicose e esquizofrenia ²⁵. Pode aumentar a pressão arterial e a frequência cardíaca, além de causar palpitação ²⁶. Pode causar ainda arritmia cardíaca, isquemia cerebral, acidente cerebrovascular, hipertensão pulmonar primária, agranulocitose, leucemia, depressão, caquexia e ginecomastia, além de levar à dependência ³⁰.

A anfepramona deve ser contra-indicada em pacientes com hipertensão de moderada a grave, glaucoma,

hipertireoidismo, histórico de abuso de drogas, com hipersensibilidade a aminas simpatomiméticas, naqueles que tenham usado um inibidor de monoamina oxidase nos últimos 14 dias, com anorexia, insônia, estado de agitação, Síndrome de Gilles de La Tourette e doenças relacionadas, e Diabetes mellitus^{28, 29}; e deve ser utilizada com precaução ou evitada por pacientes com doença cardiovascular grave, e ainda, quando for evidenciado transtorno psiquiátrico em qualquer momento³⁰.

Femproporex

Sintetizado a partir de modificações na estrutura química da anfetamina, resultando em um derivado -fenetilamínico²⁹.

Age diretamente nas vesículas pré-sinápticas, aumentando a liberação de neurotransmissores e inibindo a recaptção de dopamina no centro de alimentação, no hipotálamo lateral. Inibe a recaptção de serotonina e pode inibir a enzima monoamina oxidase, resultando em síndrome adrenérgica. Age ainda como agonista direto em receptores de 5-hidroxitriptamina em nível central, causando estimulação cortical e do sistema ativador reticular; e pode manter ou aumentar o transporte de leptina ao cérebro, inibindo a ingestão alimentar²⁹.

De acordo com a RDC N° 50, a Dose Diária Recomendada (DDR) não pode ultrapassar 50 mg/dia²⁴.

Inquietude, nervosismo, irritabilidade, insônia, agressividade, psicose, transtorno obsessivo-compulsivo, ansiedade, pânico, constipação, artralgia, polifagia, disúria, cólica, diaforese, visão borrada, acne, vulvovaginite, tremor distal, herpes, transtorno do sabor, gastrite, equimose, alterações cardiovasculares, hipertensão pulmonar primária, escleroderma, hemorragia subaracnóide são os efeitos adversos já relatados. Além disso, são esperadas: síndrome de abstinência, tolerância e dependência²⁹.

Mazindol

Apresenta molécula diferente, estruturalmente, dos anfetamínicos, não sendo um fármaco fenetilamínico, mas sim um imidazoisoindol²⁹.

O mazindol bloqueia a recaptção de NA e DA pelos neurônios pré-sinápticos, aumentando a sua concentração dentro da fenda sináptica, resultando na estimulação de receptores 2-adrenérgicos e uma inibição do apetite²⁷. Inibe também a recaptção de serotonina e atividade neuronal sensitiva à glicose no hipotálamo lateral, reduzindo a sua absorção²⁹. Estimula o consumo de oxigênio e aumenta a estimulação noradrenérgica na gordura marrom⁷.

De acordo com a RDC N° 50, a Dose Diária Recomendada (DDR) não pode ultrapassar 3,00 mg/dia²⁴.

Podem ocorrer as seguintes reações adversas: xerostomia, insônia, constipação, nervosismo, tontura, cefaléia, arrepios, náuseas, efeitos cardiovasculares como

palpitações, taquicardia e hipertensão arterial; vertigem, fraqueza, boca seca, desconforto gástrico, suor excessivo, dor testicular, impotência sexual, disúria, dificuldade de micção e secreção seminal; depressão e mania; erupções cutâneas e reações acneiformes, além de agitação, psicose, excitabilidade, alucinação e convulsão. Leva à tolerância²⁹.

Seu uso é contraindicado em casos de pacientes com estado de agitação, naqueles que tenham feito uso de inibidores da monoamina-oxidase nos últimos 14 dias, devido ao risco de crises hipertensivas, pacientes com glaucoma, história de abuso de medicamentos, hipersensibilidade ao mazindol e doença cardiovascular sintomática; e com precaução em pacientes com Diabetes mellitus²⁹.

Nutracêuticos e Fitoterápicos

Capsaicina

Um dos cinco capsaicinóides naturais - ativo da pimenta vermelha. Age por estimulação -adrenérgica (aumenta as catecolaminas: adrenalina, noradrenalina e dopamina) e redução do quociente respiratório, que leva a uma mudança de substrato para a oxidação - de hidrato de carbono para gordura. Aumenta a saciedade, reduz o apetite e ingestão alimentar e possui efeito termogênico^{31,32}.

A dose estudada foi de 2,56mg junto com a refeição, três vezes ao dia, totalizando uma dose diária de 7,68mg. Essa dose foi considerada adequada, em relação aos estudos anteriores e ao padrão alimentar caucasiano, diferente dos asiáticos, que toleram de 25 a 200mg/dia³².

Não foram reportados efeitos adversos, sendo a dose bem tolerada, não alterando a pressão arterial; mas o uso a longo prazo pode ser limitado, devido à pungência^{31,32}.

Cafeína

A cafeína é um alcalóide, derivado da xantina, que age aumentando a produção das catecolaminas na circulação (em particular a epinefrina) e antagonizando os receptores A1 e A2 de adenosina - um importante regulador do metabolismo lipídico - levando ao aumento da oxidação de gordura e redução da oxidação de carboidrato; e ainda melhorando a sensibilidade à insulina^{33,34}. Aumenta o gasto energético e a termogênese²⁶.

A dose recomendada é de 3 a 6mg/Kg de peso. Os efeitos adversos estão vinculados à suscetibilidade e a dose, podendo surgir: agitação, trepidez e tremor dos membros superiores, insônia em doses frequentes e sono em doses excessivas, nervosismo, irritabilidade, ansiedade, náuseas, desconforto gastrointestinal, aumento da frequência cardíaca e hipertensão^{33,34}. Pode inclusive levar a uma intoxicação ou morte nos casos mais graves. A frequência do uso pode causar dependência, desenvolver tolerância e ao tentar parar o abuso, desencadear sintomas de abstinência, como a dor de cabeça, sonolên-

cia, irritabilidade, náusea e vômito³⁴.

O uso deve ser feito com cautela em pacientes com gastrite e úlcera, pois ocorre aumento na produção de ácido clorídrico, aumentando a gravidade dos sintomas; com enterite e colite, por aumentar a motilidade gastrointestinal; na dismenorréia, devido ao aumento da rigidez muscular. Bem como o uso é considerado imprudente durante a gravidez, já que a cafeína atravessa a barreira placentária-fetal e pode levar à prematuridade, baixo peso ao nascer ou mesmo levar ao aborto espontâneo. Na amamentação, em excesso, pode causar insônia e irritabilidade nas crianças. Outras contra-indicações estão na infância, por inibir o apetite e em crianças hiperativas, principalmente, por agravar a condição³³.

Citrus aurantium L.

Planta conhecida como laranja amarga, laranjeira-amarga e laranjeira-cavalo; é caracterizada quimicamente pela presença de óleos voláteis, flavonóides (hesperetina e naringina e seus glicosídeos hesperidina e naringina), furanocumarinas e amins, especialmente p-sinefrina – amina adrenérgica semelhante à efedrina, derivada da feniletilamina; além de octopamina e tiramina, alcalóides semelhantes à adrenalina e norepinefrina, com efeitos simpaticomiméticos^{35,36,45}.

A p-sinefrina tem atividades termogênicas e lipolíticas, aumentando o metabolismo energético, devido à estimulação específica em receptores β_3 -adrenérgicos^{35,36}. A hesperidina e a naringina melhoram a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose, evitam o acúmulo de triglicérides, inibem a biossíntese do colesterol, atuam como anti-oxidantes e anti-inflamatórios, além de serem hepatoprotetores e neuroprotetores. A sinergia entre a p-sinefrina, hesperidina e naringina, aumenta a termogênese, por uma melhora na expressão de adiponectina, importante para o metabolismo dos lipídeos e carboidratos e pela ativação de PPAR γ (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama) o principal regulador da diferenciação de adipócitos. A naringina ativa, significativamente, a PPAR α , que regula o metabolismo dos lipídeos³⁶.

O uso de um produto com 50mg de p-sinefrina, 100mg de hesperidina e 600mg de naringina, componentes do *Citrus aurantium*, 2 vezes ao dia, conforme estudo foi o que mostrou melhores resultados na gestão de peso³⁶.

Em geral, não foram relatados efeitos adversos com o uso de *Citrus aurantium*. A maioria dos estudos não mostra alteração na pressão arterial e frequência cardíaca, mas por possuir p-sinefrina, que atua farmacologicamente semelhante à efedrina, os efeitos adversos provocados por esta podem surgir com o uso daquela: taquicardia, arritmia cardíaca, infarto agudo do miocárdio, síncope e isquemia cerebral. Estudo com roedores já demonstrou alterações cardiovasculares^{35,36,37,45}.

Green tea

Produzido a partir da planta *Camelia sinensis*, constituído por compostos polifenólicos – as catequinas, principalmente: epicatequina, epicatequina galato, epigalocatequina e epigalocatequina galato; proantocianidina, ácido gálico, l-teanina e cafeína^{38,39,40}. As catequinas formam complexos com lipídeos e enzimas lipolíticas, interferindo com processos luminiais de emulsificação, hidrólise, solubilização micelar e absorção dos lipídeos no trato digestivo. A epigalocatequina-3-galato melhora a sensibilidade à insulina. Os compostos agem sinergicamente contribuindo para a sua função antioxidante, melhorando características da síndrome metabólica e os riscos subsequentes para o diabetes e suas complicações³⁹. O consumo de chá verde aumenta a saciedade e plenitude, após as refeições, aumenta o gasto de energia e oxidação de gordura, através da inibição da catecol-o-metil-transferase – enzima que degrada a norepinefrina, ou seja, prolonga a ação desta, incrementando a ação simpática na mobilização de gordura, reduzindo seu acúmulo na porção mesentérica e hepática; e suprime a elevação da relação cintura-quadril^{38,39,41}.

Foram bem toleradas doses de 500 a 714mg de polifenóis do chá verde por dia, correspondendo à três xícaras da bebida, não ocasionando qualquer efeito adverso sobre as funções hepática e renal, bem como para os principais sistemas do corpo^{39,41}.

L-teanina

Aminoácido presente, principalmente, em folhas de chá verde (*Camelia sinensis*) e em cogumelos (*Xerocomus badius*), age bloqueando a ligação do ácido l-glutâmico aos receptores de glutamato no cérebro, incrementando as concentrações de dopamina e serotonina cerebrais, com subjacente efeito ansiolítico, além de aumentar a atividade de ondas cerebrais alfa, promovendo um relaxamento e estado de alerta; e um efeito anti-stress, por inibir a excitação do neurônio cortical^{40,42}.

A dose estudada varia de 25 a 400mg por dia, sem relatos de efeitos adversos e contra-indicações. Uma porção de chá verde (250ml) fornece 40 mg de l-teanina^{40,42}.

Piridoxal 5-fosfato (P5P)

O P5P é a forma ativa da vitamina B6 (piridoxina), uma coenzima para mais de 140 enzimas no metabolismo humano. Entre as mais variadas funções, está envolvida no catabolismo e interconversão da maioria dos aminoácidos, cofator requerido para a síntese de dopamina e serotonina; formação de vários ácidos orgânicos, como algumas espécies envolvidas no Ciclo do TCA e gliconeogênese; síntese do heme; metabolismo do carbono; reduz o armazenamento de lipídeos nos adipócitos, atenuando a sinalização de Ca²⁺, que é um regulador do

metabolismo lipídico (aumenta a síntese de ácidos graxos, regula a lipogênese e inibe a lipólise); também é possível que esteja envolvido na redução de marcadores do estresse oxidativo e na melhoria da sensibilidade à insulina^{13,43,44}.

Uma dose de 30mg/dia gera benefícios na gestão do excesso de peso e tratamento de obeso, quando associado a Leucina. Essa dose encontra-se acima da RDA que é de 1,3mg/dia para adultos jovens, sendo a LOAEL de 500mg/dia, NOEL 200mg/dia e a UL de 100mg/dia; sem relatos de efeitos adversos, nem contra-indicações⁴⁴.

Rhodiola rosea

Também conhecida como “raiz de ouro”, composta ativamente por rosavins e salidroside, inibe a ação enzimática da monoamina oxidase em humanos, que regula a degradação de norepinefrina e dopamina⁴⁵.

Na dose de 20mg/Kg, associado ao extrato de *Citrus aurantium* (5,6mg/Kg), reduziu a gordura visceral e níveis de leptina em roedores. Seu uso isolado reduziu a compulsão alimentar relacionada à dieta yo-yo e ao estresse; e os níveis de corticosterona. Com a associação, houve redução da taquicardia induzida pelo *Citrus*, redução dos níveis plasmáticos de norepinefrina, aumento dos níveis de norepinefrina no hipotálamo, que influencia o peso corporal e a ingestão de alimentos; e de dopamina no córtex frontal⁴⁵. Alguns estudos atribuem à *Rhodiola* a capacidade adaptogênica e ergogênica, com melhora de desempenho, redução de fadiga e alívio dos sintomas da depressão. A melhora no desempenho físico e mental foi considerada ainda contraditória e inconclusiva em revisão sistemática⁴⁶.

A dose recomendada varia de 50 a 660mg/cápsula, até no máximo 1500mg/dia⁴⁶.

Os efeitos adversos relatados foram de natureza leve, além de pouco incidentes: dor de cabeça de menor gravidade, insônia e hipersalivação. Não foram reportadas contra-indicações, mas nenhum estudo incluiu populações pediátricas, gestantes e lactantes, sendo recomendado a não utilização pelas mesmas, bem como uma cautela em pacientes usuários de outras substâncias estimulantes, por possível interação aditiva⁴⁶.

Sinetrol

Extraído de frutas cítricas – laranja vermelha (*Citrus sinensis* L. Osbeck), laranja doce (*Citrus aurantium* L. var. *sinensis*), laranja amarga (*Citrus aurantium* L. var. *amara*), grapefruit (paraíso citrus) e guaraná (*Paulinia cupanna*). É uma mistura de polifenóis de flavonóides, tais como antocianinas e flavanonas (principalmente naringina e cianidina, além de outras como naringenina, isonaringin, narirutin, hesperidina); e a “cafeína (presente em 3,6% em SINETROL)”⁴⁷.

Os compostos flavonóides conferem-lhe atividade antioxidante, mas além disso vários estudos demonstra-

ram sua atividade lipolítica através da inibição da cAMP-fosfodiesterase, a exemplo do estudo duplo-cego randomizado utilizando 1,4g/dia de Sinetrol, dividido em 4 cápsulas de 350mg, que resultou em redução do IMC dos participantes, podendo ajudar a reduzir o peso e gordura corporal⁴⁷.

Tirosina (L-Tirosina)

Componente normal de alimentos ricos em proteínas – aminoácido - precursor de dopamina, norepinefrina e epinefrina (figura 1); e hormônio da tireóide. “Em humanos, L-tirosina é metabolizada a tiramina, L-dopa, dopaquinona, e 3-iodo-L-tirosina”^{13,48}.

Existem 1962 alimentos listados pelo Departamento de Agricultura de banco de dados de nutrientes dos Estados Unidos (USDA) que têm mais de 500mg de L-tirosina por porção. Uma refeição a base de proteínas, em média, oferece mais de 1500mg de L-tirosina⁴⁸.

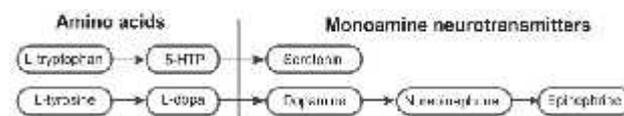


Figura 1. Síntese das monoaminas. Fonte:¹³.

Nos Estados Unidos é usado como suplementação dietética, principalmente para a perda de peso em doses que chegam a 17000mg, divididos em 2, 3 ou 4 vezes ao dia⁴⁹. A dose requerida para controlar um estado de RND relacionada à monoaminas seria de 14000mg/dia, tendo sido requerido até 20000mg/dia em pacientes em tratamento da doença de Parkinson, para reduzir flutuações significativas de dopamina urinária induzidas pela L-dopa. O mesmo estudo que estabeleceu essa dose sugere que o uso de precursores, como a L-tirosina, não deve ser feito de maneira isolada, mas associado a precursores de serotonina, restabelecendo-se o sistema como um todo, para alcançar melhores resultados, garantindo equilíbrio e evitando efeitos colaterais desnecessários ao paciente^{13,50}. Assim, foi conduzido um protocolo de suplementação de L-cisteína 4500mg, L-tirosina 3000mg, 1000mg de vitamina C, L-lisina a 500mg, 5-HTP 300mg, citrato de cálcio 220mg, vitamina B6 75mg, 400ug de folato, e 400ug de selênio¹³. A legislação brasileira não estabelece valores de referência para aminoácidos (IDR, níveis máximos) e a Food and Drug Administration considera a L-tirosina segura^{48,51}; não tendo sido relatados efeitos adversos, nem contra-indicações ao seu uso.

Vitamina C (Ácido ascórbico)

Age como uma coenzima de dopamina- -hidroxilase - a enzima responsável pela biossíntese de noradrenalina, a partir de dopamina; e em última análise conduzindo à formação de adrenalina. Apesar de ser requerido para a síntese das catecolaminas, sua deficiência não induz de maneira intensa à redução da atividade da enzima^{13,52}. Por outro lado, sua deficiência está relacionada à maio-

res índices de IMC, circunferência abdominal e concentrações de leptina. Suplementação de vitamina C reduz a secreção de leptina e a expressão gênica de apelina – uma adipocina relacionada com a resistência à insulina, obesidade e inflamação⁵³.

Um ensaio controlado por placebo duplamente cego entre obesas demonstrou que a suplementação com 3g de ácido ascórbico por dia melhora a perda de peso, durante 6 semanas. Uma possível explicação para este fato é que o ácido ascórbico trata-se de um cofator na biossíntese de carnitina, um metabólito necessário para a oxidação de ácidos gordos. No entanto, estudo considerando a ingestão de vitamina C, proveniente da dieta, em quantidades superiores a 100mg/dia, não demonstrou alteração estatisticamente significativa no peso corporal e na circunferência da cintura⁵⁴.

A legislação brasileira permite que seja usada, com segurança, em medicamentos a dose de até 1.000mg (dose diária para adultos); 25mg/kg peso corporal até o limite de 300 mg para lactentes e para uso pediátrico 25 mg/kg até o limite de 1000 mg⁵⁵.

Prescrição farmacêutica

O CFF, com a Resolução n° 585 de 29 de agosto de 2013, conferiu ao farmacêutico a atribuição clínica de “Prescrever, conforme legislação específica, no âmbito de sua competência profissional” e regulamentou a prescrição farmacêutica com a Resolução n° 586 de 29 de agosto de 2013, segundo a qual “o farmacêutico poderá realizar a prescrição de medicamentos e outros produtos com finalidade terapêutica, cuja dispensação não exija prescrição médica, incluindo medicamentos industrializados e preparações magistrais (alopáticos ou dinamizados), plantas medicinais, drogas vegetais e outras categorias ou relações de medicamentos que venham a ser aprovadas pelo órgão sanitário federal para prescrição do farmacêutico”^{10,56}.

A isenção de prescrição médica para determinados medicamentos é determinada por dois regimentos: a Portaria n° 40/1998 e a RDC n°138/2003. O medicamento deve ter posologia diária máxima abaixo do estabelecido pela primeira; porém, nos casos em que não há limites estabelecidos na mesma, a RDC n° 24/2011, descreve que podem ser aplicados níveis máximos de segurança estabelecidos em outros países, desde que tenham sido regulamentados através de códigos oficiais. O medicamento deve ainda ter indicação prevista pela RDC n°138/2003, devendo ser enquadrado na categoria correta e seguir conforme Art. 1° desta legislação: “Todos os medicamentos cujos grupos terapêuticos e indicações terapêuticas estão descritos no Anexo: Lista de Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas (GITE), respeitadas as restrições textuais e de outras normas legais e regulamentares pertinentes, são de venda sem prescrição médica, a exceção daqueles administrados por via pa-

renteral que são de venda sob prescrição médica”^{51,57}.

4. DISCUSSÃO

A terapia com anorexígenos anfetamínicos não pode ser feita por mais de 12 semanas, devido ao risco de causar dependência, além de inúmeros efeitos adversos – alguns de alta gravidade, como a psicose, aumento da pressão arterial e hipertensão pulmonar, alterações cardiovasculares, depressão e convulsão; além de levar à tolerância e abstinência; sendo-lhe atribuída importantes contra-indicações. A revisão não encontrou na base de dados pesquisada referências de contra-indicações para o femproporex, o que não o isenta das mesmas, por se tratar de um fármaco fenetilamínico. São poucos os estudos dedicados para esse fármaco, um dos fatos que levou a ANVISA a exigir a apresentação de dados, que comprovem a sua eficácia e segurança, bem como da anfepramona e mazindol, para as empresas que pretendem comercializá-los²⁴.

Como alternativa aos anorexígenos anfetamínicos, os nutracêuticos e fitoterápicos estudados incrementam a atividade catecolaminérgica – capsaicina, cafeína, *Citrus aurantium*, green tea, L-teanina, *Rhodiola rósea* e Sine-trol, ou são imprescindíveis para que ocorra a biossíntese das monoaminas, como é o caso da vitamina C e do P5P.

Drogas não aumentam o número total de monoaminas no cérebro, apenas agem melhorando a sua circulação pelo corpo. A única forma de fazê-lo é administrando aminoácidos precursores, que atravessam a barreira sangue-cérebro para sintetizar novas moléculas de monoaminas – como a L-tirosina¹³.

Os estudos não fizeram relatos sobre efeitos adversos e contra-indicações para a grande maioria dos nutracêuticos e fitoterápicos. Vale ressaltar apenas o caso da cafeína, que pode elevar a pressão arterial e a frequência cardíaca, dentre outros eventos, além de potencial risco de dependência, tolerância e abstinência; e o *Citrus aurantium*, por possuir p-sinefrina, que atua farmacologicamente semelhante à efedrina, os efeitos adversos provocados por esta podem surgir com o uso daquela: taquicardia, arritmia cardíaca, infarto agudo do miocárdio, síncope e isquemia cerebral^{33,34,35}.

Os nutracêuticos e fitoterápicos sumarizados atendem aos requisitos de medicamentos isentos de prescrição, conforme a Portaria n° 40/1998 e a RDC n°138/2003, portanto passíveis de prescrição farmacêutica

5. CONCLUSÃO

A prescrição de nutracêuticos e fitoterápicos, com efeitos similares aos derivados anfetamínicos é uma alternativa segura e eficaz, dentro da legalidade exigida, para ser realizada por farmacêuticos no manejo do paciente com sobrepeso e obesidade. Baseando-se no meca-

nismo de ação dos mesmos, os estudos demonstram que, direta ou indiretamente, eles conseguem incrementar o aporte de monoaminas; apresentando pouco ou nenhum efeito adverso importante, nem contra-indicações ao uso. Além de atuarem na gestão do peso, promoverem saciedade, ação lipolítica e termogênese, outros benefícios são alcançados com seu uso, como a proteção antioxidante, ação anti-inflamatória, a melhora da sensibilidade à insulina, tolerância à glicose e melhora dos sintomas da depressão.

REFERÊNCIAS

- [1] Jung, UJ, Choi MM-S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.*, [S.l.]. 2014; 15(4): 6184-223. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4013623/>>. Acesso em 21 out. 2014.
- [2] OMS. Organização Mundial de Saúde. 10 fatos sobre obesidade. Maio 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/features/factfiles/obesity/en/>>. Acesso em 19 set. 2014.
- [3] ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. OMS: Obesidade mata 2,8 milhões por ano. São Paulo, 2012. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/lenoticia/876/oms:+obesidade+meta+28+milhoes+por+ano.shtml>>. Acesso em 17 Set. 2014.
- [4] Brasil. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares (POF) 2008-2009 Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicao_devida/pof/2008_2009_encaa/pof_20082009_encaa.pdf>. Acesso em 17 set. 2014.
- [5] Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância de fatores de riscos e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico 2013. Brasília, 30 de ab. 2014. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/30/Lancamento-Vigitel-28-04-ok.pdf>> Acesso em 17 set. 2014.
- [6] SBEM. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Obesidade. Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <<http://www.endocrino.org.br/obesidade/>>. Acesso em 17 set. 2014.
- [7] Mancini MMC, Halpern A. Pharmacological treatment of obesity. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo. 2006; 50(2). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000200024&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 10 set. 2014.
- [8] Carneiro MFG, Guerra Junior AA, Acúrcio FA. Prescrição, dispensação e regulação do consumo de psicotrópicos anorexígenos em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2008; 24(8). Disponível em: <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008000800005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 12 set. 2014.
- [9] OMS. Organização Mundial de Saúde. World Health Statistics 2012. p. 38, França, 2012. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44844/1/9789241564441_eng.pdf?ua=1&ua=1>. Acesso em 17 set. 2014.
- [10] Conselho Federal de Farmácia. Resolução Nº 585 de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>>. Acesso em 21 out. 2014.
- [11] Mosquera-Heredia MI, De Armas-Daza LM, Ospino-Fernandez LFJ. Estudio de asociación del polimorfismo -866 G/A del gen UCP2 con obesidad en una población de Valledupar. *Rev. Cienc. Salud*, Bogotá. 2014; 12(2). Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732014000200003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 19 set. 2014.
- [12] Delaet D, Schauer D. Obesity in adults. *Clin Evid (Online)*, [S.l.]. 2011; Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217730/>>. Acesso em 17 jan. 2015.
- [13] Hinz M, Stein A, Uncini T. Relative nutritional deficiencies associated with centrally acting monoamines. *Int J Gen Med*. 2012; 5. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3355850/>>. Acesso em 09 abril 2015.
- [14] OMS. Organização Mundial De Saúde. Obesidade. 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/obesity/en/>>. Acesso em 19 set. 2014.
- [15] _____. 10 fatos sobre obesidade. 2014. Disponível em <<http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/en/>>. Acesso em 19 set. 2014.
- [16] Moreira APA, Júnior EBN. Anorexígenos: controle rígido ou proibição de seu uso?. Pós em Revista do Centro Universitário Newton Paiva, [Belo Horizonte], ed. 2012; 5. Disponível em <<http://blog.newtonpaiva.br/pos/wp-content/uploads/2013/04/PDF-E5-S32.pdf>>. Acesso em 12 set 2014.
- [17] Ferreira ALAF, Correa CR, Freire CMM; Moreira PL, Berchieri-Ronchi CB, Reis RAS, Nogueira CR. Síndrome metabólica: atualização de critérios diagnósticos e impacto do estresse oxidativo na patogênese. *Rev Brás. Clin. Méd.* São Paulo. 2011; 9(1):54.
- [18] Fernandes M, Paes C, Nogueira C, Souza G, Aquino L, Borges F, Ramalho A. Perfil de consumo de nutrientes antioxidantes em pacientes com síndrome metabólica. *Rev. Ciênc. Méd., Campinas*. 2007; 16(4-6):211.
- [19] Romero CEM, Zanesco A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Rev. Nutr, Campinas*. 2006; 19(1). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732006000100009&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 05 dez. 2014.
- [20] _____. Resultados 2009 Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados. p. 4, 5, 18, 43 e 47, Brasília, 2010. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/sngpc/relatorio_2009.pdf>. Acesso em 15 jan. 2015.
- [21] Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM Nº 1477 de 11 de julho de 1997. Resolve vedar aos médicos a prescrição simultânea de drogas tipo anfetaminas, com outros fármacos. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/1997/1477_1997.htm>. Acesso em 15 jan. 2015.
- [22] ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 52, 06 de outubro de 2011. Dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfetramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medi-

- camentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/dd91710048acfdab5b2b7e2d0c98834/RDC_52_2011_10_de_outubro_de_2011.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em 17 set. 2014.
- [23] _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa aprova novo regulamento técnico para anorexígenos. Brasília, 24 set. 2014. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu++noticias+anos/2014+noticias/anvisa+aprova+novo+regulamento+tecnico+para+anorexigenos>>. Acesso em 21 out. 2014.
- [24] _____. Resolução RDC N° 50, 25 de setembro de 2014. Dispõe sobre as medidas de controle de comercialização, prescrição e dispensação de medicamentos que contenham as substâncias anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 26 de setembro de 2014. n°186, seção 1, p.66. Disponível em <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=26/09/2014&jornal=1&pagina=66&totalArquivos=240>>. Acesso 16 jan. 2015.
- [25] Carvalho LM, Nascimento PC, Bohrer DC, Correia D, Bairros AV, Pombum VJ, Pombum SG. Voltammetric behavior of amfepramone (diethylpropion) at the hanging mercury drop electrode and its analytical determination in pharmaceutical formulations. *J. Braz. Chem. Soc.* São Paulo. 2007; 18(4). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532007000400018&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 17 jan. 2015.
- [26] Cheung BMY, Cheung TT, Samaranyake NR. Safety of antiobesity drugs. *Ther Adv drug Saf*, [Adelaide]. 2013; 4(4):171-81. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4125319/>>. Acesso em 17 jan. 2015.
- [27] Ioannides-Demos LL, Piccenna LM, John J. Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *Journal of Obesity*, [New York]. 2010; 2011. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3006492/>>. Acesso em 17 jan. 2015.
- [28] Wilbert B, Mohundro BL, Shaw VAA. Appetite suppressants as adjuncts for weight loss. *Am Fam Physician*, [Leawood], 83(7), abril 2011. Disponível em <<http://www.aafp.org/afp/2011/0401/od1.pdf>>. Acesso em 17 jan. 2015.
- [29] ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica sobre eficácia e segurança dos medicamentos inibidores de apetite. Brasília, DF, 2011. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/anorexigenos/pdf/Nota_Tecnica_Anorexigenos.pdf>. Acesso em 03 jan.2015.
- [30] Cercato C, Roinzenblatt VA, Leança CC, Segal A, Filho AP, Lopes MC, Halpern A. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *International Journal of Obesity*, [S.I.]. 2009; 33:857-65. Disponível em <<http://www.nature.com/ijo/journal/v33/n8/full/ijo2009124a.html>>. Acesso em 16 jan. 2015.
- [31] Smeets AJ, Janssens PLHR, Westerterp-Plantenga MS. Addition of capsaicin and exchange of carbohydrate with protein counteract energy intake restriction effects on fullness and energy expenditure. *J. Nutr.* [S.I.], 2013; 143(4). Disponível em: <<http://jn.nutrition.org/content/143/4/442.long>>. Acesso em 03 fev. 2015.
- [32] Janssens PLHR, Hursel Rick, Martens EAP, Westerterp-Plantenga MS. Acute effects of capsaicin on energy expenditure and fat oxidation in negative energy balance. *PLoS One*. [S.I.]. 2013; 8(7). Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23844093>>. Acesso em 03 fev. 2015.
- [33] Ramirez P, Dianna M. Café, Cafeína Vs. Salud Revisión De Los Efectos Del Consumo De Café En La Salud. *Rev Univ. salud.* Pasto. 2010; 12(1). Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-71072010000100017&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 08 fev. 2015.
- [34] Altamari LMJ, Trindade M, Tirapegui J, Cyrino E. Efeito ergogênico da cafeína na performance em exercícios de média e longa duração. *Revista Portuguesa de Ciências do desporto*. [S.I.], 2005; 5(1). Disponível em <<http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/pdf/rpcd/v5n1/v5n1a10.pdf>>. Acesso em 07 fev. 2015.
- [35] ARBO, Marcelo Dutra *et al.* Presence of p-syneprine in teas commercialized in Porto Alegre (RS/Brazil). *Braz. J. Pharm. Sci.*, São Paulo. 2009; 45(2). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502009000200012&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 08 fev. 2015.
- [36] Stohs SJ, Preuss Harry G, Keith Samuel C, Keith PL, Miller H, Kaats GR. Effects of p-syneprine alone and in combination with selected bioflavonoids on resting metabolism, blood pressure, heart rate and self-reported mood changes. *Int J Med Sci*. [S.I.]. 2011; 8(4). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085176/?tool=pubmed>>. Acesso em 08 fev. 2015.
- [37] Akhlaghi M, Shabaniyan G, Rafieian-Kopaei M, Parvin N, Saadat M, Akhlaghi M. *Citrus aurantium* blossom e ansiedade pré-operatória. *Ver Brás Anestesiol*. [S.I.]. 2011; 61(6). Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034709411700794?via=ihub>>. Acesso em 08 fev. 2015.
- [38] Josic J, Olsson AT, Wickeberg J, Lindstedt S, Hlebowicz J. Does green tea affect postprandial glucose, insulin and satiety in healthy subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2010; 9. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3002911/#>>. Acesso em 07 abril 2015.
- [39] Toolsee NA, Aruoma OI, Gunness TK, *et al.* Effectiveness of Green Tea in a Randomized Human Cohort: Relevance to Diabetes and Its Complications. *Biomed Res Int*. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3786468/#>>. Acesso em 07 abril 2015.
- [40] Yoto A, Motoki M, Murao S, Yokogoshi H. Effects of L-theanine or caffeine intake on changes in blood pressure under physical and psychological stresses. *J Physiol Anthropol*. 2012; 31(1):28. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3518171/>>. Acesso em 07 abril 2015.
- [41] Maki KC, Reeves MS, Farmer M, *et al.* Green tea catechin consumption enhances exercise-induced abdominal fat loss in overweight and obese adults. *J Nutr*. 2009; 139(2). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074207>>. Acesso em 08 abril 2015.

- [42] Scheid L, Ellinger S, Altheheld B, *et al.* Kinetics of L-theanine uptake and metabolism in healthy participants are comparable after ingestion of L-theanine via capsules and green tea. *J Nutr.* 2012; 142(12). 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=green+tea+obesity>>. Acesso em 08 abril 2015.
- [43] Gregory Jf3rd, Park Y, Lamers Y, *et al.* Metabolomic analysis reveals extended metabolic consequences of marginal vitamin B-6 deficiency in healthy human subjects. *PLoS One.* 2013; 8(6). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3679127/>>. Acesso em 09 abril 2015.
- [44] Zemel MBB. Effects of a leucine and pyridoxine-containing nutraceutical on fat oxidation, and oxidative and inflammatory stress in overweight and obese subjects. *Nutrients.* 2012; 4(6). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3397351/>>. Acesso em 09 abril 2015.
- [45] Verpeut J, Walters AL, Bello NT. Citrus aurantium and *Rhodiola rosea* in combination reduce visceral white adipose tissue and increase hypothalamic norepinephrine in a rat model of diet-induced obesity. *Nutr Res.* 2013; 33(6). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3808124/>>. Acesso em 13 abril 2015.
- [46] Ishaque S, Shamseer L, Bukutu Cecília VS. *Rhodiola rosea* for physical and mental fatigue: a systematic review. *BMC Complement Altern Med.* 2012; 12:70. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3541197/>>. Acesso 13 abril 2015.
- [47] Dallas C, Gerbi A, Tenca G, Juchaux F, Bernard F-X. Lipolytic effect of a polyphenolic citrus dry extract of red orange, grapefruit, orange (SINETROL) in human body fat adipocytes. Mechanism of action by inhibition of cAMP-phosphodiesterase (PDE). *Phytomedicine.* 2008; 15(10):783-92. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711308001049>>. Acesso em 15 abril 2015.
- [48] Hinz M, Stein A, Cole T, Ryan P. Administration of supplemental L-tyrosine with phenelzine: a clinical literature review. *Clin Pharmacol.* 2014; 6. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4112771/#b1-cpaa-6-107>>. Acesso 18 abril 2015.
- [49] Trachte GJ, Uncini T, Hinz M. Both stimulatory and inhibitory effects of dietary 5-hydroxytryptophan and tyrosine are found on urinary excretion of serotonin and dopamine in a large human population. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009; 5. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2695216/>>. Acesso 18 abril 2015.
- [50] Hinz M, Stein A, Uncini T. Amino acid management of parkinson's disease: a case study. *Int J Gen Med.* 2011; 4. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3068871/>>. Acesso em 16 abril 2015.
- [51] ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulamentação brasileira relacionada ao uso de aminoácidos em alimentos e medicamentos. Brasília, 21 de agosto de 2014. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ba62d580453e5ef39df6dada9df5525b/2-Regulamenta%C3%A7%C3%A3o+de+amino%C3%A1cidos.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em 18 abril 2015.
- [52] Rahman MK, Choudhary MI, Arif M, Morshed MM. Dopamine- β -Hydroxylase Activity and Levels of Its Cofactors and Other Biochemical Parameters in the Serum of Arsenicosis Patients of Bangladesh. *Int J Biomed Sci.* 2014; 10(1). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3976448/>>. Acesso em 22 abril 2015.
- [53] García OP, Ronquillo D, Caamaño M Del C, *et al.* Zinc, vitamin A, and vitamin C status are associated with leptin concentrations and obesity in Mexican women: results from a cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond).* 2012; 9. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3406981/>>. Acesso 22 abril 2015.
- [54] Larsen SC, Ångquist L, Ahluwalia TS, *et al.* Dietary ascorbic acid and subsequent change in body weight and waist circumference: associations may depend on genetic predisposition to obesity - a prospective study of three independent cohorts. *Nutr J.* 2014; 13. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4024624/>>. Acesso em 22 abril 2015.
- [55] ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. PORTARIA Nº 40, DE 13 DE JANEIRO DE 1998. Estabelece normas para Níveis de dosagens diárias de vitaminas e minerais em medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 16 de jan de 1998, nº11, seção 1, pág 11.
- [56] Conselho Federal de Farmácia. Resolução Nº 586 de 29 de agosto de 2013. Ementa: Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/noticias/Resolu%C3%A7%C3%A3o586_13.pdf>. Acesso 22 abril 2015.
- [57] ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 138, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/33%20-%20BRASIL_%20MIN-IST%2089RIO%20DA%20SA%20C3%9ADE%202003%20RDC_138_2003_ANVISA.pdf>. Acesso 22 abril 2015.

USO DE DESPIGMENTANTES NO TRATAMENTO DE HIPERCROMIAS

LIGHTENERS USE IN TREATMENT HYPERCHROMIA

JANAINA NOGUEIRA DOS SANTOS¹, SUZANA ESTER NASCIMENTO OGAVA²

1. Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ; 2. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Maringá. Professora do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ. Coordenadora do curso de Especialização em Manipulação Magistral da Faculdade INGÁ.

⁸Rua Floriano Peixoto, 1307, apto 22, zona sete, CEP: 87030030, Maringá, Paraná, Brasil. magistraluninga@hotmail.com

Recebido em 13/08/2015. Aceito para publicação em 28/08/2015

RESUMO

As discromias são alterações na coloração normal da pele, resultantes de diferenças quantitativas do pigmento melanina, dividindo-se em hipocromias (manchas claras) e hiperchromias (manchas escuras). Dentre as hiperchromias, a mais comum é a formação do melasma, caracterizado por máculas castanhas, contornos irregulares, comum em áreas fotoexpostas como face, pálpebras e membros superiores. Pode acometer ambos os sexos e todas as raças, porém é mais comum em mulheres adultas em idade fértil. Para prescrever o tratamento, os profissionais envolvidos devem utilizar com segurança os compostos que irão ser empregados em preparações de uso tópico. Para combater e reverter estas alterações estéticas são utilizados agentes despigmentantes. Seu tratamento farmacológico é feito basicamente por via tópica com agentes despigmentantes como: ácido kójico, ácido retinóico, hidroquinona, ácido glicólico e ácido azelaico.

PALAVRAS-CHAVE: Tratamento, hiperchromias, despigmentantes.

ABSTRACT

Dyschromias are changes in the normal color of the skin, resulting from quantitative differences of melanin pigment, dividing into hypochromias (light spots) and hyperchromia (dark spots). Among the hyperchromia, the most common is the formation of melasma, characterized by brown stains, irregular outlines common in sun-exposed areas like the face, eyelids and upper limbs. It affects both sexes and all races, but is most common in adult women of childbearing age. To prescribe treatment, the professionals involved should safely use the compounds that will be used in topical preparations. To combat and reverse these cosmetic changes are used depigmenting agents, its pharmacological treatment is basically done topically with depigmenting agents such as kojic acid, retinoic acid, hydroquinone, glycolic acid and azelaic acid.

KEYWORDS: Treatment, hyperchromia, depigmenting.

1. INTRODUÇÃO

A pele é considerada o maior órgão do corpo humano, considerando-se superfície e peso, podendo atingir 16% do peso corporal¹. Ela é constituída por três camadas: epiderme (camada superficial); derme e hipoderme (camada mais profunda). Possui diferentes funções como: proteção contra agentes físicos, químicos e biológicos, termorregulação, excreção, sensibilidade tátil e produção de colicalciferol (vitamina D). Sua aparência depende de vários fatores, entre eles: sexo, idade, clima, emocional, alimentar e estado de saúde do indivíduo².

Discromias são alterações na coloração normal da pele, resultantes de diferenças quantitativas do pigmento melanina, dividindo-se em hipocromias (manchas claras) e hiperchromias (manchas escuras)³.

O desenvolvimento de hiperchromias está relacionado a inúmeros fatores como: exposição à radiação ultravioleta, predisposição genética, gravidez, terapias hormonais, fatores emocionais, entre outros. Porém a exposição à radiação ultravioleta e predisposição genética são os fatores mais importantes e frequentemente associados ao aparecimento do mesmo⁴.

Dentre as hiperchromias, a mais comum é a formação do melasma, um distúrbio adquirido pigmentar comum, caracterizado por máculas castanhas, contornos irregulares, comum em áreas fotoexpostas como face, pálpebras e membros superiores. Podendo acometer ambos os sexos e todas as raças, porém é mais comum em mulheres adultas em idade fértil⁵.

Para combater e reverter estas alterações estéticas são utilizados agentes despigmentantes tópicos e seu controle com o uso de fotoprotetores⁶. Seu tratamento farmacológico é feito basicamente por via tópica com agentes despigmentantes como: ácido kójico, ácido retinóico, hidroquinona, ácido glicólico, ácido azelaico, ácido ascórbicos entre outros⁷.

O presente trabalho teve como objetivo relacionar as substâncias ativas despigmentantes mais utilizadas no

tratamento das hiper Cromias.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado com base em uma revisão de literatura, através do levantamento e consultas em sites científicos como: Scientific Eletronic Librery Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando palavras chaves como: Tratamento, Hiper Cromias, Despigmentantes.

Na busca do material foram levados em consideração os artigos que continham uma abordagem ampla sobre o uso de despigmentantes no tratamento de hiper Cromias.

3. DESENVOLVIMENTO

Exames Pele

A pele é o maior órgão do corpo humano. Funcionalmente age como um envoltório de proteção ao meio externo controlando a perda de fluidos corporais, evitando a penetração de substâncias estranhas e nocivas ao organismo, atuando assim como uma capa protetora e uma barreira impermeável a muitas substâncias³.

A pele se divide em três camadas com funções distintas: epiderme (superficial) mais externa e principal barreira de defesa, derme (intermediária) com tecido vascularizado e hipoderme (mais profunda) constituída de tecido gorduroso^{3,8}.

A camada mais externa da pele, a epiderme, é completamente celular, tipicamente composta de um epitélio escamoso estratificado que contém cinco tipos de células histologicamente distintas. Essas células são organizadas em camadas, que da superfície para a profundidade são: estrato córneo, estrato lúcido (camada clara transicional), estrato granular, estrato espinhoso, e a camada basal⁹.

Melanina

A produção de melanina envolve uma extensa e complexa rede de reações químicas e o processo de formação chama-se melanogênese. O processo é influenciado por fatores genéticos, hormonais e ação dos raios UV, ocorre nos melanócitos que são células dendríticas localizadas na camada basal da epiderme e derme. A função da melanina é proteger as células basais presentes na epiderme dos efeitos nocivos da radiação UV e esta envolvida também na termorregulação e no controle da síntese de vitamina D3. Sua proporção e concentração são diferentes em algumas áreas do corpo¹⁰.

A melanina é constituída por um polímero protéico originado da oxidação da tirosina pela enzima tirosinase para a diidrofenilalanina. A tirosinase, enzima que controla a melanogênese inicialmente é sintetizada na superfície do retículo endoplasmático rugoso e depois transferida para o complexo de Golgi, associada ao lisossomo e dessa forma, ativada pela adição de uma cadeia de açú-

cares antes de ser secretada para dentro de uma vesícula para formar o melanossoma, que são partículas citoplasmáticas pigmentadas que contêm melanina e são produzidas por melanócitos que transferem estas partículas para dentro dos queratinócitos. Dentro dos queratinócitos os melanossomas são degradados e a melanina é removida com o estrato córneo¹¹.

Existem dois tipos de melanina: a eumelanina e a feomelanina. A eumelanina apresenta tonalidades do marrom ao preto e tem maior concentração em indivíduos de pele mais escura com cabelos pretos e castanhos. Já a feomelanina com tonalidades que vão do amarelo ao vermelho, encontra-se em indivíduos loiros ou ruivos¹⁰.

A pigmentação da pele é dividida em dois tipos de cores: cor constitutiva que é geneticamente determinada e cor induzida ou facultativa que é o resultado de exposição solar ou de doenças pigmentantes. As modificações patológicas da cor da pele são chamadas de discromias^{10,11}.

Discromias

A alteração na coloração normal da pele é denominada discromia, formando máculas de tonalidade variada e resultados de diferenças quantitativas de pigmentos melanina. São patologias comuns e dependentes de fatores genéticos e ambientais. Apresentam-se de forma localizada, difusa, regional ou circunscrita no corpo. As discromias pigmentares, locais ou generalizadas, são classificadas de acordo com a distribuição anômala de melanina em: hipocromias, leucomelanodermias e hiper Cromias¹². As hiper Cromias serão objeto de nossa atenção, pois os despigmentantes agirão neste tipo de lesão.

Hiper Cromias

As hiper Cromias surgem devido a fatores exógenos ou endógenos que levam à produção excessiva de melanina dérmica¹³. As afecções hiper Cromias de origem epidérmica apresentam-se como manchas castanhas, que resultam do aumento da atividade e número de melanócitos secretores e também pela elevação do número e do tamanho dos melanossomas. A presença de melanina em melanócitos, ou em macrófagos dérmicos com coloração ardósia, azul ou cinza originam manchas de coloração azul, azul-acinzentado ou cinzento, caracterizando as manifestações hiper Cromias. Esse tom azul também pode ser fornecido à pele por fontes não-melanínicas, ou seja, ocrinose, tatuagens e deposição de outros materiais estranhos na derme^{14,15}.

O surgimento de manchas hiper Cromias na pele pode estar relacionado a diversos fatores como: gravidez, envelhecimento, hormônios sexuais, queimaduras de sol entre outros. A radiação solar parece ser o maior responsável por estas alterações, seguida pelos hormônios. Quando há exposição solar, ocorrem várias reações que

intensificam a transferência de pigmento melânico para o interior dos queratinócitos¹⁶.

Os processos inflamatórios ocorridos no tecido cutâneo geralmente levam a hiperpigmentação, sendo que esta se apresenta com maior frequência em fototipos mais altos e está relacionada com a natureza da inflamação e não com a intensidade da mesma¹⁷.

As hiperchromias mais comuns são as hiperpigmentações pós-inflamatórias, que surgem após doenças inflamatórias como líquen plano ou acne. Existem ainda as hiperpigmentações exógenas, ocorridas pela absorção de pigmento no caso da tatuagem, ou de pós de metais entre outros¹⁸.

Nevo de Ota é uma mancha hipercrômica intensa, que atinge a pele da face unilateralmente, a área da escápula e adjacências. Obtem-se bons resultados no clareamento desta mancha com os tratamentos a laser¹⁹.

Eférides ou sardas apresentam-se geralmente em áreas expostas ao sol, disseminadas, caracterizam-se por pequenas manchas amarronzadas que aumentam à exposição solar. Apresentam-se mais localizadas no rosto, nariz, colo e costas, geralmente em peles claras¹⁸.

Melasmias são manchas acastanhadas, irregulares, presentes geralmente na face, em região frontal, temporal, malar, supralabial e centro facial. A exposição solar é fator desencadeador e agravante do quadro¹⁹.

Muitos pigmentos endógenos e exógenos podem produzir hiperchromias, a identificação do tipo de pigmento é importante para a escolha do tratamento apropriado, porém nem sempre a distinção é simples e, em muitas ocasiões, há associação de mais de um tipo de pigmento²⁰.

O principal fator de prevenção e tratamento das discromias está no uso diário de um fotoprotetor com fator de proteção superior a 30, tendo em sua composição filtros químicos (UVA e UVB) e filtros físicos como o dióxido de titânio e óxido de zinco. Quando as desordens hiperpigmentares estão estabelecidas o tratamento é realizado a base de substâncias despigmentantes¹⁰.

Tratamento

O tratamento das hiperchromias tem como principal objetivo o clareamento das lesões e a prevenção e redução das áreas afetadas, com o menor efeito colateral possível. Estudos clínicos controlados indicam a fotoproteção e o uso de clareadores, como medidas de primeira linha no tratamento de hiperchromias²¹.

Os agentes despigmentantes são produtos destinados a alterar a pigmentação da pele, atuando sobre os melanócitos, sobre a melanogênese em suas diversas etapas e/ou na transferência de melanina para os queratinócitos²².

Os despigmentantes possuem mecanismos de ação que atuam de formas diferentes, estes estão ligados à interferência na produção de melanina ou na transferên-

cia da mesma. Podem atuar inibindo a sua formação, no transporte de grânulos, alterando quimicamente a melanina, inibindo a biossíntese de tirosina e podem destruir alguns melanócitos, além de inibir a formação de melanosomas²³.

Atualmente existe uma grande variedade de agentes despigmentantes no mercado, sendo estes utilizados isoladamente ou associados com outras substâncias ativas²⁴.

Principais despigmentantes de uso tópico Ácido kójico

É um despigmentante obtido através da fermentação do arroz, bastante efetivo e não tóxico, que inibe a ação da tirosinase por atuação quelante dos íons precursores da formação da melanina. Quimicamente pode ser associado ao ácido glicólico, que diminui a capa córnea e amolece o cimento celular, facilitando a penetração do agente despigmentante⁸. A vantagem do ácido kójico está na suavidade de ação sobre a pele uma vez que não causa irritação nem fotossensibilização, possibilitando o seu uso durante o dia. Sua concentração usual e de 1% a 3% em cremes, emulsões, géis e loções. A observação do seu efeito ocorrerá após duas a quatro semanas de uso, podendo demorar mais em peles espessas ou oleosas. Os resultados melhores são notados com uso contínuo por até 06 meses²⁵.

A atividade inibitória da tirosinase, enzima limitante na biossíntese do pigmento melanina, o efeito inibidor da melanogênese e a capacidade de alterar os melanócitos em não-dendríticos, desencadeou o uso do ácido kójico como agente clareador da pele⁷.

Pode ser associado a outros clareadores como o ácido glicólico e outros ativos capazes de prolongar a vida útil do produto evitando a oxidação e retardando tanto a degradação química como a microbiana²⁶.

Hidroquinona

A hidroquinona é o agente clareador mais conhecido e atua na inibição da tirosinase, impedindo esta de realizar a conversão da tirosina em DOPA (diidrofenilalanina) e DOPA em dopaquinona. Outros mecanismos envolvidos são a diminuição da atividade proliferativa dos melanócitos a partir da inibição da síntese de DNA e RNA, a interferência na formação, degradação de melanosomas e a destruição de melanócitos^{27, 28}.

A hidroquinona, por ser hidrossolúvel, é facilmente incorporada a formulações, mas quando estas entram em contato com o ar tornam-se marrons devido à oxidação, necessitando a adição de antioxidantes e ajuste no pH (4-6) para sua estabilização²⁹.

Os efeitos da despigmentação podem ser observados após poucas semanas ou meses e sua eficácia depende da concentração usada, da estabilidade e do veículo incorporado. É efetiva para o tratamento de hiperchromias e a 2% apresentando baixa incidência de efeitos adversos.

Podem ser utilizadas na forma de cremes (5-10%), loção (2%) e solução (3%)^{28,29}.

Por ser irritante deve-se evitar a aplicação em áreas lesionadas próximas aos olhos ou em crianças. Devido a sua toxicidade mutagênica e citotóxica pode causar irritações cutâneas, como queimação e vermelhidão, em altas concentrações o uso contínuo pode levar a ocronose, sendo sua utilização proibida nos Estados Unidos³⁰.

Ácido retinóico

O ácido retinóico também chamado de tretinoína é a forma ácida da vitamina A. Age sobre os melanossomos, acelerando a renovação celular e diminuindo a ação da colagenase. Geralmente é utilizado associado à hidroquinona, por ser isoladamente um agente despigmentante fraco. Sua concentração usual varia de 0,01 a 0,1 %, podendo apresentar efeito teratogênico³⁰.

Ácido glicólico

O ácido glicólico atua esfoliando a pele e melhorando os transtornos de pigmentação. Geralmente utilizado na concentração de 8 a 12%, quando isolado e de 5 a 10% quando associado com outro agente despigmentante³¹.

O ácido glicólico apresenta diversas funções, além da ação clareadora, atua como hidratante, antioxidante, estimula a renovação da camada córnea e a síntese de colágeno. Quando aplicado sobre a pele em concentrações elevadas, provoca a liberação de queratinócitos e a epidermólise. Já aplicado em concentrações baixas reduz a coesão entre os corneócitos e causa evidente descamação da camada córnea³².

Sua atividade está diretamente relacionada ao pH, devendo estar na forma ácida para ser eficaz na esfoliação e renovação celular. A redução do pH provoca a máxima ação de certas enzimas, resultando no aumento da proliferação e diferenciação celular³³.

Ácido azeláico

O ácido azeláico é um ácido graxo saturado de elevado peso molecular, atua inibindo competitivamente a tirosinase. Além do efeito despigmentante, atua como antibacteriano contra o *Staphylococcus epidermidis* e o *Propionibacterium acnes*; como antiinflamatório; reduz o nível de lipídeos da superfície da pele e controla o ciclo de renovação celular dentro do folículo piloso, evitando seu bloqueio por material queratinoso, possuindo também ação anticomedogênica³⁴.

O ácido azeláico tem efeito clareador nas hiperpigmentações residuais em concentrações de 15% a 20%. Quando usado em concentrações elevadas nos cremes e loções, pode ocasionar ardor, queimação, prurido e eritema. Não foram encontrados relatos dos efeitos adversos sistêmicos, podendo ser utilizado topicamente nos meses de maior insolação, na gravidez e lactação, e por

períodos prolongados³⁵.

Ácido ascórbico

O ácido ascórbico possui boa ação despigmentante, mas com estabilidade química reduzida em formulações para uso tópico. Sua ação deve-se a inibição da tirosinase e sua capacidade de reduzir a dopaquinona (DOPA), que também evita a formação da melanina. Apesar da proposta de vários derivados do ácido ascórbico, a preferência tem sido o uso do fosfato de ascorbil magnésio, por sua maior estabilidade. A concentração indicada fica entre 0,5% a 1%³⁶.

4. CONCLUSÃO

Existem inúmeros ativos despigmentantes no mercado. Os ativos demonstrados neste trabalho são muito utilizados na formulação de produtos cosméticos com vários estudos relativos à sua ação despigmentante e reações adversas. Para prescrever o tratamento, os profissionais envolvidos devem utilizar com segurança os compostos que irão ser empregados nas preparações de uso tópico. O conhecimento sobre as características próprias do ativo, assim como o mecanismo de ação da substância na pele será determinante tanto na indicação, como na manipulação correta dos produtos.

REFERÊNCIAS

- [1] Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica. 11º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004.
- [2] Guirro ECO, Guirro RO. Fisioterapia Dermatofuncional: Fundamentos, Recursos, Patologias. 3º ed. São Paulo: Manole. 2004.
- [3] Gonchoroski DD, Correa GM. Tratamento de hiperpigmentação pós-inflamatória com diferentes formulações clareadoras. Rev. Inframa. 2005; 17(3/4).
- [4] Ponzio HAS, Cruz MF. Acuracia do exame sob a lâmpada de Wood na classificação dos cloasmas. An Bras Dermatol. 1993.
- [5] Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. J Am Acad Dermatol. 2006.
- [6] Guevara IL, Pandya AG. Melasma treated with hydroquinone, tretinoin, and a fluorinated steroid. Int. j. dermatol. 2001.
- [7] Bentley, R. From miso, saké and shoyu to cosmetics: a century of science for kojic acid. Nat Prod Rep. 2006; 1046-62.
- [8] Borges FS. Modalidades terapêuticas nas disfunções estéticas. 2. Ed. São Paulo: Phorte. 2010.
- [9] Obagi ZEMD. Restauração e rejuvenescimento da pele – Incluindo classificação básica dos tipos de pele. Rio de Janeiro: Revinter LTda, 2004.
- [10] Harris DC. Análise química quantitativa. 5 ed. Rio de Janeiro. 1999.
- [11] Nicoletti M, Orsine EMA, Duarte ACN, Buono GA. Hiperpigmentações: aspectos gerais e uso de despigmentantes cutâneos. Cosmetics & Toiletries (Edição em Português), São Paulo. 2002; 14(3):46-53.

- [12] Fonseca A, Souza EM. Dermatologia Clínica. São Paulo: Guanabara Koogan. 1986.
- [13] Leite JRAC. Desenvolvimento de Bases Cosméticas. Revista Racine. São Paulo. 2000; 10.
- [14] Fitzpatrick TB, Moshier DB. Pigmentação Cutânea e distúrbios do Metabolismo da Melanina. In: ISSELbacher, Kurt J; Adams RD, Braunwald E, Petersdorf RG, Wilson JD. Medicina Interna. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1983; 1(9):276-84.
- [15] Rescigno G, Rubin J. Discromias. In: VIGLIOGLIA, P. A; RUBIN, J. Cosmiatria II. 2. ed. Buenos Aires: AP Americana, 1991; 203-13.
- [16] Castro AC, Pimentel CL, Dorande I. Tratamento da hiperpigmentação: Uva Ursina Versus Hidroquinona. Revista Cosmetics e Toiletries. São Paulo. 1997; 9(2):39-43.
- [17] Ramos MS, Castro MCR. Fundamentos de dermatologia. 1 ed. Vol. II. São Paulo: Atheneu. 2009.
- [18] Brauninger B. Dermatologia clinica. 2 ed. São Paulo: Manole. 1998.
- [19] Azulay RD, Azulay DR. Dermatologia 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1999.
- [20] Notaberto P. Manejo das hiperpigmentações de maior interesse em angiologia. Revista de Angiologia e Cirurgia Vascular. Rio de Janeiro. 2006; 5.
- [21] Miot L, Silva MG, Miot HÁ, Marques MEA. Fisiopatologia do melasma. An Bras Dermatol. 2009; 84.
- [22] Hermanns JF, Petit L, Piérard-Franchimont C, Paquet P, Piérard GE. Assessment of topical hypopigmenting agents on solar lentigines of Asian women. Dermatology. 2002; 204: 281-6.
- [23] Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 3.ed. São Paulo: Artes Médicas. 2007.
- [24] Bentley R. From miso, saké and shoyu to cosmetics: a century of science for kojic acid. Nat.Prod.Rep. 2006; 1046-62.
- [25] Kede MPV, Cezimbra M, SERRA, Andréa. Guia de beleza e juventude: A arte de se cuidar e elevar a auto-estima. Rio de Janeiro. Editora Senac Rio. 2010.
- [26] Batistuzzo JAO, Itaya M, Eto Y. Formulário médico farmacêutico. 2 ed. São Paulo. 2002.
- [27] Icolett M, Orsine *et al*. Hiperpigmentações Aspectos Gerais e uso de despigmentantes cutâneos, São Paulo. 2002; 14(3):46-53.
- [28] Paixão AP, Dall'igna SH. Farmacoterapia Dermatológica. In: SILVA, Penildo Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002; 1261-7.
- [29] Ribeiro C, Ohara MT. Hiperpigmentação localizada da pele. Revista Racine, São Paulo. 2002; 67:62-6.
- [30] Petit L, Pierard GE. Skin-lightening products revisited. Inter J Cosmetic Sci, 2003; 25:169-81.
- [31] Archipre B. Os glicocitratos: sua utilização em estética. Up to Date, São Paulo. 1996; 2(8):36-7.
- [32] Campos, P.M.B.G.M.; Ricci, G; Semprini, M.; Lopes, R. Histopathological, morphometric, and stereologic studies of dermocosmetic skin formulations containing vitamin A and/or glycolic acid. J. Cosmet. Sci. 1999; 50:159-70.
- [33] CATEC. Câmara Técnica de Cosméticos. Parecer Técnico nº 7 de 28 de setembro de 2001. Utilização de ácidos-hidroxi em produtos cosméticos, 2001
- [34] Fitton A, Goa KL. Azelaic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. Drugs. 1991; 41(5):780- 98.
- [35] Dermage. Disponível em: <http://www.dermage.com.br/dermage/paginas/Estudo-Acido-Fitico.pdf>. Acessado em : 04/06/2015.
- [36] Bosquet FS. Cosmética: Substâncias despigmentantes. Ciências Farmacêuticas. Farmácia Prática. Julho/Agosto. 2002.

EFEITOS DA AROMATERAPIA SOBRE TRANSTORNOS DO HUMOR: REVISÃO DE LITERATURA

EFFECTS OF THE AROMATHERAPY ON HUMOR DISORDERS: LITERATURE REVIEW

LAIZA APARECIDA CORRÊA SPESSATO¹, GISELY CRISTINY LOPES^{2*}

1. Acadêmica do curso de graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Farmacêutica, Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Maringá, Docente do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá.

*Faculdade Ingá, Rodovia PR 317, n. 6114, Maringá, Paraná, Brasil, CEP: 87035-510, prof.giselylopes@uninga.edu.br

Recebido em 23/08/2015. Aceito para publicação em 11/10/2015

RESUMO

Considerando que a Aromaterapia vem ao longo do tempo se consolidando como prática de grande relevância no tratamento de muitas doenças que acometem o homem, decidiu-se produzir um levantamento exploratório bibliográfico, com o intuito de realizar uma análise interpretativa sobre o uso racional de óleos essenciais em distúrbios do humor, buscando aumentar cada vez mais a curiosidade e o conhecimento sobre essa arte e ciência milenar, que se apoia no uso dos óleos essenciais. O estudo aborda especificamente os seguintes óleos essenciais: Gerânio Egito, Lavanda Francesa, Ylang-ylang, que são tradicionalmente utilizados em distúrbios do humor.

PALAVRAS-CHAVE: Óleos essenciais, aromaterapia, medicina alternativa, ansiedade, transtornos do humor.

ABSTRACT

Considering that the Aromatherapy has over time consolidating itself as a practice of great relevance in the treatment of many diseases that affect humans, we decided to produce an exploratory bibliographical survey in order to perform an interpretative analysis of the rational use of essences oils in humor disorders, increasingly looking increase curiosity and knowledge about this ancient art and science, which relies on the use of essential oils. The study specifically addresses the following essential oils: Geranium Egypt, French Lavender, Ylang-ylang, which are traditionally used in humor disorders.

KEYWORDS: Essential oils, aromatherapy, alternative medicine, anxiety, humor disorders.

1. INTRODUÇÃO

Desde o início do desenvolvimento da química e da farmácia, os óleos essenciais são valorizados pelas suas propriedades terapêuticas, mas foi somente por volta dos anos 20 que o químico francês René Maurice Gattefossé, iniciou estudos com óleos essenciais, buscando caracterizar suas propriedades terapêuticas. Seus apontamentos

culminaram com o lançamento do 1º livro sobre o assunto, publicado em 1928, "Aromatherapie: Les huiles essentielles hormones végétales". A partir destes estudos, introduziu-se na terapêutica a palavra "aromaterapia", de etimologia: "aroma" = odor agradável e "therapeia" = tratamento¹.

Os óleos essenciais (OE) constituem um dos mais importantes grupos de matérias primas vegetais para as mais diversas áreas industriais, notadamente as de perfumaria, alimentos e farmacêutica. Constituídos principalmente de monoterpenos, sesquiterpenos, fenilpropanóides, ésteres e outras substâncias de baixo peso molecular, são normalmente usados "in natura", pois as propriedades organolépticas e farmacológicas se devem aos princípios ativos associados e ao sinergismo entre eles. Característica individual, que forma o "bouquet" de cada óleo essencial em particular². Devido a característica particular de volatilidade, os OE são obtidos por processo de arraste do material vegetal com vapor de água, denominado de hidrodestilação. O precursor desta técnica foi o físico árabe Avicena (980 – 1073), com o mérito de extrair óleo de rosas².

Os OE, devido à sua alta qualidade sensorial, figuram como os principais compostos utilizados como flavorizantes na indústria de alimentos e medicamentos. Fragrâncias florais, frutadas, amadeiradas e cítricas destacam-se entre os aromas de grande relevância do ponto de comercial, sendo empregados mundialmente na perfumaria, e atualmente na aromaterapia².

A produção de OE é muito explorada em diversos países. O Brasil tem lugar de destaque na produção de OE, ao lado da Índia, China e Indonésia, que são considerados os 4 grandes produtores mundiais. A posição do Brasil deve-se aos OE de cítricos, que são subprodutos da indústria de sucos. No passado, o país teve destaque como exportador de OE de pau-rosa, sassafrás e menta^{3,4}.

Nos últimos anos, o uso das terapias complementares tem recebido destaque, tanto nos países ocidentais desenvolvidos como nos países pobres e em desenvolvi-

mento⁵, incentivados por políticas públicas que visam novas estratégias para a abordagem das mais diversas patologias. No Brasil, através da Portaria nº 971, que incentiva e regulamenta a adoção de Práticas Integrativas e Complementares nas unidades de atendimento SUS, inúmeros usuários tiveram acesso a aromaterapia. Ciência baseada na prescrição de óleos essenciais como recurso terapêutico, administrados por via dérmica ou olfativa, com o intuito de promover e auxiliar o tratamento de problemas de saúde das mais diversas especialidades médicas⁶.

A aromaterapia foca em alcançar os efeitos terapêuticos dos óleos essenciais integralmente ao organismo, agindo nas emoções e no humor, melhorando consideravelmente o bem-estar e a qualidade de vida do paciente. Quando inaladas, uma porcentagem mínima do óleo essencial (OE) ativa o sistema do olfato pelo bulbo e nervos olfativos, que propiciam uma ligação direta com o Sistema Nervoso Central, levando o estímulo ao Sistema Límbico, responsável pelo controle da memória, emoção, sexualidade, impulsos e reações instintivas⁷.

A Organização Mundial de Saúde, preconiza que as terapias complementares, sejam conduzidas e orientadas por um profissional capacitado, que avalia e acompanha o quadro de cada paciente, analisando-o dentro de uma abrangente visão, levando em consideração os aspectos físicos, mentais e emocionais de cada indivíduo⁸.

Especialistas em aromaterapia defendem, em geral, que os efeitos deste recurso terapêutico resultam de um efeito sinérgico dos óleos essenciais com o corpo humano, o que lhe confere um caráter holístico. Neste contexto, torna-se difícil provar a eficácia da aromaterapia pelas metodologias que habitualmente são utilizadas em prática para a determinação da eficácia dos fármacos de síntese, hemi-síntese ou fármacos constituídos por compostos únicos isolados de extratos naturais. No entanto, as evidências, majoritariamente resultam da observação clínica. Inúmeros relatos de literatura descrevem a atividade benéfica de OE utilizada na aromaterapia, na melhora de quadros de transtornos de humor, da função cognitiva e na diminuição da dor⁹⁻¹¹.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada através de revisão bibliográfica com artigos nacionais e internacionais obtidos das bases de dados BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde), PUBMED (Us National Library of Medicine), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SCIELO (Scientific Electronic Library), com o intuito de realizar uma análise interpretativa sobre o uso racional de óleos essenciais em distúrbios do humor.

3. DISCUSSÃO

Todos os seres humanos apresentam medo e ansie-

dade. O medo é uma resposta comportamental, fisiológica e emocional a uma ameaça externa conhecida (por exemplo, um intruso, um carro em alta velocidade, entre outros). A ansiedade é um estado emocional desagradável, suas causas são menos claras. A ansiedade é acompanhada por alterações fisiológicas e comportamentos similares aqueles causados pelo medo. Passam a ser reconhecidos como patológicos quando são exagerados, desproporcionais em relação ao estímulo e interferem com a qualidade de vida, conforto emocional e/ou desempenho diário do indivíduo¹².

As primeiras descrições a respeito surgiram na Grécia antiga com registros superficiais de experiências subjetivas associadas a sintomas corporais. Nessa época, duas figuras mitológicas representavam a ansiedade e o medo, os deuses Pan e Phobos. Foi na Antiguidade e na Idade Média que Hipócrates valorizou a ansiedade enquanto patologia, no âmbito da medicina. Nos séculos XIX e XX, filósofos, como Sartre, Kirkegaard e Heidegger, abordaram as dimensões antropológicas da ansiedade¹³.

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é caracterizado por sintomas ansiosos persistentes que afetam uma extensa variedade de comportamentos do paciente nas mais diversas situações. Essas manifestações podem variar ao longo da vida e incluem: sintomas de tensão motora, como tremores, incapacidade para relaxar, fadiga e cefaleia; sintomas de hiperatividade autonômica como palpitações, sudorese, tonturas, ondas de frio ou calor, falta de ar e urgência miccional; e sintomas de hipervigilância, como insônia, irritabilidade e dificuldade de concentração. Além dos sintomas somáticos, que caracteriza através da presença de um humor ansioso com preocupação constante na forma de expectativa apreensiva sobre possíveis consequências catastróficas de situações comuns ligadas ao trabalho, estudo ou vida familiar¹².

Segundo Carvalho¹⁴, alunos de graduação sofrem de estresse e ansiedade. Estudos recentes relatam, que ao longo da vida universitária esses níveis tendem a aumentar e podem ser encontrados tanto em estudantes quanto em profissionais, principalmente da área da saúde. Esses níveis elevados de estresse e ansiedade podem ser um fator negativo para a qualidade de vida, e um obstáculo para o desempenho durante e, após a graduação, uma vez que o estresse do profissional influi no bem-estar físico dos pacientes^{14,15}. De acordo com Castillo e colaboradores¹⁶, os transtornos de ansiedade estão entre os problemas psiquiátricos mais frequentes na população em geral, com prevalências de 12,5% ao longo da vida, 7,6% no ano e 6% ao mês.

Aromaterapia x óleos essenciais x transtornos do humor

Pelargonium graveolens L'Hér. ex Aiton (Figura 1),

conhecido popularmente como Gerânio Egito, é uma planta medicinal aromática, nativa do Egito. Sua importância reside principalmente no valor aromático do óleo essencial armazenado em células do caule, folhas e flores¹⁷. É usado desde a antiguidade para tratamento de feridas. Espiritualmente, acredita-se que é capaz de afastar espíritos malignos¹⁷. Sua constituição química aponta até o momento, a presença de geraniol, citronelol e linalol. Moléculas essas, de amplo emprego nas indústrias de perfumaria, cosméticos, alimentícia e de aromáticos. O óleo essencial é utilizado na medicina popular no tratamento de: dores nevralgias, estresse, ansiedade, tensão pré-menstrual e sintomas de menopausa^{18, 19}.

Relatos de literatura apontam que o óleo essencial de Gerânio, é indicado para tratar ansiedade, agitação, debilidade, fadiga nervosa e mental, raiva, medo, desequilíbrio nervoso, mudança de humor causada por alteração hormonal^{20,21}.

A produção mundial de óleo essencial de gerânio é de aproximadamente 600 toneladas (t)/mês, e o mercado mundial vem sendo suprido pela China, Marrocos, Egito, Ilha Reunião e África do Sul²².



Figura 1. Flores de *Pelargonium graveolens* L'Hér. ex Aiton, de onde se obtém o óleo essencial de Gerânio Egito (Foto: Ferquima).

Lavandula officinalis Chaix (Figura 2), popularmente conhecida como lavanda, lavanda de jardim e/ou alfazema, pertence à família Lamiaceae. Nativa da região Mediterrânea, Sul da Europa, Norte da África e parte da Ásia Menor. Atualmente dispersa por toda a Europa, América do Norte e nas regiões de altitude da América Central e do Sul e também Oceania²³.

A lavanda é uma das plantas de mais utilizadas popularmente desde a antiguidade. Os gregos, romanos e árabes, a utilizavam como anti-séptica. Muito utilizada como erva aromática, foi plantada em diversos locais públicos na Europa antiga, a partir do século XII. O herborista inglês, William Turner (século XVI), recomendava seu uso para lavar a cabeça de pessoas com distúrbios psiquiátricos. Em 1640, o médico inglês John Parkinson, considerou a lavanda como “muito boa para dores de cabeça e para o cérebro”. Em 1746, foi incluída

pela primeira vez na farmacopeia londrina²⁴.

O OE, obtido por destilação a vapor das flores, possui aroma doce, floral, penetrante, de cor amarelo claro transparente, sendo constituído quimicamente por: acetato de linalila, linalol, α e β -cariofileno, limoneno, cineol e geraniol²⁵.

O linalol, componentes químico majoritário do óleo de lavanda, mostrou ação analgésica e anti-inflamatória em diferentes modelos animais²⁶, além de propriedades ansiolíticas *in vitro*²⁷.

Relatos de literatura indicam o OE de lavanda como calmante do SNC, sedativo, relaxante e anti-stress, quando inalado²⁸. As propriedades sedativas são devidas principalmente aos constituintes acetato de linalila e linalol²⁷. Segundo Shen et al²⁹ em estudo pré-clínico realizado com ratos Wistar. O óleo essencial de lavanda, quando inalado, apresentou estimulação da glândula adrenal, aumentando o consumo de energia corporal e lipólise em ratos no modelo estudado²⁸.



Figura 2. Flores de *Lavandula officinalis* Chaix, popularmente conhecida como lavanda (Foto: Ferquima).

Cananga odorata (Lam.) Hook. f. & Thomson tem origem asiática. É conhecida tradicionalmente pelos nomes de “Flor das Flores”, “Flor das Pétalas Douradas”, “Rainha das Flores”, “Árvore do Perfume” ou ylang ylang. Seu óleo essencial é usado em perfumaria, aromaterapia, indústria farmacêutica, de cosméticos e de alimentos³⁰.

Atualmente, a espécie foi aclimatada a outras regiões, podendo ser encontrada, em países com climas tropicais úmidos, como: Filipinas, Malásia, Indonésia, São Tomé

e Príncipe, Ilhas Comores e Madagascar. A composição do óleo essencial, obtido a partir das flores da espécie, apresenta uma mistura constituída por: benzoato de metila, geraniol, eugenol, linalol, acetato de benzila, pineno, cariofileno, entre outros^{31,32}.

O OE de ylang ylang é amplamente utilizado na aromaterapia por suas propriedades sedativas e calmantes³¹⁻³⁴. Recentemente, estudo publicado por Ferreira³⁵, evidenciou acentuada atividade antidepressiva quando administrado por via inalatória em camundongos, no Teste da Suspensão pela Cauda.

Segundo Gnatta³⁶, as moléculas constituintes do OE seguem simultaneamente por duas vias: os pulmões e o cérebro, desencadeando um efeito físico imediato sobre os pulmões, e desses para a corrente sanguínea, que os transporta para todo o corpo. Além disso, a delgada mucosa do topo do nariz contém pequenos receptores, os cílios. São a partir destas estruturas, que mensagens são enviadas ao cérebro, especificamente para o sistema límbico, o que explicaria o efeito deste OE sob a memória, sentimentos e respostas emocionais.



Figura 3. Flores de *Cananga odorata* (ylang ylang), ricas em óleo essencial, constituído por benzoato de metila, geraniol, eugenol, linalol, acetato de benzila, pineno, cariofileno, entre outros (Foto: Ferquima).

A utilização de terapias complementares tem ganhado cada dia mais adeptos, principalmente pelo baixo custo, menos efeitos colaterais e acessibilidade. Segundo a Associação Brasileira de Medicina Complementar, a Aromaterapia é um tratamento curativo que utiliza o olfato e as propriedades dos óleos essenciais. A prática aromaterápica utiliza as propriedades curativas dos óleos essenciais, cujas fontes naturais vegetais foram cultivadas, colhidas e processadas de forma a preservar determinados compostos químicos funcionais, para fins terapêuticos, explorando suas qualidades através da diluição em bases carreadoras adequadas³⁷.

Na aromaterapia é muito comum a combinação de óleos essenciais com propriedades semelhantes ou complementares. A sinergia entre as essências, que é a interação de dois ou mais componentes de qualquer tipo que, atuando juntos, produzem um resultado maior que indi-

vidualmente², tem a função harmonizar e equilibrar as tensões (físico, emocional e mental), conferir serenidade e maior lucidez para poder encontrar as melhores soluções aos desafios da vida. Durante o dia trata a ansiedade e à noite trata a insônia, ou melhor, a qualidade do sono³⁸.

De acordo com Guyton & Hall (2006)³⁹, a percepção dos aromas é difundida através do olfato, conectando o indivíduo no centro emocional do cérebro. As moléculas aromáticas flutuam até a câmara olfatória situada na parte mais alta do nariz, atrás da região entre as duas sobrancelhas entram em contato com os receptores presentes no epitélio olfatório, que conduzem as informações olfativas ao cérebro, para o sistema límbico (tálamo, hipotálamo), onde estão os sentimentos, as memórias, as emoções e as reações aprendidas e arquivadas. A região do hipotálamo que passam para hipófise anterior através do sistema portal hipofisário, e em seguida induz a pituitária a segregar o conjunto de hormônios que governam e controlam todas as outras glândulas endócrinas do corpo.

A análise interpretativa dos relatos de literatura, aqui expostos, levamos a intuir, que o uso terapêutico dos óleos essenciais é conhecido desde a Antiguidade, e que a aromaterapia vem ganhando destaque nos tratamentos de transtornos do humor, transtorno que acomete milhões de pessoas no mundo atualmente.

Estudos recentes, que investigaram o uso de recursos naturais com ações descritas sobre o sistema nervoso central, indicam que diversas plantas psicoativas exercem importantes efeitos sobre a consciência, as emoções e a cognição⁴⁰ e que entre os compostos relacionados com esta ação, está o linalol (com atividade anticonvulsivante, ansiolítica e antinociceptiva). Assim, a abordagem da aromaterápica, que usa os óleos essenciais de Lavanda francesa, Gerânio Egito e de ylang ylang, cujo “bouquet floral” é composto pela substância linalol, apresentam significativa efetividade sobre transtornos do humor, como sugere os relatos clínicos aqui descritos. Possivelmente essa substância aumenta a atividade simpática dos indivíduos que sofrem algum transtorno de humor, lhe reestabelecendo bem-estar, confiança, melhorando a autoestima, aumentando o vigor físico e mental e aliviando os estados de ansiedade.

Além disso, os benefícios do uso da aromaterapia como abordagem terapêutica para o tratamento da ansiedade, quando comparada aos fármacos sintéticos comumente utilizados no tratamento de transtorno de humor, são bastante significativos, no que tange a menor incidência de efeitos colaterais, tais como: sonolência e sedação, e ainda por não ocasionar dependência física, podendo ocorrer a suspensão do tratamento com maior facilidade sem ocasionar síndromes de retirada.

Neste contexto, é importante ressaltar que essa prática terapêutica, deve ser realizada por profissionais habi-

litados, que irão conduzir uma boa anamnese e que possuem expertise sobre o assunto, para que não venha resultar em falhas ou complicações dos quadros dos pacientes pois se trata de uma terapia individual no qual o profissional irá determinar o óleo essencial da espécie mais adequada para o caso ou ainda um conjunto de óleos essenciais, que serão utilizados em sinergismo, para o adequado tratamento do paciente, individualizando a faixa de concentração da substância ativa escolhida.

4. CONCLUSÃO

Após serem analisados todos os dados aqui relatados, foi possível constatar que a aromaterapia apresenta benefícios significativos no tratamento de transtornos do humor, principalmente relacionados a autocuidado. Além disso, desde a publicação da Portaria nº 971, que incentiva e regulamenta a adoção de práticas integrativas e complementares nas unidades básicas de atendimento do SUS, a aromaterapia tornou-se uma opção ao tratamento clínico da ansiedade.

No entanto, o tratamento através da aromaterapia é considerado uma terapia alternativa, não reconhecida como especialidade médica, e ainda muito recente no Brasil. Portanto, sugere-se que novos estudos sejam conduzidos para ampliar a discussão sobre este tema.

REFERÊNCIAS

- [1]. Bensouilah J. The history and development of modern-British aromatherapy. *International Journal of Aromatherapy*. 2005; 15(3):134-40.
- [2]. Ali BNA, Al-Wabel, *et al.* Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2015; 5(8):601-11.
- [3]. Craveiro AA, Machado MIL. De aromas, insetos e plantas. *Ciência Hoje*. 1986; 4(23):54-63.
- [4]. Craveiro AA, Queiroz DC. Óleos essenciais e química fina. *Química Nova*. 1992;16(3):224-8.
- [5]. Basso L. Aromatherapy and scientific research: the current status of aromatherapy in relation to scientific research methodology. *International Journal of Aromatherapy*. 2004; 14(4):175-8.
- [6]. Spadacio C, Barros NF. Uso de medicinas alternativas e complementares por pacientes com câncer: revisão sistemática. *Rev. Saúde Pública*. 2008; 42(1):158-64.
- [7]. Gnatta JR, Zotelli MFM, *et al.* O uso da aromaterapia na melhora da autoestima. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2011; 45:1113-20.
- [8]. Lee MS, Choi J, *et al.* Aromatherapy for health care: An overview of systematic reviews. *Maturitas* 2012; 71(3):257-60.
- [9]. Rho KH, *et al.* Effects of aromatherapy massage on anxiety and self-esteem in Korean elderly women: a pilot study. *Int J Neurosci*. 2006; 116(12):1447-55.
- [10]. Van der Watt G, *et al.* Complementary and alternative medicine in the treatment of anxiety and depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2008; 21(1):37-42.
- [11]. Keshavarz Afshar MZ, Behboodi M, *et al.* Lavender fragrance essential oil and the quality of sleep in postpartum women. *Iran Red Crescent Med J*. 2015; 17(4).
- [12]. Allgulander C. O que nossos pacientes querem e necessitam saber sobre transtorno de ansiedade generalizada? *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2007; 29:172-6.
- [13]. Lantyer AdS, Viana MdB, *et al.* Biofeedback no tratamento de transtornos relacionados ao estresse e à ansiedade: uma revisão crítica. *Psico-USF*. 2013; 18:131-40.
- [14]. Carvalho Rd, Farah OGD, *et al.* Níveis de ansiedade de alunos de graduação em enfermagem frente à primeira instrumentação cirúrgica. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2004; 12:918-23.
- [15]. Vasconcelos TCd, Dias BRT, *et al.* Prevalência de Sintomas de Ansiedade e Depressão em Estudantes de Medicina. *Revista Brasileira de Educação Médica*. 2015; 39:135-42.
- [16]. Castillo ARG, Recondo R, *et al.* Transtornos de ansiedade. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2010; 22:20-3.
- [17]. Arrigoni-Blank MF, Almeida AS, *et al.* Micropropagação e aclimatização de gerânio (*Pelargonium graveolens* L.). *Revista Brasileira de Plantas Medicináveis*. 2011; 13:271-5.
- [18]. Peterson A S, Machmudah, *et al.* Extraction of essential oil from geranium (*Pelargonium graveolens*) with supercritical carbon dioxide. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*. 2006; 81(2):167-72.
- [19]. Alonso JR. Tratado de fitomedicina – Bases clínicas e farmacológicas. Editora Isis: Buenos Aires – Argentina. 1998.
- [20]. Boukhris M, Hadrach F, *et al.* Chemical composition, biological activities and DNA damage protective effect of *Pelargonium graveolens* L'Hér. essential oils at different phenological stages. *Industrial Crops and Products*. 2015; 74:600-6.
- [21]. Domingos Tda S, Braga EM. Massage with aromatherapy: effectiveness on anxiety of users with personality disorders in psychiatric hospitalization. *Rev Esc Enferm USP*. 2015; 49(3):450-6.
- [22]. Ram M, Ram D, *et al.* Influence of an organic mulching on fertilizer nitrogen use efficiency and herb and essential oil yields in geranium (*Pelargonium graveolens*). *Bioresource Technology*. 2003; 87(3):273-8.
- [23]. Veal L. Complementary therapy and infertility: an Icelandic perspective. *Complementary Therapies in Nursing and Midwifery*. 1998; 4(1): 3-6.
- [24]. Stevensen CJ. Aromatherapy in dermatology. *Clinics in Dermatology*. 1998; 16(6):689-94.
- [25]. Mori M, Ikeda N, *et al.* Quality evaluation of essential oils. *Yakugaku Zasshi*. 2002; 122(3):253-61.
- [26]. Peana AT, Marzocco S, *et al.* (-)-Linalool inhibits in vitro NO formation: Probable involvement in the antinociceptive activity of this monoterpene compound. *Life Sciences*. 2006; 78(7):719-23.
- [27]. Cline M, Taylor JE, *et al.* Investigation of the anxiolytic effects of linalool, a lavender extract, in the male Sprague-Dawley rat. *Aana J*. 2008; 76(1):47-52.
- [28]. Buchbauer G, Jirovetz L, *et al.* Aromatherapy: evidence for sedative effects of the essential oil of lavender after inhalation. *Z Naturforsch C*. 1991; 46(11-12):1067-72.
- [29]. Shen J, Nijima A, *et al.* Olfactory stimulation with scent of lavender oil affects autonomic nerves, lipolysis and appetite in rats. *Neuroscience Letters*. 1992; 383(1-2):188-93.

- [30]. Tan LT, Lee LH, *et al.* Traditional Uses, Phytochemistry, and Bioactivities of *Cananga odorata* (Ylang-Ylang). *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015; 896314(10):30.
- [31]. Faucon M. Principios de aromaterapia científica y aplicaciones prácticas en podología. EMC – Podología. 2014; 16(1):1-8.
- [32]. Jin J, Kim MJ, *et al.* The floral transcriptome of ylang ylang (*Cananga odorata* var. *fruticosa*) uncovers biosynthetic pathways for volatile organic compounds and a multifunctional and novel sesquiterpene synthase. *J Exp Bot.* 2015; 66(13):3959-75.
- [33]. Lamassiaude-Peyramaure S. Stress et anxiété. *Actualités Pharmaceutiques.* 2008; 47(479):25-27.
- [34]. Hongratanaworakit, T. and G. Buchbauer. Relaxing effect of ylang ylang oil on humans after transdermal absorption. *Phytother Res.* 2006; 20(9):758-763.
- [35]. Ferreira FG. Avaliação das atividades ansiolítica e antidepressiva dos óleos essenciais de *Mentha piperita* L. e *Cananga Odorata* (Lam.) Hook. f. & Thomson em camundongos, por via inalatória. 2010. Tese (Mestrado) – Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu. 2010.
- [36]. Gnatta JR, Piason PP, *et al.* Aromatherapy with ylang ylang for anxiety and self-esteem: a pilot study. *Revista da Escola de Enfermagem da USP.* 2014; 48:492-99.
- [37]. Domingos TdS, Braga EM. Massage with aromatherapy: effectiveness on anxiety of users with personality disorders in psychiatric hospitalization. *Revista da Escola de Enfermagem da USP.* 2015; 49:450-6.
- [38]. Domingos TdS, Braga EM. Significado da massagem com aromaterapia em saúde mental." *Acta Paulista de Enfermagem.* 2014; 27:579-84.
- [39]. Guyton AC; Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica.* 11ª ed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2006.
- [40]. Thompson S. Spiritual practice and essential oil therapy: exploring the history and individual preferences among specific plant sources. *International Journal of Aromatherapy.* 2003; 13(2-3):108-13.