



# **Ciência, Pesquisa e Consciência** Revista de Medicina

ISSN 1984-6177

**Volume 11 Número 1 p. 01-92 janeiro/dezembro 2019**

Publicação com periodicidade anual, editada pelo Curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino, Catanduva-SP, tem por objetivo proporcionar à comunidade científica a publicação de artigos relacionados à área de saúde.

## **FUNDAÇÃO PADRE ALBINO**

### **Conselho de Administração**

**Presidente:** Antonio Hércules

### **Diretoria Administrativa**

**Presidente:** José Carlos Rodrigues Amarante

## **CENTRO UNIVERSITÁRIO PADRE ALBINO**

**Reitor:** Nelson Jimenes

### **Pró-Reitora Acadêmica e Pró-Reitora de Graduação**

Maria Cláudia Parro

### **Gestora Administrativa e Financeira**

Cristiane Valéria da Silva Procópio de Oliveira

## **CURSO DE MEDICINA**

**Coordenador:** Jorge Luis dos Santos Valiatti

## **EDITORA-CHEFE**

Ana Paula Girol

## **CONSELHO EDITORIAL**

Andreia de Haro Moreno

Giovana Aparecida Gonçalves Vidotti

Jorge Luis dos Santos Valiatti

Lucas Ribeiro Azevedo

Manzélío Cavazzana Junior

Marino Cattalini

Nilce Barril

Terezinha Soares Biscegli

## CONSELHO CIENTÍFICO

**Adriana Paula Sanchez Schiaveto** - Pós-Doutorado em Fisiologia. Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP). Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata (FACISB) e Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.

**Carla Patrícia Carlos** – Pós-Doutorado em Fisiologia Renal, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). Doutorado em Ciências Biológicas, UNESP, Instituto de Biociências de Botucatu. Faculdade CERES (FACERES) de São José do Rio Preto-SP.

**Cristiane Dams Gil** - Doutorado em Ciências, Morfologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

**Luciana Bernardo Miotto** – Doutora em Sociologia, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Socióloga, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Centro Universitário.

**Maria de Lourdes Gomes Pereira** - Pós-Doutorado em Materiais Biomédicos e Bioquímicos. Universidade de Aveiro (UA), Portugal.

**Maurício Ferraz de Arruda** – Doutorado em Biociências e Biotecnologia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Instituto Municipal de Ensino Superior de Catanduva (IMES).

**Susilene Maria Tonelli Nardi** – Doutorado em Ciências da Saúde Epidemiologia. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-SP. Instituto Adolfo Lutz, São José do Rio Preto-SP.

**Thais Santana Gastardelo Bizotto** - Doutorado em Biologia Estrutural e funcional, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Faculdade de CERES (FACERES), São José do Rio Preto-SP.

## EDITORAÇÃO DE REVISTAS

**Marisa Centurion Stuchi** - Analista Técnico

C569      Ciência, Pesquisa e Consciência Revista de Medicina / Centro Universitário Padre Albino, Curso de Medicina. - - Vol. 11, n. 1 (jan./dez.2019) - . - Catanduva : Centro Universitário Padre Albino, Curso de Medicina, 2009-  
v. : il. ; 27 cm

    Anual.  
    ISSN 1984-6177

    1. Medicina - periódico. I. Centro Universitário Padre Albino. Curso de Medicina.

CDD 610

- Os artigos publicados na **Ciência, Pesquisa e Consciência - Revista de Medicina** são de inteira responsabilidade dos autores.
- É permitida a reprodução parcial desde que citada a fonte.
- Início de circulação: janeiro de 2009 / Circulation start: January 2009
- Data de impressão: dezembro de 2019 / Printing date: December 2019



## Editorial

Ana Paula Girol

## ARTIGOS ORIGINAIS

### **06 ANÁLISE FITOQUÍMICA, AVALIAÇÃO DE CITOTOXICIDADE HEMOLÍTICA E DETERMINAÇÃO DE POLIFENÓIS TOTAIS E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE NO DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO DE FORMULAÇÃO DERMATOLÓGICA CONTENDO EXTRATO DE *Garcinia brasiliensis***

PHYTOCHEMICAL ANALYSIS, EVALUATION OF HEMOLYTIC CYTOTOXICITY AND DETERMINATION OF TOTAL POLYPHENOLS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY IN THE PHARMACOTECHNICAL DEVELOPMENT OF DERMATOLOGICAL FORMULATION CONTAINING *Garcinia brasiliensis* EXTRACT

Victor Hugo Galbetti, Bruno Pepe, Raphael Valente de Andrade, Andréia de Haro Moreno

### **13 DIARREIA AGUDA NA INFÂNCIA: OCORRÊNCIA EM ANTALYA, TURQUIA**

ACUTE DIARRHEA IN CHILDHOOD: OCCURRENCE IN ANTALYA, TURKEY

Luisa Paganelli Jimenes, Ana Laura Ferrandi Vilas Bôas Bertocco, Larissa Alessandra Bourdeth Pereira, Manziélio Cavazzana Junior, Dilara Ögünç

### **18 EFEITO INIBITÓRIO DO EXTRATO DE *Croton urucurana* (BAILL) SOBRE BACTÉRIAS DE INTERESSE CLÍNICO**

INHIBITORY EFFECT OF *Croton urucurana* EXTRACT (BAILL) ON BACTERIALS OF CLINICAL INTEREST

Gabrielly Rodrigues de Oliveira, Andréia de Haro Moreno

### **23 FUNGOS DE AMBIENTE HOSPITALAR: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DOS SANITIZANTES**

HOSPITAL ENVIRONMENTAL FUNGI: EVALUATION OF SANITIZANT EFFECTIVENESS

Moniele Saes Cabrera, Thais Cristina Calunga, Natalia Lima Brandini, Vinicius Areia Garcia, João Vítor Bordinhão Begnoci, Ana Luisa Stefane Fonseca, Manziélio Cavazzana Júnior

### **27 PERFIL DOS MASTÓCITOS E MACRÓFAGOS NA CARCINOGENESE INDUZIDA POR BENZOPIRENO**

PROFILE OF MASTOCYTES AND MACROPHAGES IN CARCINOGENESIS INDUCED BY BENZOPYRENE

Anieli Camaroti Glad, Carolina Caporusso Infante, Helena Ribeiro Souza, Ana Paula Girol

### **33 CUIDANDO DE QUEM CUIDA: UM ESTUDO SOBRE A PERCEPÇÃO DE ESTUDANTES DE MEDICINA SOBRE A IMPORTÂNCIA DO AUTOCUIDADO AO LONGO DA FORMAÇÃO E DO EXERCÍCIO PROFISSIONAL**

CARING ABOUT CARE: A STUDY ON THE PERCEPTION OF MEDICAL STUDENTS ON THE IMPORTANCE OF SELF-CARE OVER TRAINING AND PROFESSIONAL EXERCISE

Gabriela Sossai Marcomini, João Lucas Furtado Fontes, Isabela Miatello, Luiza Rufino Garcia, Lia Curvelo Rolim Rodrigues, Cristiane Paschoa

### **38 PREVALÊNCIA DE TRANSTORNOS MENTAIS COMUNS ENTRE OS ESTUDANTES DE MEDICINA**

PREVALENCE OF COMMON MENTAL DISORDERS AMONG MEDICAL STUDENTS

Larissa Cristina Tampellini, Gabriela André de Souza, Dustin Hoffman Monteiro Silva, Adriana Balbina Paoliello

### **42 CÓDIGO DE ÉTICA DOS ESTUDANTES DE MEDICINA: ANÁLISE DO CONHECIMENTO E DA APLICAÇÃO DOS DISCENTES DO PRIMEIRO AO SEXTO ANO**

CODE OF ETHICS FOR MEDICAL STUDENTS: ANALYSIS OF THE KNOWLEDGE AND APPLICATION OF STUDENTS FROM THE FIRST TO THE SIXTH YEAR

Cláudia Ferraz, Beatriz de Mattos Gavioli, Ricardo Alessandro Teixeira Gonsaga

### **47 CAUSAS DE MORTE INFANTIL NO MUNICÍPIO DE CATANDUVA- SP, ENTRE OS ANOS 2012 E 2017**

CAUSES OF CHILD DEATH IN THE CITY OF CATANDUVA-SP BETWEEN 2012 AND 2017  
Ana Carolina Domingos Antoniassi, Juliana Cruzera Antonio, Natalia Ramalho Fernandes, Pedro Henrique Bolzani Morello, Ricardo Santaella Rosa





## **56 PERFIL DAS PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA ATENDIDAS EM AMBULATÓRIO DE HOSPITAL-ESCOLA NO INTERIOR DE SÃO PAULO**

PROFILE OF BREAST CANCER PATIENTS ATTENDED IN A HOSPITAL-SCHOOL AMBULATORY IN THE INTERIOR OF SÃO PAULO STATE

Laura Ramos Baleotti, Lívia Murasca Monteleone, Luana Mayuri Morissugui, Luana Tiemy Takano Tannura, Vitória Campanholo Grossi, Eduardo Rogério Malaquias Chagas, Sílvia Ibiraci de Souza Leite

## **65 FTA - A IMPORTÂNCIA NA VALIDAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS**

FTA - THE IMPORTANCE IN VALIDATION OF SYPHILIS DIAGNOSIS

Anielle Abegão de Godoi Bueno, Adalgisa Cristina de Campos, Daniel Henrique Gonçalves

## **68 CEFALÉIA E TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL**

HEADACHE AND PREMENSTRUAL TENSION

Eliana Meire Melhado, Alfeu Cornélio Accorsi Neto, Amanda Silva Lino de Matos, Ana Carolina Raimondi, Ana Clara Volpato de Matos, Beatriz Monteiro de Carvalho, Bruna Stangherlin, Guilherme Martins Tahan, Jéssica Bidurin Pícolo, Mariana Arantes Santos, Rafael Dias Maria, Túlio Ruiz Eschiapati

### **ARTIGOS DE REVISÃO**

## **74 TRAUMA ENCEFÁLICO - AVALIAÇÃO DA NECESSIDADE DA SEGUNDA TOMOGRAFIA**

BRAIN INJURY - NEEDS ASSESSMENT OF SECOND TOMOGRAPHY

Carolina Damasceno Tomazella, Bianca Luiza Katsuda de Luca, Danielly Gaspareti dos Santos, Carolina Riscalla Bonini, Ricardo Alessandro Teixeira Gonsaga

## **79 PROTOCOLO DE TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA EM UM HOSPITAL-ESCOLA DO NOROESTE PAULISTA**

MULTIPLE SCLEROSIS TREATMENT PROTOCOL IN A NORTHWEST PAULIST HOSPITAL-SCHOOL

Eliana Meire Melhado, Ana Luisa Stefane Fonseca, Beatriz Brandão Vasco, Gabriel Francisco, Jessica Bidurin Picolo, Júlia Franco, Túlio Ruiz Eschiapati

## **90 NORMAS PARA PUBLICAÇÃO**





## Editorial

Ana Paula Girol\*

A "Ciência, Pesquisa e Consciência", Revista de Medicina, do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA) em sua décima primeira edição, 2019, mantém sua proposta de estímulo à investigação científica no processo de formação profissional na área da saúde, valorizando as pesquisas institucionais de iniciação científica e trabalhos de conclusão de curso.

Nesta edição são apresentados artigos que envolvem trabalhos experimentais em modelos *in vivo* e *in vitro*, pesquisas epidemiológicas por meio de levantamentos de prontuários e aplicação de questionários, além de revisões bibliográficas, do corpo discente e docente dos Cursos de Biomedicina e Medicina.

Os artigos versam sobre assuntos variados e estão separados por eixos temáticos: trabalhos experimentais sobre diarreia aguda na infância, fitoterápicos, fungos no ambiente hospitalar, células inflamatórias em modelo de carcinogênese pulmonar; investigações baseadas em questionários sobre saúde mental, ferramentas de ensino no curso médico, diagnóstico de sífilis, perfil de mulheres com câncer de mama, cefaleia pré-menstrual; pesquisa epidemiológica sobre causas de morte infantil; além de revisões sobre trauma encefálico e esclerose múltipla.

Boa leitura e aprendizado!

\*Bióloga, mestre em Morfologia pela UNIFESP, doutora em Genética, área de concentração Biologia Celular e Molecular e pós-doutora em Imunomorfologia pela UNESP de São José do Rio Preto-SP. Coordenadora do curso de Biomedicina e docente (nível I) das disciplinas de Biologia Celular, Histologia e Embriologia do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP, e docente da Pós-Graduação em Genética, UNESP de São José do Rio Preto-SP. Contato: anapaulagirol@hotmail.com



# ANÁLISE FITOQUÍMICA, AVALIAÇÃO DE CITOTOXICIDADE HEMOLÍTICA E DETERMINAÇÃO DE POLIFENOIS TOTAIS E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE NO DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO DE FORMULAÇÃO DERMATOLÓGICA CONTENDO EXTRATO DE *Garcinia brasiliensis*

## PHYTOCHEMICAL ANALYSIS, EVALUATION OF HEMOLYTIC CYTOTOXICITY AND DETERMINATION OF TOTAL POLYPHENOLS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY IN THE PHARMACOTECHNICAL DEVELOPMENT OF DERMATOLOGICAL FORMULATION CONTAINING *Garcinia brasiliensis* EXTRACT

Victor Hugo Galbetti\*, Bruno Pepe\*, Raphael Valente de Andrade\*, Andréia de Haro Moreno\*\*

### RESUMO

A espécie *Garcinia brasiliensis* vem sendo estudada por seu potencial antioxidante. Os objetivos do presente trabalho foram: avaliar a citotoxicidade hemolítica, a ação antioxidante e o teor médio de fenólicos totais em extrato hidroalcoólico de *Garcinia brasiliensis*, desenvolver uma formulação dermatológica contendo o extrato de *G. brasiliensis* e avaliar sua estabilidade preliminar. Os extratos hidroalcoólicos foram preparados a 20% pela técnica da percolação. Para determinação dos taninos utilizaram-se as reações de cloreto férrico, acetato neutro de chumbo e acetato de cobre. Para a determinação de flavonoides utilizaram-se a reação de Shinoda, reação de cloreto de alumínio, reação de hidróxido de sódio e a reação de cloreto férrico. A atividade antioxidante foi determinada pelo método DPPH. A concentração de polifenóis totais foi determinada pelo método colorimétrico de Folin-Ciocalteu. A citotoxicidade hemolítica baseou-se na exposição dos extratos a 20%, 40%, 60%, 80% em suspensão de hemácias em banho-maria, seguido de centrifugação e visualização do grau de hemólise. A formulação dermocosmética foi preparada segundo a técnica de obtenção de emulsões com incorporação do extrato hidroalcoólico de *G. brasiliensis* na concentração de 10%. O teor médio de polifenóis totais foi de 56,96 mg/g, a capacidade antioxidante teve o valor médio de 87,53% e o grau de hemólise foi classificado como baixo. O extrato de *G. brasiliensis* mostrou-se estável quando incorporado em formulação dermatológica. Novas pesquisas podem ser conduzidas a fim de se comprovar a eficácia do extrato de *G. brasiliensis* e se desenvolver formulações cosméticas ou medicinais providas de ação antioxidante.

**Palavras-chave:** *Garcinia brasiliensis*. Extratos vegetais. Ação antioxidante. Polifenóis totais. Atividade antimicrobiana. Formulação dermatológica.

### ABSTRACT

The species *Garcinia brasiliensis* has been studied for its antioxidant potential. The objectives of the present study were: to evaluate the hemolytic cytotoxicity, antioxidant action and average total phenolic content in *Garcinia brasiliensis* hydroalcoholic extract, to develop a dermatological formulation containing the extract of *G. brasiliensis* and to evaluate its preliminary stability. The hydroalcoholic extracts were prepared at 20% by the percolation technique. For the determination of the tannins the reactions of ferric chloride, neutral acetate of lead and acetate of copper were used. For the determination of flavonoids the Shinoda reaction, aluminum chloride reaction, sodium hydroxide reaction and the ferric chloride reaction were used. The antioxidant activity was determined by the DPPH method. The concentration of total polyphenols was determined by the Folin-Ciocalteu colorimetric method. Hemolytic cytotoxicity was based on the exposure of the extracts in 20%, 40%, 60%, 80% suspension of red blood cells in a water bath, followed by centrifugation and visualization of the hemolysis degree. The dermocosmetic formulation was prepared according to the technique of obtaining emulsions with the incorporation of the hydroalcoholic extract of *G. brasiliensis* in 10% concentration. The mean total polyphenol content was 56.96 mg/g, the antioxidant capacity had an average value of 87.53% and the degree of hemolysis was classified as low. The extract of *G. brasiliensis* was stable when incorporated to a dermatological formulation. New research can be conducted to prove the effectiveness of the extract of *G. brasiliensis* and to develop cosmetic or medicinal formulations with antioxidant action.

**Keywords:** *Garcinia brasiliensis*. Plant extracts. Antioxidant action. Total polyphenols. Antimicrobial activity. Dermatological formulation.

\* Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.

\*\* Farmacêutica, mestre e doutora em Ciências Farmacêuticas, área de Análise e Controle de Medicamentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas (UNESP), Araraquara-SP. Coordenadora do Curso de Farmácia e Docente dos cursos de Biomedicina, Enfermagem e Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP. Contato: ahmoreno.fipa@gmail.com



## INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais é feito há milênios, sendo o uso correto de plantas aprendido por meio da experimentação e observação, constituindo uma extensa cultura tradicional. Os estudos científicos de remédios à base de plantas tiveram seu início no século dezanove com a descoberta de compostos químicos com princípios bioativos subjacentes. Por meio do progresso científico e técnico, as opções para a produção de alta qualidade de medicamentos à base de plantas foram amplamente melhoradas nas últimas décadas, e até os dias de hoje as substâncias derivadas de plantas constituem uma importante e indispensável fonte de descoberta para novas drogas. A aceitação da fitoterapia como uma "alternativa natural e suave" às drogas sintéticas é muito alta dentro do público em geral nos países desenvolvidos e, dentro de uma perspectiva global, os números de vendas de medicamentos fitoterápicos estão em constante crescimento<sup>1</sup>.

Os medicamentos à base de plantas podem trazer uma ampla gama de efeitos benéficos, mas a sua eficácia e segurança deve ser assegurada. Uma abordagem à fitoterapia baseada em evidências é a melhor maneira de se conseguir isso<sup>2</sup>.

*Garcinia* ou *Rheedia* é o gênero mais numeroso da família Guttiferae e apresenta uma diversidade notável de metabólitos, como derivados fenólicos oxigenados e prenilados, dos quais se pode citar xantonas, flavonoides, ácidos fenólicos e benzofenonas. A espécie *Garcinia brasiliensis* ou *Rheedia brasilienses* é uma planta nativa da região Amazônica e cultivada em todo o território brasileiro, sendo conhecida popularmente como bacupari ou bacuporé. Essa espécie possui frutos amarelos com polpa branca comestível que são utilizados na medicina popular<sup>3</sup>. O bacupari vem sendo estudado por seu potencial como fonte de compostos fenólicos e flavonoides, que são antioxidantes naturais e estão distribuídos por toda a planta como nas folhas, sementes, casca e fruta<sup>4</sup>.

Os estudos sobre flavonoides e outros polifenóis vêm crescendo desde seu verdadeiro início em 1995, sendo informações sobre flavonoides pouco publicadas em livros ou artigos antes desta data. As propriedades antioxidantes e efeitos na prevenção de doenças desses compostos e evidências científicas atuais apontam para

forte contribuição dos polifenóis para a prevenção de doenças cardiovasculares, cânceres e sugerem papel na prevenção de doenças neurodegenerativas e diabetes mellitus. A diversidade e a grande complexidade das estruturas químicas de polifenóis são fatores que dificultam a pesquisa nessa área<sup>5</sup>.

O estudo com o extrato etanólico do epicarpo de *Garcinia brasiliensis* demonstrou que este extrato é rico em compostos fenólicos e prenilados como as benzofenonas polipreniladas, e o estudo do extrato alcóolico obtido do caule da *G. brasiliensis* demonstrou a presença de fenóis, flavonoides e de proantocianidinas (taninos condensados sintetizados na via biossintética dos flavonoides)<sup>3,4</sup>. Os compostos antioxidantes benzofenona tetraprenilada 7-epiclusianona e o bioflavonoide morelloflavona podem ser encontrados em extrato etanólico feito com a casca do bacupari. Foi demonstrada atividade antiobesidade no extrato etanólico da casca de bacupari (*G. brasiliensis*) por meio da regulação negativa do gene lipogênico FAS, e a proteína TNF- $\alpha$  e IL-10, diminuindo a adipogênese, o tamanho dos adipócitos e o peso corporal<sup>6</sup>. Biflavonoides, classe única de bioflavonoides de ocorrência natural, encontrados no extrato de *G. brasiliensis* produzido a partir de seus ramos e folhas da planta, possuem efeito antioxidante e anti-inflamatório. Estes biflavonoides são capazes de modular o estresse oxidativo via inibição da produção de NADPH oxidase e de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) por neutrófilos humanos, além de exibirem potente inibição da hemólise oxidativa e da peroxidação lipídica induzida pela AAPH (2,2'-azobis amidinopropano) em eritrócitos humanos<sup>7,8</sup>. Em estudo fitoquímico feito com caules e folhas de *Garcinia brasiliensis* revelou-se a ocorrência expressiva de substâncias polifenólicas nos extratos de média e alta polaridade, pertencentes às classes dos flavonoides e benzofenonas, com destaque para os biflavonoides amentoflavona, podocarpusflavona, e fukugetina, a procianidina e seus trimeros e a benzofenona e garcinol. Já em extratos de baixa polaridade foi detectada a presença de triterpenos e esteroides, entre os quais estigmasterol,  $\beta$ -amirinona,  $\beta$ -amirina, taraxerol e lupeol como constituintes majoritários<sup>9</sup>.

Métodos de extração sólido-líquido são utilizados para isolar material extraível contido em variados tipos de matrizes vegetais e são muito usados no setor industrial.

No caso do setor de plantas medicinais os principais ingredientes de seus produtos são obtidos por meio de partes de plantas, como flores, frutos, folhas e raízes. Essas partes são submetidas à extração sólido-líquido para obtenção de princípios ativos, com propriedades farmacológicas, utilizados no tratamento de inúmeras patologias humanas<sup>10</sup>. Os extratos fluidos vegetais (*extracta fluida*) podem ser obtidos por percolação e são definidos como preparações líquidas nas quais uma parte do extrato, em massa ou volume, corresponde a uma parte, em massa, da droga seca, utilizada na sua preparação. Os extratos podem ser padronizados quanto à concentração do solvente, que pode ser etanol, água, ou misturas dos dois em proporções adequadas, ao teor de constituintes ou ao resíduo seco. Além disso, conservantes inibidores de crescimento microbiano podem ser adicionados ao extrato obtido<sup>11</sup>.

O processo de cicatrização de feridas é um processo normal no corpo humano e é obtido por meio de quatro fases precisamente programadas sendo elas a hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação. Essas fases incluem um conjunto de atividades coordenadas que incluem a fagocitose, a quimiotaxia, a mitogênese, a síntese de colágeno e a síntese de componentes da matriz extracelular. O processo de cicatrização deve ocorrer em uma sequência e período de tempo adequado, pois interrupções, aberrações ou prolongamentos no processo podem levar à cicatrização tardia ou ferida crônica sem cicatrização. Um número elevado de células está envolvido nesse processo tais como leucócitos (neutrófilos, macrófagos e linfócitos), queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais<sup>12,13</sup>.

Constituintes de extratos vegetais interagem com várias substâncias presentes no sítio de feridas, modulando diferentes fases do processo de cicatrização. Baseado em informações provenientes de literatura específica, pode-se dizer que o papel dos constituintes ativos de extratos vegetais no processo de cura resume-se em três fatores principais: atividade antimicrobiana, atividade antioxidante e de combate a radicais livres, e aumento da atividade mitogênica, de produção de colágeno, da síntese de DNA e da angiogênese. No caso dos flavonoides encontrados em plantas, eles contribuem para o processo de cicatrização de feridas, por sua potente ação de coletar

e remover espécies reativas de oxigênio (EROS), ou seja, os flavonoides modulam as concentrações de EROS. No caso das feridas, a ativação de plaquetas, leucócitos (neutrófilos, macrófagos, linfócitos) e fibroblastos faz com que a concentração de espécies reativas de oxigênio aumente nos diferentes momentos do processo de cicatrização<sup>14</sup>. Taninos condensados são ativos no processo de cicatrização de tecidos e atuam se ligando às proteínas de tecidos lesados, criando uma camada protetora que isola o local da ferida, reduzindo a permeabilidade e exsudação da ferida e promovendo a reparação dos tecidos. Além disso, os taninos também apresentam propriedades vasoconstritoras e anti-inflamatórias, estimulam o crescimento da epiderme, auxiliando a reepitelização, e apresentam ação antimicrobiana e antiulcerogênica<sup>15</sup>.

De modo a testar a permeação dos componentes ativos do bacupari nas células através da pele, células de difusão de Franz podem ser utilizadas. O modelo de difusão de Franz é um experimento muito utilizado na avaliação de permeação de fármacos em barreiras como a pele ou na mucosa. Nesse modelo, são utilizadas a pele ou a mucosa do porco para simular tecidos humanos devido as suas semelhanças nos quesitos estrutura, composição e permeabilidade. As células de difusão consistem em um sistema composto por câmaras, uma doadora (por onde se administram os fármacos) e outra aceptora, separadas por uma pele (com o estrato córneo orientado para a câmara doadora) ou membrana artificial<sup>16,17</sup>.

## OBJETIVOS

Os objetivos do presente trabalho foram: avaliar a citotoxicidade hemolítica, ação antioxidante e o teor médio de fenólicos totais em extrato hidroalcoólico de *Garcinia brasiliensis*, desenvolver uma formulação dermatológica contendo o extrato de *G. brasiliensis* e avaliar sua estabilidade preliminar.

## MÉTODOS

### Obtenção do extrato

As amostras (folhas) de *G. brasiliensis* foram obtidas da Associação Paulista de Tecnologia dos Agronegócios (APTA), Polo Centro Norte. Após secagem a 40°C até peso constante, as folhas foram fragmentadas

e o extrato hidroalcoólico a 20% (p/v) foi preparado pela técnica farmacopeica de percolação<sup>11</sup>. As amostras foram previamente trituradas pela técnica de turbólise até obtenção de um pó fino. Em seguida, 20 g de cada amostra foram transferidos para quatro percoladores, devidamente identificados, e adicionados de quantidade suficiente de líquido extrator (etanol a 70%) para umedecer a droga vegetal durante 2 horas. Em seguida, foram adicionados cerca de 40 mL do líquido extrator em cada percolador a fim de cobrir o material vegetal e os mesmos foram mantidos em repouso durante 24 horas.

Após, foi dado início ao processo de percolação em velocidade controlada de gotejamento (5 gotas por segundo), adicionando o líquido extrator constantemente até quantidade final de 100 mL. Em seguida, os extratos foram mantidos em repouso durante 24 horas, a fim de verificar a possível presença de sedimento ou precipitado, e acondicionados em frascos de vidro cor âmbar, mantidos em local fresco e ao abrigo da luz.

### **Avaliação fitoquímica preliminar**

Para análise fitoquímica das amostras foram realizados os testes clássicos de identificação de taninos (reações de cloreto férrico, acetato neutro de chumbo e acetato de cobre) e de flavonoides (reação de Shinoda, reação de cloreto de alumínio, reação de hidróxido de sódio e reação de cloreto férrico) conforme descrito na literatura<sup>18</sup>.

a) Reação com cloreto férrico: foi transferido 1 mL do extrato aquoso para um tubo de ensaio e adicionados 5 mL de água destilada e 1 gota de solução aquosa de cloreto férrico 2%, escorrendo-se pelas paredes do tubo. A formação de precipitado ou o aparecimento de coloração preta, verde ou azul confirma a presença de taninos. Já o desenvolvimento de coloração verde, amarelo-castanho ou violeta confirma a presença de flavonoides.

b) Reação com acetato neutro de chumbo: foi transferido 1 mL do extrato aquoso (diluído na proporção 1:5 com água destilada) para um tubo de ensaio e adicionadas 2 gotas de solução aquosa de acetato neutro de chumbo a 10%. A formação de precipitado castanho avermelhado volumoso e denso confirma a presença de taninos.

c) Reação com acetato de cobre: foi transferido 1

mL do extrato aquoso (diluído na proporção 1:5 com água destilada) para um tubo de ensaio e adicionadas 2 gotas de solução aquosa de acetato de cobre a 5%. A formação de um precipitado castanho avermelhado confirma a presença de taninos.

d) Reação de Shinoda: foram transferidos 5 mL do extrato aquoso para um tubo de ensaio contendo alguns fragmentos de magnésio metálico e foi adicionado 1 mL de ácido clorídrico. O desenvolvimento de coloração rósea-avermelhada indica a presença de flavonoides; violeta indica a presença de flavononas e laranja indica a presença de flavonas.

e) Reação com cloreto de alumínio: sobre um papel de filtro foram demarcadas duas áreas A e B e depositadas em cada uma delas algumas gotas do extrato aquoso. Após secagem, foi adicionada em uma das áreas 1 gota de solução etanólica de cloreto de alumínio a 5%. Após evaporação do etanol, as duas áreas foram observadas frente à luz ultravioleta. O desenvolvimento de aspecto fluorescente indica a presença de flavonoides.

f) Reação com hidróxido de sódio: foram transferidos 5 mL do extrato aquoso (diluído na proporção 1:5 com água destilada) para um tubo de ensaio e adicionadas 2 gotas de solução aquosa de NaOH a 5%. O desenvolvimento de coloração amarela em diferentes intensidades confirma a presença de flavonoides.

### **Determinação da atividade antioxidante pelo método DPPH**

A capacidade antioxidante foi avaliada utilizando-se o método do sequestro de radicais livres do DPPH (2,2 difenil- 1-picrilhidrazil) em triplicata. Um volume de 0,1 mL do extrato foi adicionado a 3,9 mL de solução etanólica de DPPH cuja concentração foi de 0,06 mM. Para o controle foram acrescentados 2,5 mL do branco da solução de DPPH. Após 30 minutos, foram realizadas as leituras das absorbâncias das amostras em espectrofotômetro a 516 nm. O cálculo da atividade antioxidante percentual (AA%) foi obtido a partir da equação:  $AA\% = 100 - \frac{[(Abs\ amostra - Abs\ branco) \times 100]}{Abs\ controle}$ .

### **Avaliação da citotoxicidade hemolítica**

Após secagem das folhas de *G. brasiliensis*,

foi preparado o extrato hidroalcoólico pela técnica de percolação. Em seguida da evaporação do solvente alcoólico, foi realizado o ensaio de citotoxicidade, que se baseou na preparação de uma suspensão de hemácias a 4% em solução de glicose 5%. Em seguida, 1 mL desta suspensão foi distribuída em tubos de ensaio e homogeneizada com 1 mL dos extratos diluídos em solução glicosada em diferentes concentrações (20%, 40%, 60%, 80%). Após 30 minutos em banho-maria, seguido de centrifugação a 3000 rpm durante 10 minutos, realizou-se a leitura espectrofotométrica do grau de hemólise. Foi usado como controle positivo 1 mL de solução de Triton X 114 a 1% e como controle negativo 1 mL da suspensão de hemácias a 4%. O cálculo da citotoxicidade hemolítica percentual (CTH%) foi obtido pela leitura das absorbâncias dos extratos diluídos em relação ao padrão (Triton X 114 a 1%).

#### Determinação de fenólicos totais

As amostras (folhas) de *G. brasiliensis*, após secagem a 40°C até peso constante, foram fragmentadas e preparado o extrato hidroalcoólico a 20% (p/v) pela técnica farmacopeica de percolação. A concentração de polifenóis totais foi determinada pelo método colorimétrico de Folin-Ciocalteu. Em balão volumétrico de 10 mL foram pipetados 10 µL do extrato hidroalcoólico de *G. brasiliensis*, 1500 µL de solução de carbonato de sódio 10% e 500 µL do reagente Folin-Ciocalteu 1:10. Em seguida, o volume foi completado com água destilada e após 30 minutos foi realizada a leitura a 765 nm em espectrofotômetro UV/VIS. A curva analítica foi construída utilizando-se soluções aquosas de ácido gálico nas concentrações 2, 5, 10, 15 e 20 µg/mL. O cálculo para a determinação de fenólicos totais foi obtido através da curva analítica com o ácido gálico, que forneceu a equação da reta para a conversão da absorbância medida em miligramas equivalentes de ácido gálico por grama de extrato (mgEAG/g).

#### Desenvolvimento da formulação dermatológica e avaliação da estabilidade preliminar

Foi desenvolvida uma formulação dermocosmética a partir de bases não-iônicas (creme), preparada segundo a técnica de obtenção de emulsões. Foi incorporado o extrato hidroalcoólico de *G. brasiliensis* na concentração de

10% (v/p). Em seguida, a formulação foi fracionada em 16 recipientes plásticos devidamente identificados, os quais foram submetidos às seguintes condições: geladeira (4°C), estufa (40°C), temperatura ambiente (25°C) e exposição à luz solar, por um período de 28 dias.

Após cada tempo de exposição, as amostras foram analisadas quanto aos seguintes parâmetros: caracteres organolépticos (aspecto, cor, odor), pH, densidade e coalescência. Todas utilizaram a amostra no tempo 0 (zero) como referência. Para a verificação de coalescência (separação de fases na emulsão) foi realizada por centrifugação a 3000 rpm durante 15 minutos.

Para a caracterização organoléptica, as amostras foram analisadas visualmente em local devidamente iluminado. A determinação do pH foi realizada a partir de uma solução aquosa a 10%, utilizando peagômetro digital. A determinação da densidade relativa foi realizada de acordo com a técnica do picnômetro, relacionando as massas de amostra e de água destilada.

## RESULTADOS

### Análise fitoquímica preliminar

Os resultados obtidos na realização da análise fitoquímica preliminar para a determinação de taninos e flavonoides estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1** - Análise fitoquímica preliminar de amostra de *G. brasiliensis*

Classes químicas	Reações	Amostra
Taninos	Cloreto férrico	+
	Acetato neutro de chumbo	+
	Acetato de cobre	-
Flavonoides	Shinoda	+
	Cloreto de alumínio	+
	Hidróxido de sódio Cloreto férrico	

### Atividade antioxidante

A capacidade antioxidante do extrato do bacupari expressa pela porcentagem de sequestro de radicais livres DPPH (% S.R.L) teve o valor médio obtido na avaliação do extrato de 87,53%, conforme Tabela 2.

**Tabela 2** - Teor de fenólicos totais, atividade antioxidante e citotoxicidade hemolítica do extrato hidroalcoólico das folhas de *Garcinia brasiliensis*

	Teor de fenólicos totais (mgEAG/g)	Atividade antioxidante (AA%)	Citotoxicidade hemolítica (CTH%)
Alíquota 1	55,6	86,7	5,97
Alíquota 2	57,2	87,3	6,20
Alíquota 3	58,1	88,6	6,86
Média ± dp	56,96 ±	87,53 ±	6,34 ±

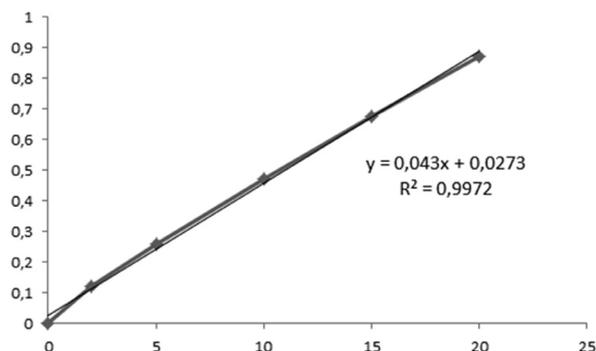
### Citotoxicidade hemolítica

Na avaliação do ensaio de citotoxicidade, o grau de hemólise foi classificado como baixo para *G. brasiliensis* (6,34%) na concentração testada de 60%, conforme representado na Tabela 2.

### Teor de fenólicos totais

A curva analítica foi construída empregando diferentes concentrações de ácido gálico (2, 5, 10, 15 e 20 µg/mL) e os resultados foram calculados a partir da curva analítica, apresentada na Figura 1, a qual apresentou coeficiente de correlação  $R^2 = 0,9972$ .

**Figura 1** - Curva analítica obtida para o extrato de *G. brasiliensis* empregando o método de Folin-Ciocalteu



O teor médio de polifenóis totais foi de 56,96 mg/g expresso em mg equivalente de ácido gálico por grama do extrato. O resultado encontrado foi inferior aos valores encontrados por Naves<sup>19</sup> para o teor médio de polifenóis no extrato aquoso da folha da *Garcinia brasiliensis*.

### Avaliação da estabilidade preliminar

Os resultados indicaram que a formulação dermatológica desenvolvida não apresentou alterações significativas nos parâmetros analisados de caracterização

organoléptica, pH, densidade e coalescência, com exceção das amostras submetidas ao aquecimento a 40°C e à luz solar, que apresentaram coalescência e alteração de coloração (de amarelo claro para marrom escuro). Esses resultados indicam que a formulação apresenta baixa estabilidade física e química quando submetida ao aquecimento e à radiação solar. Os resultados estão apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3** – Resultados da avaliação preliminar da formulação dermatológica

Condições	Aspecto	Cor	pH	Densidade	Centrifugação
Inicial	creme	amarelo claro	6,15	0,9966	de acordo
4°C	creme	amarelo claro	5,67	0,9518	de acordo
25°C	creme	amarelo claro	5,61	0,9462	de acordo
40°C	creme	amarelo claro	5,78	1,0022	de acordo
Luz solar	creme	amarelo claro	5,73	0,9910	de acordo

### DISCUSSÃO

A avaliação de citotoxicidade de um extrato vegetal pode ser determinada pelo ensaio de lise de eritrócitos, que avalia o grau de hemólise provocado por uma substância (ou extrato) quando incubada com uma suspensão padronizada de hemácias<sup>19</sup>. As concentrações menores do extrato não apresentaram hemólise, indicando o baixo potencial hemolítico do mesmo e, portanto, sua segurança biológica. Visto que muitas plantas medicinais são utilizadas pela população nos chás e infusões, é importante que se conheça a presença de substâncias citotóxicas em seus extratos para se evitar efeitos adversos e intoxicação<sup>21</sup>.

O método baseado na eliminação do radical livre estável 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH•) é uma técnica fácil, precisa, rápida, simples e econômica para se detectar a presença de compostos antioxidantes<sup>22</sup>. A capacidade antioxidante do extrato do bacupari foi confirmada através dos resultados obtidos. Estes condizem com os resultados apresentados por pesquisa anterior para o mesmo procedimento utilizando o extrato aquoso da folha de *G. brasiliensis*<sup>19</sup>.

O teste utilizando o reagente de Folin-Ciocalteu (F-C) é popularmente utilizado na determinação de fenólicos totais, sendo um método conveniente, simples

e reproduzível. Este método mensura a capacidade de redução de uma amostra e muitos estudos mostraram uma relação linear entre teor de fenólicos totais com atividade antioxidante de substâncias<sup>23</sup>.

Acredita-se que o reagente F-C seja um complexo fosfotungstato-molibdato, cuja redução por compostos fenólicos em um processo de um ou dois elétrons produz um produto azul com uma absorvância máxima em 765 nm. O resultado é expresso como equivalentes de ácido gálico, sendo que o reagente não é seletivo porque oxida grupos fenólicos, como no sistema floroglucinol, que não são suscetíveis à oxidação aérea<sup>24</sup>. O resultado encontrado para polifenóis totais foi inferior aos valores encontrados por Naves<sup>19</sup> para o teor médio de polifenóis no extrato aquoso da folha da *Garcinia brasiliensis*.

O extrato de *G. brasiliensis* mostrou-se estável quando incorporado em formulação dermatológica na forma de creme não-iônico, indicando a possibilidade de desenvolvimento farmacotécnico de novas formulações providas de atividade antioxidante.

## CONCLUSÃO

A análise do extrato hidroalcoólico de *G. brasiliensis* confirmou uma alta capacidade antioxidante da amostra, a presença de compostos fenólicos e sua segurança para utilização. Dessa forma, novas pesquisas podem ser conduzidas a fim de se comprovar a eficácia do extrato de *G. brasiliensis* no sentido de contribuir com o desenvolvimento de formulações cosméticas ou medicinais providas de ação antioxidante.

## REFERÊNCIAS

- 1 Fürst R, Zündorf I. Evidence-based phytotherapy in Europe: Where do we stand? *Planta Medica*. 2015; 81(12/13):962-7.
- 2 Colalto C. What phytotherapy needs: evidence-based guidelines for better clinical practice. *Phytother Res*. 2017; 32(3):413-25.
- 3 Figueiredo SA. Avaliação *in vitro* e *in vivo* do potencial fotoprotetor e/ou fotoquimioprotetor do extrato etanólico do epicarpo de *Garcinia brasiliensis* [dissertação]. Ribeirão Preto, SP: Universidade de São Paulo - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto; 2013.
- 4 Marques H, Barbosa S, Nogueira D, Santos M, Santos B, Santos-Filho P. Proteic and phenolics compounds contents in Bacupari callus cultured with glutamine and nitrogen sources. *Braz J Biol*. 2018; 78(1):41-6.
- 5 Scalbert A, Johnson I, Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81(1 Suppl):215S-217S.
- 6 Moreira M, Natal D, Toledo R, Ramirez N, Ribeiro S, Benjamin L, et al. Bacupari peel extracts (*Garcinia brasiliensis*) reduce high-fat diet-induced obesity in rats. *J Functional Foods*. 2017; 29:143-53.
- 7 Saroni Arwa P, Zeraik M, Farias Ximenes V, da Fonseca L, da Silva Bolzani V, Siqueira Silva D. Redox-active biflavonoids from *Garcinia brasiliensis* as inhibitors of neutrophil oxidative burst and human erythrocyte membrane damage. *J Ethnopharmacol*. 2015; 174:410-8.
- 8 Lee S, Son K, Chang H, Kang S, Kim H. Inhibition of arachidonate release from rat peritoneal macrophage by biflavonoids. *Arch Pharmacol Res*. 1997; 20(6):533-8.
- 9 Arwa P. Estudo químico e busca de substâncias bioativas de *Garcinia brasiliensis* [Tese]. Araraquara-SP: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; 2013.
- 10 Naviglio D, Pizzolongo F, Romano R, Ferrara L, Naviglio B, Santini A. An innovative solid-liquid extraction technology: use of the Naviglio Extractor for the production of lemon liquor. *African J Food Science*. 2007; 1(4):42-50.
- 11 Farmacopeia brasileira. 5ª. ed. Brasília: Anvisa; 2010.
- 12 Lawrence W, Diegelmann R. Growth factors in wound healing. *Clin Dermatol*. 1994; 12(1):157-69.
- 13 Guo S, DiPietro L. Factors affecting wound healing. *J Dental Research*. 2010; 89(3):219-29.
- 14 Ghosh P, Gaba A. Phyto-extracts in wound healing. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):760-820.
- 15 Passaretti T, Guarnieri A, Filipini R, Alves B, Fonseca F. Eficácia do uso do Barbatimão (*Stryfnodendron barbatiman*) no processo de cicatrização em lesões: uma revisão de literatura. *ABCS Health Sciences*. 2016; 41(1):51-4.
- 16 Lesch C, Squier C, Cruchley A, Williams D, Speight P. The permeability of human oral mucosa and skin to water. *J Dental Research*. 1989; 68(9):1345-9.
- 17 Villarino N, Landoni M. Administración transdérmica de fármacos: una alternativa terapéutica. *Analecta vet*. 2006; 26(1):28-37.
- 18 Barbosa WLR, Quignard E, Tavares ICC, Pinto LN, Oliveira FQ, Oliveira R. Manual para análise fitoquímica e cromatográfica de extratos vegetais. Belém: UFPA; 2001.
- 19 Naves VML. Caracterização química e biológica *in vitro* de extratos de *Garcinia brasiliensis* e avaliação do seu perfil de permeação cutânea em formulações dermatológicas [Dissertação]. Alfenas, MG: Universidade Federal de Alfenas; 2014.
- 20 Luiz P, Tiunan T, Morello L, Maza P, Ueda-Nakamura T, Dias Filho B, et al. Effects of medicinal plant extracts on growth of Leishmania (L.) amazonensis and Trypanosoma cruzi. *Rev Bras Ciênc Farmacêuticas*. 2005; 41(1):85-94.
- 21 Desoti VC, Maldaner CL, Carletto MS, Heinz AA, Coelho MS, Piat D, et al. Triagem fitoquímica e avaliação das atividades antimicrobiana e citotóxica de plantas medicinais nativas da região oeste do estado do Paraná. *Arq Ciênc Saúde UNIPAR*. 2011; 15(1):3-13.
- 22 Oliveira GLS. Determinação da capacidade antioxidante de produtos naturais *in vitro* pelo método do DPPH•: estudo de revisão. *Rev Bras Plantas Mediciniais*. 2015; 17(1):36-44.
- 23 Huang D, Ou B, Prior R. The chemistry behind antioxidant capacity assays. *J Agricultural Food Chemistry*. 2005; 53(6):1841-56.
- 24 Danilewicz JC. Folin-Ciocalteu, FRAP, and DPPH• assays for measuring polyphenol concentration in white wine. *Am J Enol Vitic*. 2015; 66(4):463-71.

## DIARREIA AGUDA NA INFÂNCIA: OCORRÊNCIA EM ANTALYA, TURQUIA

### ACUTE DIARRHEA IN CHILDHOOD: OCCURRENCE IN ANTALYA, TURKEY

Luisa Paganelli Jimenes\*, Ana Laura Ferrandi Vilas Bôas Bertocco\*, Larissa Alessandra Bourdeth Pereira\*, Manzélio Cavazzana Junior\*\*, Dilara Ögünç\*\*\*

#### RESUMO

Este estudo teve como objetivo identificar as espécies de bactérias gram negativas mais prevalentes que afetam pacientes pediátricos em um hospital público universitário na cidade de Antalya, Turquia. Foi realizado de forma transversal em pacientes pediátricos utilizando dados do programa SPSS do Laboratório de Microbiologia do Akdeniz University Public Hospital na Turquia, no período de janeiro a novembro de 2017. O material biológico de 773 pacientes pediátricos com idade entre 0 e 6 anos foi analisado pela técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), dos quais 738 apresentaram resultado positivo para *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* e *E. coli* produtora de toxina shiga. Esse estudo identificou a prevalência de quatro gêneros de bactérias gram negativas capazes de produzir a doença diarreica no período descrito sendo a mais prevalente o gênero *Campylobacter*.

**Palavras-chave:** Diarreia aguda. PCR. *Salmonella*. *Campylobacter*. *Shigella* (EIEC). *Escherichia coli*.

#### ABSTRACT

This study aimed to identify the most prevalent species of Gram negative bacteria affecting pediatric patients in a public university hospital in the city of Antalya, Turkey. It was performed in a transversal way in pediatric patients using data from the SPSS Program of the Microbiology Laboratory of Akdeniz University Public Hospital in Turkey, from January to November 2017. Feces of 773 pediatric patients aged between 0 and 6 years was analyzed by the polymerase chain reaction (PCR) technique, of which 738 presented positive results for *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* and *E. coli* toxin-producing shiga. This study identified the prevalence of four genera of Gram negative bacteria capable of producing diarrhoea disease in the period described as the most prevalent genus *Campylobacter*.

**Keywords:** Acute diarrhea. PCR. *Salmonella*. *Campylobacter*. *Shigella* (EIEC). *Escherichia coli*.

\* Acadêmicas do curso de Medicina, Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata - FACISB, Barretos, São Paulo, Brasil.

\*\*Docente da Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata - FACISB, Barretos-SP. Docente das disciplinas de Parasitologia e Micologia do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP. Contato: manzelio@usp.br

\*\*\*Docente da Universidade de Akdeniz, Antalya-Turquia.



## INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a diarreia aguda é definida como a passagem de fezes amolecidas ou aquosas e com pelo menos três evacuações nas últimas 24 horas e que pode se tornar severa quando há perda de líquidos e eletrólitos, particularmente em crianças pequenas e pessoas desnutridas ou com baixa imunidade<sup>1</sup>. Esse sintoma é comum em infecções gastrointestinais devido a uma ampla gama de patógenos, incluindo bactérias, vírus e protozoários<sup>2</sup>. Embora os vírus sejam a principal causa de diarreia, as causas bacterianas mais comuns são *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* e *E. coli* produtora da toxina shiga<sup>3</sup>. Nem sempre é possível distinguir diarreia viral, parasitária ou bacteriana com base apenas em fundamentos clínicos. A detecção dos agentes etiológicos da diarreia bacteriana aguda é importante para o manejo do paciente e para intervenções de saúde pública.

No mundo, a doença diarreica é uma das principais causas de morbidade e mortalidade nas crianças menores de cinco anos, com 1,4 bilhões de casos por ano. Destes casos, 1,29 bilhões requerem atendimento domiciliar, 124 milhões de consultas hospitalares, 9 milhões de internações e uma estimativa de 2,1 milhões de mortes por ano<sup>4</sup>. É a segunda causa mais comum de mortes infantis em todo o mundo e mata cerca de 525.000 crianças menores de 5 anos a cada ano<sup>1</sup>. De acordo o relatório *Turkey Health Survey* do Instituto de Pesquisa da Turquia de 2012, com 27,9% a diarreia foi a doença mais comum em crianças de 0-6 anos de idade<sup>2</sup>.

Assim sendo, como objetivo do trabalho tivemos a análise estatística da faixa etária mais acometida por bactérias gram negativas, a análise da prevalência de cada bactéria por faixa etária, a divisão dos pacientes em dois grandes grupos, crianças com menos de 5 anos e crianças com mais de 5 anos e o estudo da frequência dos patógenos nesses conjuntos, comparando-se os resultados com dados da literatura.

## MÉTODO

Este estudo transversal de pacientes pediátricos foi realizado com base em dados do programa SPSS, do laboratório de microbiologia do Hospital Universitário Akdeniz, na cidade de Antalya, na Turquia.

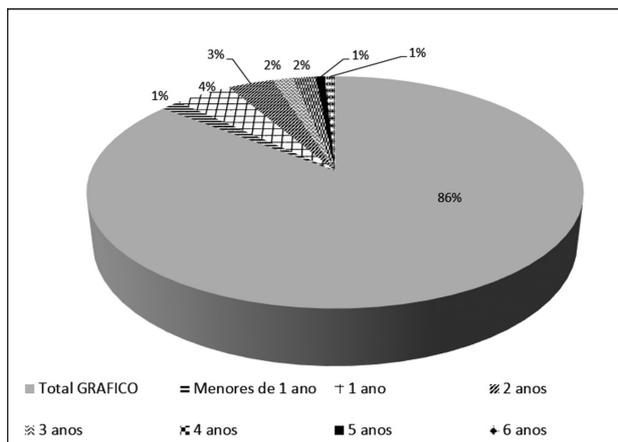
Foi realizada uma pré-seleção de 773 crianças com idade entre 0 a 6 anos, atendidas no período de janeiro a novembro de 2017 no *Akdeniz University Public Hospital* com diarreia aguda, que tiveram material biológico coletado para pesquisa de bactérias através de testes moleculares. A análise foi feita através de proteína C reativa (PCR) nas 773 crianças, sendo que 738 crianças foram incluídas neste estudo. Para estes pacientes foram pesquisados, pelo menos, um dos seguintes patógenos com relevância para este estudo: *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* e *Escherichia coli* produtora de shiga toxina. Os 35 pacientes restantes não foram incluídos porque não neles não foram localizados patógenos.

## RESULTADOS

Em conjunto, nossos resultados mostraram que a faixa etária mais acometida por bactérias gram negativas foram as crianças com um ano de idade, em um total de 33 que corresponde a 4,27% do total de 773 crianças avaliadas.

Das 773 crianças analisadas, 738 apresentaram resultado positivo para qualquer tipo de bactéria (Gráfico 1). Destas, 106 crianças (13,71%) tiveram resultado positivo para uma das quatro espécies bacterianas pesquisadas (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* e *Escherichia coli* produtora de shiga toxina). Realizada a divisão por faixa etária, temos: menores de 1 ano, 11 casos positivos (1,42%); com 1 ano de idade, 33 casos (4,27%); com 2 anos, 26 casos (3,36%); com 3 anos, 12 casos (1,55%); com 4 anos, 13 casos (1,68%); com 5 anos, 5 casos (0,65%); com 6 anos, 6 casos (0,78%). Nas demais 632 crianças, foram encontradas outras espécies, exceto as quatro acima nomeadas. De um total de 773 crianças (100%), tivemos 35 (4,53%) que não apresentaram espécies bacterianas relacionadas com diarreia aguda, 106 (13,71%) com uma das quatro bactérias acima e 632 (81,76%) com algum tipo de bactéria, exceto as quatro.

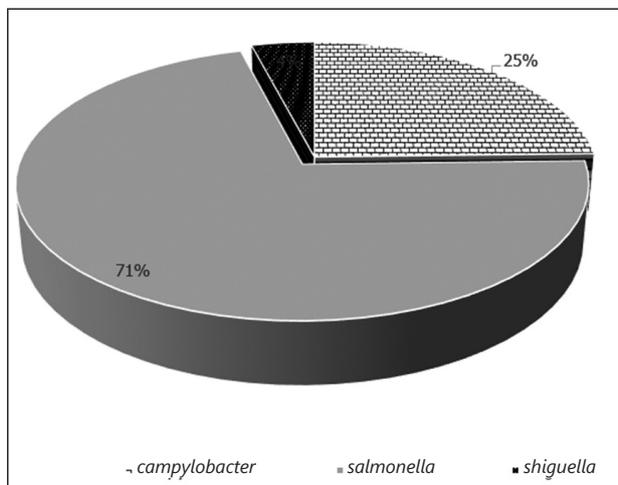
**Gráfico 1** – Relação entre idade e casos de diarreia aguda



No estudo, estratificando as mais prevalentes, temos: menores que 1 ano, 5 crianças com *E. coli* produtora de shiga toxina (0,65%); com 1 ano de idade, 12 crianças com *Campylobacter* (1,55%); com 2 anos, 16 crianças com *Campylobacter* (2,07%); com 3 anos, 8 crianças com *Salmonella* (1,03%); com 4 anos, 6 crianças com *Salmonella* (0,78%); com 5 anos, 2 crianças com *Salmonella* (0,26%) e 3 crianças com *Campylobacter* (0,39%) e com 6 anos, 1 criança com *Salmonella* (0,13%) e 5 com *Campylobacter* (0,65%).

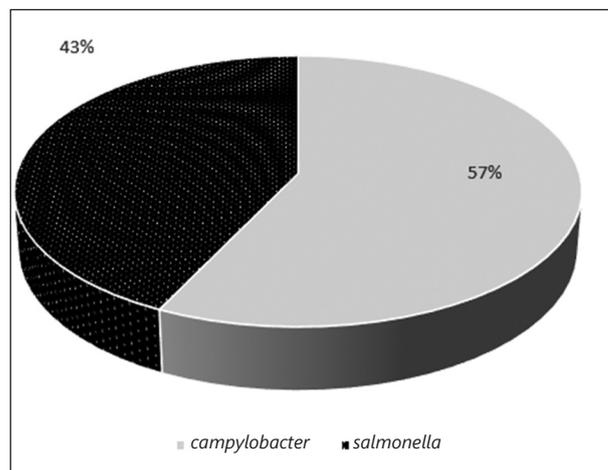
Na divisão das crianças com menos de 5 anos e com idade igual ou superior a 5 anos, a bactéria *Campylobacter* foi mais prevalente nas menores de 5 anos, positiva em 38 (40%) das 95 crianças (Gráfico 2). Em seguida houve, a ocorrência da *Salmonella* com 34 casos (35,8%). A bactéria *E. coli*/EHEC foi responsável por 20 casos (21%) ocupando a terceira posição. Por último, a bactéria *Shigella* foi a menos prevalente com 3 casos (3,2%).

**Gráfico 2** – Prevalência de bactérias enteropatogênicas em crianças menores de 5 anos



No grupo das crianças com idade igual ou superior a 5 anos, a *Campylobacter* também foi a bactéria mais prevalente, com 8 casos (72,7%) no total de 11 positivos; em seguida tivemos a *Salmonella* com 3 crianças (27,3%). Nessa faixa etária não foram encontradas *Shigella* e *E. coli* produtora de shiga toxina (Gráfico 3).

**Gráfico 3** – Prevalência de bactérias enteropatogênicas em crianças menores de 5 anos



## DISCUSSÃO

Os resultados mostraram que o principal tipo de bactéria gram negativa que afetou pacientes pediátricos, considerando todas as idades analisadas (0-6 anos) no período de um ano no Hospital Público de Akeniz, foi *Campylobacter*. A *Campylobacter*, de acordo com a Organização Mundial de Gastroenterologia, é uma das bactérias mais frequentemente isoladas nas fezes de lactentes e crianças nos países em desenvolvimento, sendo as maiores taxas de isolamento encontradas em crianças com 2 anos ou menos<sup>5</sup>. Além disso, as estimativas feitas pela Organização Mundial de Saúde, considerando 22 doenças bacterianas, protozoárias e virais transmitidas por alimentos, apontam *Campylobacter spp* como a principal bactéria causadora de doenças diarreicas, com 96 milhões de casos no mundo<sup>6</sup>.

Neste mesmo estudo da OMS, os pacientes pediátricos foram divididos em dois grandes grupos para análise dos patógenos causadores de doenças de origem alimentar no mundo: crianças menores de 5 anos e com 5 anos ou mais. Observou-se que em crianças com menos de 5 anos mais uma vez a bactéria mais prevalente foi *Campylobacter*, representando 47.988.357

(22,13%) em 216.839.210 de casos no mundo, seguida por *Shigella*, positiva em 15.516.627 (7,15%) de casos do total e *Salmonella*, encontradas em 15.274.234 (7,04%) de pacientes<sup>6</sup>. Estes dados vão de encontro aos resultados encontrados na pesquisa feita no Hospital Público de Akeniz, que apontou a *Campylobacter* como a bactéria com a maior prevalência entre as crianças menos de 5 anos, com resultado positivo em 38 (40%) de 95 casos analisados, seguida pela *Salmonella*, encontrada em 34 (35%) casos do total e *E. coli* produtora de toxina shiga foi responsável por 20 casos (21%).

Por outro lado, em um estudo realizado entre 2008 a 2011 na Turquia, no qual foram isoladas 122 cepas de bactérias em crianças de 0 a 5 anos de idade, a bactéria mais prevalente foi a *Salmonella* sp., responsável por 87 casos (71,3%). Considerando os três patógenos mais prevalentes, no entanto, os resultados deste estudo condizem com os resultados encontrados no estudo da OMS, pois apontam a *Campylobacter* sp. como a segunda bactéria mais prevalente nesse grupo, com um total de 30 casos (24,50%), seguida da *Shigella* apresentando 5 casos (4,09%)<sup>7</sup>.

No grupo de crianças com 5 ou mais anos de idade, as bactérias mais prevalentes no Hospital Público de Akdeniz foram *Campylobacter*, responsável por 8 (72%) dos 11 casos de doenças diarreicas e *Salmonella*, isolada em 6 (54%) casos do total (54%), e não havia crianças dessa faixa etária com nenhuma outra bactéria. Nestas crianças, *Shigella* e toxina shiga não foram encontradas. Estas duas bactérias também foram as mais prevalentes no mundo nesta categoria de pacientes, mas *Salmonella* apresentou mais casos do que *Campylobacter*: a *Salmonella* foi encontrada em 60.293.254 (18,42%) de casos no total de 327.209.075 de doenças, e a *Campylobacter* foi encontrada em 42.883.268 (13,10%) do total de casos analisados. Uma quantidade relevante de *Shigella* também foi relatada

na população mundial, tendo apresentado 34.049.173 (10,40%) de casos positivos<sup>6</sup>. O grupo de crianças com mais de 5 anos de idade não foi analisado no estudo nacional da Turquia, impossibilitando a comparação de dados.

## CONCLUSÃO

A diarreia aguda na infância ainda é uma síndrome frequente que se encontra entre as principais causas de consulta, hospitalização e morte, especialmente em países em desenvolvimento. Enquanto o rotavírus é o patógeno mais prevalente em relação aos demais causadores dessa doença em países desenvolvidos, as bactérias são mais importantes para as crianças nos países em desenvolvimento. Fatores como baixa idade, deficiências nutricionais, higiene física e alimentar inadequadas, desmame precoce, aglomerações domiciliares e institucionais, ausência de saneamento básico nos locais de permanência, contato com água contaminada e períodos quentes do ano favorecem a etiologia bacteriana.

Crianças menores de cinco anos de idade são especialmente vulneráveis a doenças transmitidas por alimentos, como a síndrome diarreica, e embora este grupo represente apenas 9% da população mundial, quase metade dos casos e cerca de 33% das mortes por essas doenças podem ocorrer nesta faixa etária, demonstrando que os esforços governamentais e as agências internacionais são essenciais para a prevenção dessas patologias. Em todos os aspectos apresentados nesse estudo, foi possível compreender a necessidade de atenção dos profissionais de saúde para a doença diarreica em todo o mundo. Também, é importante averiguar o agente etiológico desta doença, permitindo tratamentos mais específicos e eficazes e, com isso, reduzir progressivamente as taxas de morbimortalidade.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Diarrhoea [Internet]. [citado em 22 abr. 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/topics/diarrhoea/en/>. Published 2013.
2. Turkish Statistical Institute. Turkey health survey 2012. [Internet]. [citado em 22 mar. 2019]. Disponível em: <http://www.turkstat.gov.tr/HbPrint.do?id=13490>
3. Almeida MTG, Silva RM, Donaïre LM, Moreira LE, Martinez MB. Enteropathogens associated with acute diarrheal disease in children. *J Pediatr (Rio J)*. 1998; 74(4):291-8.
4. Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: A review of active surveillance data. *Bull World Health Organ*. 1982; 60(4):605-13.
5. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. Diarreia aguda em adultos e crianças: uma perspectiva mundial. [Internet]. [citado em 24 mar. 2019]. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/acute-diarrhea-portuguese-2012.pdf>
6. World Health Organization. The global view of campylobacteriosis. Utrecht, Netherlands, 9-11 July 2012. [Internet] [citado em 14 abr. 2019]. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80751/9789241564601\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80751/9789241564601_eng.pdf?sequence=1)
7. Gülmez D, Gür D, Hascelik G, Güleşen R, Levent B. Ulusal Enterik Patojenler Laboratuvar Sürveyans Ağına (UEPLA) Dâhil Olan Bir Üniversite Hastanesinin Deneyimleri: Dört Yıllık Salmonella, Shigella ve Campylobacter Veriler. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2012; 42(3):85-92. doi:10.5222/TMCD.2012.085

## EFEITO INIBITÓRIO DO EXTRATO DE *Croton urucurana* (BAILL) SOBRE BACTÉRIAS DE INTERESSE CLÍNICO

### INHIBITORY EFFECT OF *Croton urucurana* EXTRACT (BAILL) ON BACTERIALS OF CLINICAL INTEREST

Gabrielly Rodrigues de Oliveira\*, Andréia de Haro Moreno\*\*

#### RESUMO

A *Croton urucurana*, conhecida popularmente como sangra d'água, é uma árvore da flora brasileira conhecida pelos seus efeitos cicatrizante, anti-inflamatório, antibacteriano, antifúngico e antineoplásico. As partes mais usadas na preparação de compressas é a casca, fervida em água, e a resina bruta, utilizadas para aplicação direta sobre feridas e lesões epidérmicas relacionadas à psoríase. O objetivo do trabalho foi avaliar o potencial inibitório de crescimento antimicrobiano da resina e do extrato aquoso das cascas de *C. urucurana* sobre oito espécies de bactérias de interesse clínico. As amostras (cascas), após secagem a 40°C, foram fragmentadas e preparado o extrato aquoso a 20% (p/v) pela técnica farmacopeica de decocção. A resina foi utilizada *in natura*, por representar a forma tradicional de uso. Em seguida, procedeu-se ao ensaio antimicrobiano (técnica de difusão em ágar) contra as seguintes bactérias de interesse clínico: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*. Após incubação a 37°C durante 24h procedeu-se à leitura dos halos de inibição com auxílio de paquímetro digital. Foram observados halos de inibição com diâmetros superiores a 1 cm para as bactérias testadas, com exceção apenas em *E. coli*, *P. aeruginosa* e *S. aureus*, evidenciando o potencial inibitório do extrato e da resina sobre cinco bactérias patogênicas. Portanto, o extrato aquoso e a resina de *C. urucurana* demonstraram efeito inibitório bastante satisfatório frente a cinco bactérias patogênicas, podendo contribuir futuramente para o desenvolvimento de formulações farmacêuticas em tratamentos menos agressivos e de menor custo.

**Palavras-chave:** Atividade antimicrobiana. Extratos vegetais. Bactérias de interesse clínico.

#### ABSTRACT

*Croton urucurana*, popularly known as "water bleeding", is a tree of Brazilian flora known for its healing, anti-inflammatory, antibacterial, antifungal and antineoplastic effects. The most used parts in the preparation of compresses are the water-boiled shell and the crude resin used for direct application on wounds and epidermal lesions related to psoriasis. The objective of this study was to evaluate the antimicrobial growth inhibitory potential of the resin and the aqueous extract of the *C. urucurana* shells on eight species of bacteria of clinical interest. The samples (shells), after drying at 40 ° C, were fragmented and the 20% (w/v) aqueous extract prepared by the pharmacopoeial decoction technique. The resin was used *in natura*, because it represents the traditional form of use. Antimicrobial assay (agar diffusion technique) was then tested against the following bacteria of clinical interest: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. After incubation at 37°C for 24 hours, the inhibition halos were read using a digital caliper. Inhibition halos with diameters greater than 1 cm were observed for the bacteria tested except for *E. coli*, *P. aeruginosa* and *S. aureus*, evidencing the inhibitory potential of the extract and resin on five pathogenic bacteria. Therefore, the aqueous extract and the *C. urucurana* resin showed a very satisfactory inhibitory effect against five pathogenic bacteria, and may contribute in the future to the development of pharmaceutical formulations in less aggressive and lower cost treatments.

**Keywords:** Antimicrobial assay. Plant extract. Bacteria of clinical interest.

\* Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.

\*\* Farmacêutica, mestre e doutora em Ciências Farmacêuticas, área de Análise e Controle de Medicamentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas (UNESP), Araraquara-SP. Coordenadora do Curso de Farmácia e Docente dos cursos de Biomedicina, Enfermagem e Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP. Contato: ahmoreno.fipa@gmail.com



## INTRODUÇÃO

A descoberta de medicamentos oriundos de plantas medicinais tem desempenhado um papel importante no tratamento, cura e prevenção de um amplo espectro de doenças, especialmente do câncer<sup>1-3</sup>. Dentre as muitas espécies que fornecem novas substâncias químicas com grande potencial, destacamos as Euforbiáceas, família constituída de árvores, arbustos e erva, que se caracterizam por apresentarem látex e fruto tricôca<sup>4</sup>. Esta espécie é endêmica em regiões tropicais e subtropicais da América do Sul com ampla dispersão pelo Brasil, onde ocorre nos estados da Bahia, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul<sup>5,6</sup>.

Nesta família encontramos o gênero *Croton*, de grande importância química e farmacológica. Deste gênero já foram isolados terpenos, alcaloides e flavonoides, sendo atribuídas a estes agrupamentos químicas várias ações farmacológicas, entre elas as ações hipotensoras, anti-inflamatórias, estimulante intestinal, inseticida, bactericida, coagulante sanguínea, antibiótica, antineoplásica e cicatrizante. A população usa as espécies deste gênero para combater tênia, malária, doenças sexualmente transmissíveis, hemorragias, problemas intestinais, insetos, torções, tumor, câncer, febre, resfriado, disenteria, doenças de pele e pulmão, distúrbios do sistema nervoso central, reumatismo e feridas<sup>7</sup>.

No gênero *Croton* destacamos a espécie *C. urucurana* popularmente conhecida como "sangra d'água". Trata-se de uma árvore de 10 a 12 metros de altura, caule com 25 cm de diâmetro e látex cor de sangue. A população utiliza o látex, a casca e a folha como cicatrizantes, motivos pelo qual conhecemos estas drogas para nosso estudo, tomados pelos sentimentos descritos e bem representados desde 1938 na frase de Barroso: "Fala-se muito em compostos sintéticos como *synonymos* ou equivalentes de corpos orgânicos naturais. Si, em verdade, no entanto, a natureza pode ser imitada, não pode de modo algum ser substituída"<sup>8</sup>.

Muitas espécies de *Croton* produzem óleos essenciais ricos em mono e sesquiterpenoides, como também fenilpropanoides<sup>9</sup>. A droga pode ser constituída pela casca de caule de *C. urucurana*, ou seja, do conjunto de tecidos situados externamente ao câmbio vascular,

presente em plantas com crescimento secundário, além de poder ser constituída de látex, geralmente de difícil coleta, dando-se preferência pela casca<sup>10</sup>.

O gênero *Croton* é bastante rico em diterpenos cledoranos, que podem ser encontradas em distintas partes das plantas, inclusive nos óleos essenciais<sup>11</sup>. Extratos de *C. urucurana* foram descritivos por apresentarem atividades antibacterianas contra *Staphylococcus aureus* e *Salmonella typhimurium*<sup>12</sup>, antifúngica contra fungos causadores de micoses de peles<sup>13</sup>, antimicrobiana e antioxidante<sup>14</sup>, anti-hemorrágica<sup>15</sup> e analgésica<sup>16</sup>.

A "sangra d'água" é utilizada na forma de chá da casca para obter benefício no alívio e/ou tratamento de gastrites, úlceras e também dores nas costas<sup>17</sup>. O látex é utilizado na medicina popular por via oral ou através de administração tópica. No primeiro caso, é utilizado no tratamento de câncer, reumatismo, hemorragias, gripes, tosses, úlceras estomacais, cólicas intestinais, diarreia e no combate a infecção. No tratamento de infecções herpéticas, logo após a extração de dentes e úlceras na boca, úlceras abertas na pele e feridas ele é aplicado topicamente<sup>16</sup>.

Além disso, a população utiliza ainda as espécies deste gênero para combater tênia, malária, doenças sexualmente transmissíveis, hemorragias, problemas intestinais, insetos, torções, tumor, câncer, febre, resfriado, disenteria, doenças de pele e pulmão, distúrbios do sistema nervoso central, reumatismo e feridas. Estudos mostraram que o látex possui também atividade antiproliferativa, imunomoduladora e anti-inflamatória, além de antinociceptiva<sup>16</sup> no tratamento de gastrite, úlceras estomacais, hemorroidas e dores nas pernas<sup>18</sup>.

Desta forma, o conhecimento sobre as propriedades biológicas das plantas tem despertado o interesse de muitos pesquisadores, quanto à sua utilização com custo mais acessível à população em diferentes tratamentos sistêmicos ou tópicos. A pesquisa da propriedade antimicrobiana desperta especial interesse quanto à utilização em diversos tratamentos tópicos com tendência a processos infecciosos, como na psoríase.

## OBJETIVO

Avaliar o potencial inibitório de crescimento antimicrobiano da resina e do extrato aquoso das cascas

de *C. urucurana* sobre oito espécies de bactérias de interesse clínico.

## MÉTODO

### Obtenção das amostras

A planta (*C. urucurana*) foi coletada na região de Santa Adélia, localizada no interior de São Paulo, devidamente identificada, com aproximadamente 10 anos de idade. A colheita foi realizada em 11 de maio de 2018 pela manhã, no horário das 7 às 10 horas. Foram coletados fragmentos da casca, secos em estufa a 40°C e pequena porção da resina.

### Preparação do extrato aquoso

Para a preparação do extrato aquoso foram transferidos 20 gramas da casca, triturada por turbólise para um béquer 100 mL de água destilada, o qual foi levado ao aquecimento até fervura durante 10 minutos. Após arrefecimento, procedeu-se à filtração em papel de filtro semiquantitativo e o filtrado obtido foi utilizado na verificação e comprovação da atividade antimicrobiana. A resina foi utilizada *in natura*, por representar a forma tradicional de uso.

### Preparação dos inóculos

Foram utilizadas 8 cepas de micro-organismos, pertencentes ao Laboratório de Microbiologia do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA): *Escherichia coli* (ATCC 25922 P), *Enterococcus faecalis* (ATCC ver), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC ver), *Proteus mirabilis* (ATCC ver), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC ver), *Staphylococcus aureus* (ATCC 26923) e *Staphylococcus epidermidis* (ATCC ver).

As cepas cultivadas em ágar *Brain Heart Infusion* (BHI) foram mantidas em temperatura de 4°C a 10°C e repicadas em tubos contendo 5 mL de caldo *Brain Heart Infusion* (BHI) e incubadas a 35°C ± 2°C, 24 horas antes do teste. Para o preparo do inóculo, as culturas jovens de cada micro-organismo foram padronizadas em caldo BHI estéril segundo a escala 0,5 de MacFarland, que corresponde aproximadamente a 1,5 x 10<sup>6</sup> UFC/mL. Foram utilizadas placas de Petri (60x15 cm) estéreis contendo ágar BHI, as quais foram inoculadas com 100 µL das suspensões bacterianas pela técnica de semeadura em superfície, com

auxílio de alça de Drigalski.

Para o ensaio antimicrobiano, foram dispostos discos de papel de filtro com 0,5 cm de diâmetro, devidamente esterilizados e embebidos com 200 µL do extrato aquoso de cascas de *C. urucurana* recentemente preparado. Foram utilizados também discos de papel de filtro embebidos com a resina *in natura*. Como controle positivo foram utilizados discos de papel embebidos com água destilada estéril. Em seguida, os discos foram depositados sobre a superfície dos meios inoculados com diferentes micro-organismos e as placas levadas à estufa a 35°C durante 24h. Após, as placas foram retiradas e os halos de inibição de crescimento medidos com auxílio de paquímetro digital.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi observado o aparecimento de halos de inibição com diâmetros superiores a 1 cm para as bactérias testadas, com exceção apenas em *E. coli*, *P. aeruginosa* e *S. aureus*, utilizando-se a concentração usual de 20% (p/v), evidenciando o potencial inibitório de crescimento do extrato e da resina sobre cinco bactérias patogênicas. Os resultados obtidos encontram-se descritos na Tabela 1.

**Tabela 1** - Valores obtidos para o ensaio antimicrobiano de difusão em ágar para o extrato aquoso e resina de *C. urucurana*

Micro-organismos	Concentração (% p/v)	Halo de inibição (mm)	MIC (µg/mL)
<i>Escherichia coli</i>	20	9.81	89.4
<i>Enterococcus faecalis</i>	20	12.7	54.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20	12.2	48.6
<i>Proteus mirabilis</i>	20	12.8	39.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	9.7	93.6
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	9.2	98.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20	11.2	61.3

Os resultados obtidos mostram o potencial antimicrobiano do extrato de *C. urucurana* frente aos micro-organismos testados, demonstrando que extratos de plantas podem apresentar perspectivas para a obtenção de antibióticos naturais<sup>19</sup>.

Desta forma, o potencial de inibição de crescimento

exibido pelo extrato de *C. urucurana* deve ser investigado com mais detalhes, em continuidade ao presente estudo, pois pode contribuir para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos naturais, os quais, se viáveis, poderão representar alternativas aplicáveis no tratamento de processos inflamatórios, infecciosos ou mesmo como antissépticos naturais incorporados em formulações cosméticas ou dermatológicas, apresentando custo acessível a grande parte da população, incluindo a mais carente.

Esse trabalho também demonstrou a importância em valorizar o conhecimento popular sobre o uso de plantas medicinais que, sob vários enfoques, possibilita entender suas culturas, bem como a utilização prática das plantas. Para muitos autores<sup>20</sup>, a etnobotânica é uma verdadeira investigação científica utilizando conhecimentos tradicionais empíricos em prol do melhoramento da qualidade de vida, não só dos seres humanos, como do ambiente, pois o conhecimento das propriedades úteis em termos antropológicos tem como consequência a conservação das plantas. Porém, as plantas utilizadas só passam a ter um valor agregado e podem ser consideradas como medicinais após a realização de pesquisas que tornem válido o seu uso popular pela demonstração científica de sua eficácia e avaliação da sua segurança<sup>21,22</sup>.

Contudo, apesar da grande utilização das plantas medicinais e dos estudos que comprovam seus efeitos farmacológicos, ainda é necessário um trabalho de

orientação profissional tanto com os comerciantes quanto com a população, a fim de que a utilização seja segura e eficaz. A ideia de que “por ser natural não faz mal” predomina entre os usuários de plantas medicinais, pois mesmo sem conhecimento comprovado das propriedades e/ou toxicidade, as pessoas acabam usando-as como forma de atenção primária a saúde.

Assim, é importante ressaltar que o emprego de plantas medicinais no tratamento ou prevenção de determinadas enfermidades deve ser orientado e acompanhado por profissionais de saúde, evitando riscos de toxicidade e possibilitando a descoberta e/ou comprovação de inúmeras ações terapêuticas que podem ser oferecidas pelas plantas.

## CONCLUSÃO

O extrato aquoso e a resina de *C. urucurana* demonstrou efeito inibitório de crescimento microbiano bastante satisfatório frente a cinco bactérias patogênicas de interesse clínico, podendo contribuir futuramente para o desenvolvimento de formulações farmacêuticas em tratamentos menos agressivos e de menor custo.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Laboratório Multidisciplinar e ao Laboratório de Microbiologia do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), onde foram realizadas as análises microbiológicas, e à colaboradora Marli Nascimento Gama pelo apoio técnico.

---

## REFERÊNCIAS

- 1 Butler MS. The role of natural product chemistry in drug discovery. *J Nat Prod.* 2004; 67(12):2141-53.
- 2 Cordeiro KW, Pinto LA, Formagio SN, Andrade SF, Sassuya CAL, Freitas KC. Antiulcerogenic effect of *Croton urucurana* Baillon bark. *J Ethnopharmacol.* 2012; 143(1):331-7.
- 3 Bettolo RM, Scarpati ML. Alkaloids of *Croton draconoides*. *Phytochem.* 1979; 18(3):520-1.
- 4 Smith LB, Downs RJ, Klein RM. Flora ilustrada catarinense: Euphorbiaceas. Itajaí, SC: Herbário Barbosa Rodrigues; 1998.
- 5 Costa AF. Farmacognosia. 2ª. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1978.
- 6 Lorenzi H. Botânica sistemática. 2ª. ed. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum; 2012.
- 7 Farnsworth NR, Blomster, RN, Messmer WM, King JC, Persinos GJ, Wilkes JD. A phytochemical and biological review of the genus *Croton*. *J Nat Prod.* 1969; 32(1):1-28.
- 8 Marques LC. Fitoterapia: componente modista da “onda verde” ou pretendente à categoria de ciência? *Rev Racine.* 1998; 43:76.
- 9 Palmeira SFJ, Alves VL, Moura FS, Vieira, LFA, Conserva LM, Lemos RPL. Constituintes químicos das folhas de *Croton sellowii* (Euphorbiaceae). *Rev Bras Farmacogn.* 2006; 16(3):397-402.
- 10 Richter HG, Mazzoni-Viveiro SC, Akves ES, Luchi AE, Costa CG. Padronização de critérios para a descrição anatômica da casca: lista de característica e glossário de termos. Instituto Florestal. 1996; 16:1-25.
- 11 Zuchinalli A. Estudo de propriedades químicas, estruturais e biológicas da espécie vegetal *Croton urucurana*. [dissertação]. Florianópolis, SC: Universidade Federal de Santa Catarina; 2009.

- 12 Peres MTLP, Monache FD, Cruz AB, Pizzolatti MG, Yunes RA. Chemical and antimicrobial activity of *Croton urucurana* Baillon (*Euphorbiaceae*). *J Ethnopharmacol.* 1997; 56(3):223-6.
- 13 Gurgel LA, Sidrim JJC, Martin DT, Filho V, Rao VS. In vitro antifungal activity of dragon's blood from *Croton urucurana* against dermatophytes. *J Ethnopharmacol.* 2005; 97(2):409-12.
- 14 Simionatto E, Bonani VFL, Morel AF, Roppi JL, Stuker CZ. Chemical composition and evaluation of antibacterial and antioxidant activities of the essential oil of *Croton urucurana* Baillon (*Euphorbiaceae*) steam bark. *J Braz Chemical Society.* 2007; 18(5):879-85.
- 15 Peres MTLP, Pizzolatti MG, Yunes RA, Monache FD. Clerodane diterpenes of *Croton urucurana*. *Phytochem.* 1998, 24(4):171-4.
- 16 Peres MTLP, Monache FD, Pizzolatti MG, Santos ARS, Beirith A, Calixto JB, et al. Analgesic compounds of *Croton urucurana* Baillon. Pharmacological criteria used in their isolation. *Phytother Research.* 1998; 12(3):209-11.
- 17 Alves EO, Mota JH, Soares TS, Vieira MC. Crescimento e distribuição espacial de *Croton urucurana* Baill. *Dourados: Revista Caatinga.* 2008; 21:83-8.
- 18 Oliveira IS, Lima JCS, Silva RMS, Martins DTO. Triagem da atividade antibacteriana *in vitro* do látex e extratos de *Croton urucurana* Baillon. *Rev Bras Farmacogn.* 2008; 18(4):587-93.
- 19 Belem LF. Atividade antifúngica de óleos essenciais *in vitro* contra cepas de *Malessezia furfur*. *Rev Bras Plantas Med.* 2003; 6(1):77-83.
- 20 Souza AA, Wiest JM. Atividade antibacteriana de *Aloysia gratissima* (Gill et Hook) Tronc. (garupa, erva-santa) usada na medicina tradicional no Rio Grande do Sul, Brasil. *Rev Bras Plantas Med.* 2007; 9(3):23-9.
- 21 Elisabetsky E. Etnofarmacologia de algumas tribos brasileiras. In: Ribeiro D. *Suma etnológica brasileira.* Petrópolis, RJ: Vozes; 1997.
- 22 Avancini CAM, Wiest JM. Atividade desinfetante do decocto de *Hypericum caprifoliatum* Cham. Frente a diferentes doses infectantes de *Staphylococcus aureus* (agente infeccioso em mastite bovina). *Rev Bras Plantas Med.* 2008; 10(1):64-9.

## FUNGOS DE AMBIENTE HOSPITALAR: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DOS SANITIZANTES

### HOSPITAL ENVIRONMENTAL FUNGI: EVALUATION OF SANITIZANT EFFECTIVENESS

Moniele Saes Cabrera\*, Thais Cristina Calunga\*, Natalia Lima Brandini\*, Vinicius Areia Garcia\*, João Vitor Bordinhão Begnoci\*, Ana Luisa Stefane Fonseca\*, Manzélio Cavazzana Júnior\*\*

#### RESUMO

Até o início da década de 1980 as espécies bacterianas eram consideradas os principais responsáveis pelas infecções hospitalares. Atualmente, as doenças fúngicas, especialmente pulmonares, têm recebido destaque entre as doenças adquiridas no ambiente hospitalar. Nosso estudo aponta que mesmo após a higienização sistemática do ambiente hospitalar com produtos recomendados e aprovados para esse fim, é possível detectar espécies fúngicas de interesse médico e que, além disso, a diversidade de espécies antes e depois do processo de higienização não diminui significativamente. No material coletado para as análises foram detectadas espécies pertencentes aos gêneros *Aspergillus*, *Penicillium*, *Trichosporum*, *Fusarium*, *Rhodotorula*, *Geotrichum* e *Curvularia*, relacionados a micoses pulmonares e dermatofitoses. Baseados nestes dados, testamos os sanitizantes utilizados na rotina hospitalar e verificamos que estes produtos, quando utilizados de acordo com as recomendações do fabricante, auxiliam a remoção mecânica de fungos e sugidades, porém, não são capazes de inativá-los, preservando-os no ambiente. A presença de espécies fúngicas em ambientes hospitalares é algo comum, mas em grandes quantidades podem infectar imunodeprimidos, situação comum em pacientes internados. A utilização de sanitizantes eficazes é de extrema importância para o controle de infecções hospitalares de qualquer espécie.

**Palavras-chave:** Infecção hospitalar. Sanitizantes. Nosocomiais. Fungos. Fungigrama.

#### ABSTRACT

Until the early 1980s, bacterial species were considered to be primarily responsible for hospital infections. Currently, fungal diseases, especially lung diseases, have been highlighted among diseases acquired in the hospital environment. Our study points out that even after systematic sanitation of the hospital environment with recommended and approved products for this purpose, it is possible to detect fungal species of medical interest and, furthermore, the diversity of species before and after the sanitation process does not decrease significantly. In the material collected for the analysis were detected species belonging to the genera *Aspergillus*, *Penicillium*, *Trichosporum*, *Fusarium*, *Rhodotorula*, *Geotrichum* and *Curvularia*, related to pulmonary mycoses and dermatophytosis. Based on these data, we tested the sanitizers used in the hospital routine and found that these products, when used according to the manufacturer's recommendations, help the mechanical removal of fungi and sugars, but are not able to inactivate them, preserving them in the environment. The presence of fungal species in hospital environments is common, but in large quantities can infect immunosuppressed, a common situation in hospitalized patients. The use of effective sanitizers is of utmost importance for the control of nosocomial infections of any kind.

**Keywords:** Hospital infection. Sanitizers. Nosocomial. Fungi. Fungigrama.

\* Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.

\*\*Docente das disciplinas de Parasitologia e Micologia do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.  
Contato: manzeliio@usp.com.br



## INTRODUÇÃO

O Reino *Fungi* alberga espécies de microrganismos que são encontrados em praticamente todo o planeta. Embora sejam estimados em 250 mil espécies, menos de 150 foram descritos como patógenos humanos<sup>1</sup>. Esses microrganismos possuem alta capacidade de adaptação metabólica, permitindo sua sobrevivência nos mais diversos ambientes, seja em um substrato vegetal ou animal e até mesmo em ambientes abióticos, garantindo perpetuação das espécies fúngicas<sup>1,2</sup>. Quanto à forma, aparecem como leveduras, bolores ou ainda dimórficos. Os fungos são capazes de colonizar seres humanos e animais e, frente à perda do equilíbrio parasita-hospedeiro, podem causar diversos quadros infecciosos com formas clínicas localizadas ou disseminadas<sup>3</sup>. As portas de entrada no hospedeiro são as vias aéreas superiores ou quebra na barreira epidérmica após traumatismos com objetos perfuro-cortantes<sup>3</sup>. Agentes como *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus* e espécies de zigomicetos, considerados, antigamente, como contaminantes de laboratório e, portanto, de pouca importância clínica, são agora conhecidos como causadores de enfermidades disseminadas, endocardites, infecções pulmonares, ceratites entre outras, em pacientes imunodeprimidos<sup>4,5</sup>. Portanto, estes fungos devem ser considerados, além dos patógenos clássicos, como por exemplo, *Paracoccidioides brasiliensis* e *Histoplasma capsulatum*, como possíveis agentes de quadros infecciosos<sup>5</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar a diversidade de espécies fúngicas em um hospital de uma cidade do interior paulista e testar a eficácia dos sanitizantes mais utilizados nesses locais sobre as amostras isoladas.

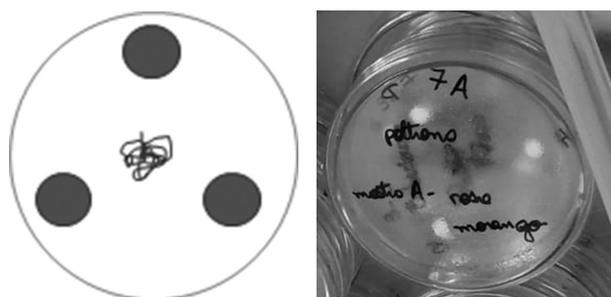
## MATERIAL E MÉTODO

Foram coletadas amostras de leitos hospitalares, grades de ar condicionado, chão, paredes e portas utilizando um swab umedecido com solução fisiológica (NaCl 0,9%). O material coletado foi inoculado em *ágar-sabouraud* suplementado com 1% de glicose, incubados em estufa bacteriológica a 35°C por 72 horas. Posteriormente, as colônias fúngicas foram avaliadas macro e microscopicamente para identificação das espécies. As colônias fúngicas foram isoladas de acordo com suas diferenças morfológicas e cultivadas no mesmo

meio de cultura para a realização dos testes.

O método utilizado foi baseado nas técnicas para realização de fungigramas, na qual discos de papéis de filtro estéreis, medindo cerca de 1,5 cm, são embebidos com os sanitizantes diluídos na concentração indicada pela embalagem do produto, sendo: Pluron H4 Marine (detergente de uso geral) HTECH ALCALINO (detergente/desinfetante). Os discos embebidos com cada produto foram colocados nas extremidades das placas de Petri contendo o meio de cultura e cada espécie fúngica selecionada foi inoculada no centro da placa (Figura 1) e incubada a 36° C. A eficácia de cada produto foi avaliada pela medida do halo de inibição formado em comparação com cloreto de benzalcônio e fármacos de conhecida eficácia como Itraconazol e Cetoconazol.

**Figura 1** - Fungigrama: disposição dos discos de papel impregnados com sanitizante



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nas décadas de 1970 e 1980, a sepse por bactérias gram negativas era a principal preocupação dentre as infecções hospitalares. Durante as décadas de 1980 e 1990, as bactérias gram positivas, particularmente *Staphylococcus* e *Enterococcus*, passaram a ser o principal foco de atenção<sup>6</sup>.

No Brasil, aproximadamente 4 milhões de pessoas possuem infecções fúngicas a cada ano. Desse total, 2,8 milhões são infecções causadas por *Candida sp* e 1 milhão por *Aspergillus sp*, que avançam principalmente em pessoas com defesas orgânicas enfraquecidas em razão do uso de medicamentos pós transplantes, câncer ou AIDS, do uso intensivo de antibióticos ou de procedimentos invasivos como sondas e cateteres em Unidades de Terapia Intensiva<sup>7</sup>. Nesse estudo, buscamos esses agentes infecciosos nos hospitais da cidade de Catanduva-SP e, também, testamos os sanitizantes utilizados na rotina

hospitalar, em uma técnica análoga ao fungigrama utilizado para avaliar a eficácia de antifúngicos.

Foram encontrados nos corredores de acesso uma flora fúngica comum a ambientes internos hospitalares e não hospitalares. Foram obtidas cerca de 400 unidades formadoras de colônias, sendo 105 morfotipos diferentes. As espécies mais frequentes foram: *Penicillium* sp, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Candida albicans*, *Trichosporum rubrum*, *Rhodotorula* sp, *Rhizopus*, *Fusarium oxysporum* e *Fusarium solani* (Tabela 1). Dentre a imensa diversidade das espécies fúngicas, poucas desenvolvem doenças em pacientes imunocompetentes, porém, dentre as espécies identificadas neste estudo, apenas o gênero *Rhizopus* não está relacionado como patógeno humano, as demais desenvolvem em pacientes imunocomprometidos, gerando doenças pulmonares, de pele e de mucosas. Destacou-se uma grande incidência de amostras do gênero *Aspergillus*, responsável pela doença denominada de Bola Fúngica pulmonar ou aspergilose pulmonar, comum em hospitais e mais problemática em UTIs e pediatrias.

Dentre as amostras isoladas, a espécie *Candida albicans* teve uma frequência muito baixa, contrapondo o que mostra a literatura em que esta espécie aparece como uma das mais frequentemente relacionadas com infecções hospitalares<sup>7</sup>. Além da Candidíase, a Aspergilose invasiva pelas espécies *Aspergillus fumigatus* e *Aspergillus niger* teve um grande aumento no número de casos nos últimos anos<sup>8</sup>. Essa infecção fúngica está relacionada a reformas, pelo fato de se desenvolver em paredes com um nível mínimo de umidade.

Outras espécies como *Trichosporum rubrum* (Tabela 1) estão associadas a micoses de pele. As espécies do gênero *Fusarium* também estão associadas a micoses pulmonares, porém pouco frequentes em casos de infecções hospitalares.

Em uma segunda etapa deste estudo verificamos a capacidade dos sanitizantes utilizados na rotina de limpeza e desinfecção de superfícies de inibir o crescimento das espécies fúngicas isoladas. Os agentes químicos foram os mesmos utilizados na mesma concentração da rotina de limpeza dos quartos bem como utensílios. O meio ambiente hospitalar está intimamente relacionado com infecções, podendo proporcionar focos de contato

**Tabela 1** - Frequência das espécies fúngicas encontradas no ambiente hospitalar

Espécies fúngicas	Número de colônias	Porcentagem
<i>Aspergillus niger</i>	32	30,40
<i>Penicillium</i>	17	16,19
<i>Aspergillus flavus</i>	15	14,28
<i>Trichosporum rubrum</i>	14	13,00
<i>Fusarium oxysporum</i>	14	13,00
<i>Fusarium solani</i>	8	7,60
<i>Rhizopus</i> sp	5	4,76
<i>Rhodotorula</i> sp	4	3,80
<i>Geotrichum</i> sp	4	3,80
<i>Curvularia</i> sp	1	0,95
Total	105	100

e de transmissão<sup>9,10</sup>. Segundo a ANVISA<sup>2</sup>, dentre os desinfetantes mais comumente utilizados estão: hipoclorito de sódio, formaldeído, compostos fenólicos, iodo, alcoóis e glutar, e menos frequentes os quaternários de amônio. A mesma agência determina fungos totais como padrão de contaminação em ambientes climatizados, sendo que as contagens não podem passar de 750 UFC/m<sup>3</sup>, porém, este estudo não teve como objetivo esta quantificação, mas a avaliação das espécies presentes. Desse modo, verificamos que apesar da constante limpeza dos ambientes testados, a presença das espécies fúngicas ainda era frequente e os testes realizados com os sanitizantes mostram que a concentração indicada no rótulo desses produtos não foi capaz de inibir o crescimento das espécies fúngicas isoladas.

O controle da população de microrganismos é de extrema importância para a prevenção de infecções hospitalares e os agentes químicos a serem utilizados devem ser eficazes na remoção e inativação de microrganismos. Estudos que testam os produtos indicados na limpeza hospitalar são escassos e nossos resultados sugerem erros na manipulação ou na eficácia dos princípios ativos indicados para esse fim.

## REFERÊNCIAS

- 1 Caggiano G, Iatta R, Laneve A, Manca F, Montagna MT. Observational study on candidaemia at a university hospital in southern Italy from 1998 to 2004. *Mycoses*. 2008; 51(2):123-28.
- 2 Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Detecção e identificação dos fungos de importância médica. [Internet]. [citado em 22 mar. 2019]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/servicosade/microbiologia/mod\\_7\\_2004.pdf](http://www.anvisa.gov.br/servicosade/microbiologia/mod_7_2004.pdf)
- 3 Nakamura HM, Caldeira, SM, Avila MAG. Incidência de infecções fúngicas em pacientes cirúrgicos: Uma abordagem retrospectiva. *Rev Sobec*. 2013; 18(3):49-58.
- 4 Sidrim JJC, Moreira JLB. Fundamentos clínicos e laboratoriais da micologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1999.
- 5 Bouza E, Peláez T, Pérez-Molina J, Marín M, Alcalá L, Padilla P, et al. Demolition of a hospital building by controlled explosion: the impact on filamentous fungal load in internal and external air. *J Hosp Infect*. 2002; 52:234-42.
- 6 Távora LGF, Gambale W, Heins-Vacari EM, Arriagada GLH, Lacaz CS, Santos CR, et al. Comparative performance of two air samples for monitoring airborne fungal propagules. *Braz J Med Biol Res*. 2003; 36:613-6.
- 7 Raad I, Tarrand J, Hanna H, Albitar M, Janssen E, Boktour M, et al. Epidemiology, molecular mycology, and environmental sources of *Fusarium* infection in patients with cancer. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23:532-7.
- 8 Migott GB, Santos FM, Pagnussat LR. Perfil clínico e epidemiológico de pacientes com suspeita de aspergilose pulmonar em hospital do estado Rio Grande do Sul, Brasil. *R Epidemiol Control Infec*. 2017; 7(1):34-9.
- 9 Vargas KC. Avaliação da eficiência de sanitizantes em setores de radiologia em hospitais. *Rev Agrogeoambiental*. 2010; 2(1):21-25.
- 10 Srebernick SM. utilização do dióxido de cloro e do ácido peracético como substitutos do hipoclorito de sódio na sanitização do cheiro-verde minimamente processado. *Ciênc Tecnol Aliment*. 2007; 27(4):744-50.

## PERFIL DOS MASTÓCITOS E MACRÓFAGOS NA CARCINOGENESE INDUZIDA POR BENZOPIRENO

### PROFILE OF MASTOCYTES AND MACROPHAGES IN CARCINOGENESIS INDUCED BY BENZOPYRENE

Anieli Camaroti Glad\*, Carolina Caporusso Infante\*, Helena Ribeiro Souza\*\*, Ana Paula Girol\*\*\*

#### RESUMO

A poluição do ar e o tabagismo são interferentes carregados de agentes carcinogênicos, sendo uma importante classe os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, da qual pertence o benzo(a)pireno. Esse composto, por apresentar alto poder de toxicidade, é utilizado em vários modelos de estudos e sua ação se relaciona a mecanismos de alteração dos processos metabólicos, de absorção e reparo de DNA, sendo muito frequente em induções de câncer de pulmão do tipo adenocarcinoma em modelos animais. Diante da grande incidência de câncer de pulmão, os objetivos desse estudo foram avaliar mastócitos, macrófagos e mediadores inflamatórios em modelo de carcinogênese induzida por benzo(a)pireno. Para a indução da carcinogênese, após a aprovação do projeto (certificado nº 06/18), um grupo de ratos *Wistar* foi anestesiado intraperitonealmente (i.p.) com ketamina e xilasina e submetido a única instilação intrapulmonar, no pulmão direito, com 100 µl de uma solução de benzo(a)pireno (50 mg/kg) diluído em DMSO a 10%. Animais sem manipulação foram usados como controle. Os ratos foram mantidos por 6 semanas e então eutanasiados, por dose excessiva de anestésico, para retirada dos pulmões. Alguns fragmentos foram fixados e processados para inclusão em parafina e análises histopatológicas e quantitativas, por imuno-histoquímica, de mastócitos e macrófagos. Outros fragmentos pulmonares foram macerados e os sobrenadantes usados para dosagens de citocinas (IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α) e quimiocina (MCP-1). As análises histopatológicas indicaram alterações do parênquima pulmonar, com características de pré-malignidade. Nossos resultados das quantificações mostraram aumento do número de mastócitos e macrófagos nos animais induzidos pelo benzo(a)pireno comparados aos controles. Similarmente o grupo induzido apresentou níveis elevados de citocinas e quimiocina em relação ao controle. O modelo usado foi eficaz para induzir alterações pré-cancerígenas pulmonares e mostra o envolvimento dos mastócitos e macrófagos na modulação do ambiente tumoral.

**Palavras-chave:** Câncer de pulmão. Carcinoma. Mastócitos. Macrófago. Benzo(a)pireno.

#### ABSTRACT

Air pollution and smoking are interferences laden with carcinogenic agents, and an important class is polycyclic aromatic hydrocarbons, to which benzo(a)pyrene belongs. Due to its high toxicity, this compound is used in several study models and its action is related to mechanisms of alteration of metabolic processes, absorption and DNA repair, being very frequent in induction of adenocarcinoma-type lung cancer in animal models. Given the high incidence of lung cancer, the objectives of this study were to evaluate mast cells, macrophages and inflammatory mediators in an animal model of benzo(a)pyrene-induced carcinogenesis. For the induction of carcinogenesis, after project approval (certificate No. 06/18), a group of *Wistar* rats was anesthetized intraperitoneally (ip) with ketamine and xylazine and submitted to a single intrapulmonary instillation in the right lung with 100 µl of a benzo(a)pyrene solution (50 mg / kg) diluted in 10% DMSO. Animals without manipulation were used as controls. The rats were kept for 6 weeks and then euthanized by anesthetic overdose for lung removal. Some fragments were fixed and processed for paraffin inclusion. Histopathological and quantitative analyzes by immunohistochemistry of mast cells and macrophages were developed. Other pulmonary fragments were macerated and the supernatants used for cytokine (IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α) and chemokine (MCP-1) dosages. Histopathological analysis indicated alterations of the pulmonary parenchyma, with characteristics of pre-malignity. Our quantification results showed an increase in the number of mast cells and macrophages in benzo(a)pyrene-induced animals compared to controls. Similarly, the induced group presented high levels of cytokines and chemokine in relation to the control. The model used was effective to induce precancerous pulmonary changes and shows the involvement of mast cells and macrophages in the modulation of the tumor environment.

**Keywords:** Lung cancer. Carcinoma. Mast cell. Macrophage. Benzo(a)pyrene.

\* Acadêmicas do curso de Biomedicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.

\*\* Bióloga, mestre do Programa de Pós-Graduação em Genética, área de concentração Biologia Celular e Molecular, da Universidade Estadual Paulista (UNESP), de São José do Rio Preto-SP.

\*\*\* Bióloga, mestre em Morfologia pela UNIFESP, doutora em Genética, área de concentração Biologia Celular e Molecular e pós-doutora em Imunomorfologia pela UNESP de São José do Rio Preto-SP. Coordenadora do curso de Biomedicina e docente (nível I) das disciplinas de Biologia Celular, Histologia e Embriologia do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP, e docente da Pós-Graduação em Genética, UNESP de São José do Rio Preto-SP. Contato: anapaulagirol@hotmail.com



## INTRODUÇÃO

O processo de formação do câncer é definido como carcinogênese e ocorre quando células cancerosas, em condições favoráveis, passam a se proliferar e a gerar visivelmente um tumor. O câncer de pulmão está categorizado como um dos mais frequentes no mundo todo. Dados do INCA indicaram para 2018 uma estimativa de 31.270 novos casos<sup>1</sup>.

Os tumores presentes no pulmão podem ser decorrentes de metástases, ou seja, tumores presentes em outros órgãos que irradiaram até os pulmões, ou quando definidos com a nomenclatura de câncer de pulmão, indicam neoplasias malignas que se originaram no sistema respiratório<sup>2</sup>. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer de pulmão é dividido em: câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), sendo este o mais frequente e engloba carcinoma de células escamosas, carcinoma de células não pequenas e adenocarcinoma<sup>3</sup>. O adenocarcinoma é considerado o tipo histológico mais comum, sua prevalência ocorre não só em fumantes, mas também em não fumantes, ex fumantes, mulheres e adultos jovens com menos de 45 anos<sup>2</sup>. Tem seu processo de transformação celular e malignização em células que fazem o revestimento dos alvéolos e são responsáveis por produzir o muco pulmonar.

O benzopireno é um dos principais hidrocarbonetos aromáticos policíclicos presentes no ambiente e com alta capacidade carcinogênica, sendo usado na experimentação *in vivo*<sup>4</sup>. Este agente desencadeia no pulmão alterações inflamatórias como hiperplasia e formação de tecido linfóide associado aos brônquios (BALT)<sup>5</sup>.

No ambiente tumoral ocorre o desequilíbrio de células inflamatórias, como os mastócitos (MCs) que são células normalmente associadas à distúrbios alérgicos, porém apresentam diversos papéis nas funções teciduais, em doenças inflamatórias, neurológicas e funcionais<sup>6</sup>.

Há dois tipos de mastócitos, os que se localizam no tecido conjuntivo como pele e cavidade peritoneal e os mastócitos da mucosa intestinal ou pulmonar. Em sua superfície estão presentes receptores específicos E (IgE) que medeiam respostas inflamatórias, possuindo ainda um importante papel na carcinogênese<sup>7</sup>. Estudos indicam que

os mastócitos e a histamina em seu interior aumentam a proliferação das células do CPCNP, variando conforme sua ação anti ou pró-tumorigênica, de acordo com cada tipo de tumor<sup>8</sup>.

Assim como os mastócitos, os Macrófagos (MO) são produzidos pela medula óssea, como monócitos e são distribuídos aos tecidos onde se diferenciam, assumindo aspectos morfológicos e funcionais conforme o tecido onde se localizam, i.e. pulmão (macrófagos alveolares), derme (células de Langerhans), fígado (células de Kupffer), ossos (osteoclastos)<sup>7,9</sup>.

Inicialmente os macrófagos foram descritos por sua capacidade de fagocitose, em restos celulares, microorganismos e células neoplásicas. Os macrófagos possuem também a função de secretar diversas substâncias que atuam no processo inflamatório, como interleucinas (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ <sup>7,10-14</sup>. Macrófagos são células com a capacidade de inibir ou promover o crescimento e a proliferação de células tumorais. Os de fenótipo M1 podem destruir células cancerosas através da produção de óxido nítrico (NO). Entretanto, estudos indicam que mastócitos de fenótipo M2 podem promover o tumor, aumentando sua progressão, i.e através da secreção do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) que acarreta a angiogênese tumoral e posterior invasão celular<sup>15,16</sup>.

Devido à alta incidência e importância mundial do adenocarcinoma de pulmão, análises de diferentes células inflamatórias e mediadores químicos foram realizadas em modelo de adenocarcinoma pulmonar induzido por benzopireno, para aprofundar o conhecimento do ambiente tumoral na busca de novas terapias.

## MATERIAL E MÉTODO

### Animais

Ratos *Wistar* (n = 8) foram obtidos da Unidade Didática e de Pesquisa Experimental (UDPE) do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA) de Catanduva-SP. Os animais foram mantidos em gaiolas, em um ambiente com temperatura controlada (22 a 25°C) com água e ração *ad libitum*. Os procedimentos experimentais foram realizados nos Laboratórios Multidisciplinares, UNIFIPA. Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas da Comissão de Ética para o Uso de Animais

(CEUA UNIFIPA), após aprovação do projeto (nº. 06/18).

### **Instalação intrapulmonar por benzopireno**

Os animais foram divididos em 2 grupos: controle e induzidos sem tratamento. Para a indução, um grupo de animais (n = 4/grupo) foi anestesiado intraperitonealmente (i.p.) com 0,2 ml/100g de ketamina e 0,05 ml/100g de xilaxina e submetidos a uma única instalação intrapulmonar, no pulmão direito, com 100 µl da solução de benzopireno (50 mg/kg) diluído em DMSO a 10%. Os animais foram mantidos no biotério, sendo avaliados diariamente, por 6 semanas, e então, eutanasiados por dose excessiva de anestésico para coleta dos pulmões.

### **Análises histopatológicas e quantificação dos mastócitos por histoquímica**

Fragmentos dos pulmões de ambos os grupos foram fixados em formol a 4% e processados para inclusão em parafina. Secções de 3 µm foram coradas com hematoxilina e eosina (HE) para análises histopatológicas. Os MCs foram avaliados por suas características morfológicas, como intactos (MCI) e desgranulados (MCD), por meio da coloração por Azul de Toluidina a 0,5%. A quantificação dos MCs foi realizada utilizando a objetiva de 40X no microscópio Leica (DM500) do Laboratório Multidisciplinar UNIFIPA. As áreas de cada tecido foram obtidas com o auxílio do software *Leica Image Analysis*. Os dados foram expressos como média ± erro padrão (S.E.M.) do número de MCs por mm<sup>2</sup>.

### **Quantificação de mastócitos e macrófagos por imunohistoquímica**

Secções (3 µm) das diferentes amostras foram preparadas em lâminas gelatinizadas, desparafinizadas, reidratadas e, após a recuperação antigênica (tampão citrato pH 6,0 a 96°C, durante 10 minutos) e o bloqueio com metanol, as secções foram lavadas em PBS e incubadas *overnight* em câmara úmida a 4°C com os anticorpos primários anti-FcεR1G (1:50; Sigma, EUA) e *mouse monoclonal antirat monocyte/macrophages* (1:150; Millipore Corporation, EUA) diluídos em BSA a 1%. No dia seguinte, foram incubadas com o anticorpo secundário biotilado (kit Zymed Invitrogen), e a seguir, em substrato diaminobenzidina (DAB) (kit Zymed Invitrogen)

para revelação. Após, as secções foram contraincoradas com hematoxilina. As quantificações dos MCs e MOs imunomarcados foi realizada conforme descrito acima.

### **Análises quantitativas dos níveis de citocinas e quimiocina**

Fragmentos dos pulmões foram macerados em nitrogênio líquido e colocados em *ependorfs*, onde foram adicionados 650 µL da solução de inibidor de proteases (*Protease Inhibitor Cocktail Set I, Millipore Corporation, EUA*) e fosfatases (*PhosphoSafe, Novagen, Millipore Corporation, EUA*). Para o preparo dessa solução, foram seguidas as instruções do fabricante. O material foi incubado por 20 minutos, a 4°C, sob agitação constante, e, 32 em seguida, centrifugado a 14.000 rotações por minuto (RPM), por 10 minutos, a 4°C, sendo os sobrenadantes coletados e imediatamente congelados a uma temperatura de -70°C. As citocinas TNF-α, IL-1β, IL-6 e IL-10, e a quimiocina MCP-1, foram quantificadas no sobrenadante do macerado dos tecidos, utilizando o Kit MILLIPIX MAP de citocinas de rato (RECYTMAG-65K; *Millipore Corporation, EUA*) e analisadas no equipamento LUMINEX xMAP MAGPIX (*Millipore Corporation, EUA*) do Laboratório de Imunomorfologia do IBILCE-UNESP de São José do Rio Preto/SP. As *beads* magnéticas, soluções controles, tampão de lavagem, soro matriz e padrões foram preparados e homogeneizados conforme as instruções descritas. Foram adicionados 25 µL dos padrões, soluções controles e amostras na placa magnética de 96 poços, lavada previamente com o tampão de lavagem. A seguir, 25 µL de *assay buffer* foram adicionados às amostras, 25 µL do meio apropriado aos padrões e 25 µL de *beads* magnéticas revestidas com anticorpos específicos em todos os poços (controles, padrões e amostras). Em seguida, a placa foi selada com adesivo próprio e incubada por 2 horas à temperatura ambiente, sob agitação no *shaker*. Após, a placa foi lavada 2 vezes com 200 µL de tampão de lavagem e incubada com 25 µL de anticorpo de detecção à temperatura ambiente, por 1 hora, no *shaker*. Para completar a reação, 25 µL de ficoeritrina conjugada à estreptavidina foi adicionada e incubada por 30 minutos, protegida da luz à temperatura ambiente, sob agitação. A placa foi então lavada 2 vezes e incubada com 125 µL do fluido (*Drive Fluid*) por 5 minutos à temperatura ambiente, no *shaker*. Em seguida, a leitura

da placa foi realizada no LUMINEX xMAP MAGPIX. A concentração dos analitos foi determinada pelo *software* MAGPIX xPONENT (Millipore Corporation, EUA). Os resultados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (S.E.M.) das concentrações de citocinas (pg/mL).

### Análises estatísticas

Os resultados obtidos foram comparados pelo TEST T de Student. Todos os valores obtidos foram expressos como média  $\pm$  S.E.M. e os valores de P menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

### RESULTADOS

O desenvolvimento eficaz de um tumor ocorre quando este consegue escapar das ações de células do sistema imune e formar um microambiente tumoral favorável para sua proliferação em processos que medeiam o recebimento de células pró-tumorais, angiogênese e alterações de oxigenação.

A fim de demonstrar a validade do modelo de indução inflamatória e pré-cancerígena nos pulmões após instilação de benzopireno, foram feitas análises de células como mastócitos e macrófagos, além da quantificação das mesmas e de citocinas e quimiocina.

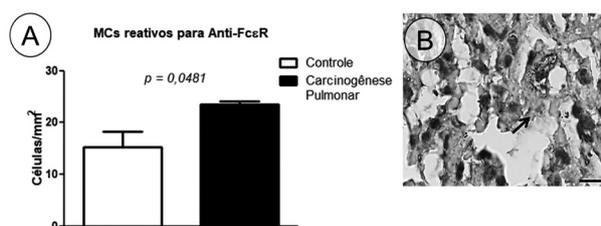
As análises iniciais nos mostraram alterações histopatológicas do parênquima pulmonar com aspectos inflamatórios, aumento de nódulos linfáticos e focos de displasia. A quantificação dos MCs pela histoquímica não mostrou diferenças entre os grupos controle e induzido. Investigações sugerem que a escassez de MCs no interior do núcleo tumoral pode estar associada à desgranulação dessas células levando a "fantasmas" após a coloração. Para aprofundar nossos estudos, fizemos a quantificação dos MCs, por meio de imuno-histoquímica, para verificar a presença de receptores de membranas dos MCs considerados fantasmas. Essa nova quantificação revelou aumento dos MCs nos animais induzidos quando comparados ao controle ( $p=0,041$ ) (Figura 1).

Com a análise imuno-histoquímica também foram quantificados os MOs (Figura 2). Novamente, o grupo induzido pelo benzopireno apresentou aumento no número dessas células em relação ao grupo controle ( $p = 0,0046$ ). Além disso, os resultados da dosagem da

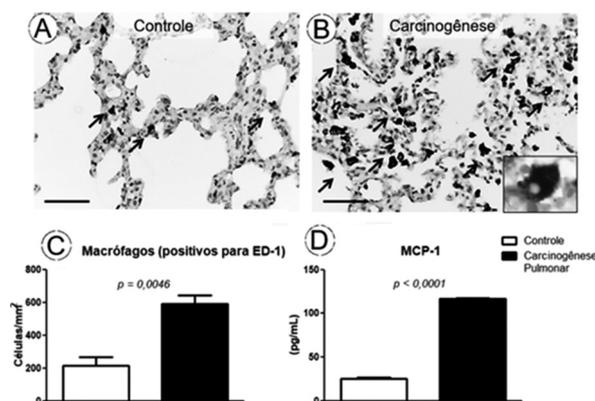
quimiocina MCP-1 ( $p < 0,0001$ ), presente na membrana dos MO, também indicaram aumento dessa quimiocina no grupo induzido.

De modo similar, as citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6 ( $p < 0,0001$ ), IL-10 ( $p = 0,0004$ ) e TNF- $\alpha$  ( $p = 0,0123$ ) apresentaram níveis elevados nos grupos carcinogênicos quando comparados ao grupo controle (Figura 3). Apenas a IL-1 $\beta$ , embora aumentada nos animais induzidos, não mostrou significância estatística.

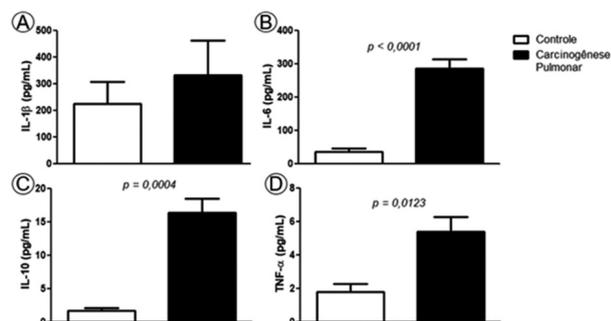
**Figura 1** - Análise quantitativa de mastócitos reativos para Anti-Fc $\epsilon$ R. (A) Aumento na expressão de MCs no grupo pré-carcinogênico em relação ao grupo controle pela técnica de imuno-histoquímica. Os dados são representados como média  $\pm$  erro padrão da média (S.E.M), (n=4 / grupo). No detalhe (B), MC evidenciado pela técnica de imuno-histoquímica, barra 20 $\mu$ m



**Figura 2** - Análise dos macrófagos e MCP-1. Pela imuno-histoquímica, MO (setas) no grupo controle (A). Grande número de MOs (setas) no grupo induzido pelo benzopireno (pré-carcinogênico). Macrófago em detalhe (B). Secções: 3 $\mu$ m. Contra-coloração: hematoxilina. Barras: 50 $\mu$ m. Quantificação dos macrófagos (C). Dosagem de MCP-1 (D). Os dados são representados como média  $\pm$  erro padrão da média (S.E.M), (n=4 / grupo)



**Figura 3** - Dosagem de citocinas do sobrenadante do macerado pulmonar. IL-1 $\beta$  (A), IL-6 (B), IL-10 (C), TNF- $\alpha$  (D). Aumento nos níveis das citocinas no grupo induzido pelo benzopireno quando comparado ao grupo controle. Os dados são representados como média  $\pm$  erro padrão da média (S.E.M), (n=4 / grupo)



## DISCUSSÃO

Do modelo carcinogênico à instalação do câncer, as inflamações podem se tornar crônicas, ou seja, a restauração da homeostasia tecidual, que antes era controlada por mediadores pró e anti-inflamatórios, agora fica comprometida devido a uma inflamação persistente, levando a um dano tecidual que provoca aumento da proliferação celular e posterior desenvolvimento de tumor<sup>17</sup>.

No presente estudo, foram analisadas células que auxiliam na defesa do organismo, além de produtos secretados pelas mesmas com o intuito de avaliar, nesse caso, o aumento de suas expressões a fim de buscar meios para entender o processo de tumorigênese e posterior uso dessas informações com estudos adicionais como biomarcadores ou até contribuindo para o avanço da imunoterapia.

Porém, a quantificação de mastócitos e macrófagos apresentou aumento significativo nos animais induzidos pelo benzopireno. Os macrófagos associados ao tumor (MATs) funcionam como imunoreguladores no microambiente tumoral sendo alvo para a imunoterapia do câncer. Como principal marcador aparece o CD68 que também pode ser encontrado em outros tipos celulares como monócitos, fibroblastos, células endoteliais e algumas células cancerosas, há também outros tipos de marcadores como o CD204, CD163, DLA-DR. A contagem de MATs CD68+ não é base para prognóstico, porém, quando encontrados em câncer pulmonar estão associados à taxa de sobrevivência do indivíduo. Quando encontrados em alto número, os MATs se relacionam a um mau prognóstico<sup>18,19</sup>.

Além disso, o acúmulo de mastócitos é tipicamente observado ao redor de tumores de roedores e humanos, sendo associado a mau prognóstico<sup>20</sup>. O envolvimento dos mastócitos na progressão tumoral inclui imunossupressão, liberação de fatores pró-angiogênicos e mitogênicos e degradação da matriz extracelular<sup>21</sup>. A modulação da resposta imune pelos mastócitos ocorre pela liberação de histamina, IL-10 e o TNF- $\alpha$ , que contribuem para o crescimento do tumor. Estudos indicam que os mastócitos participem da tumorigênese por meio da liberação de fatores pró-angiogênicos, como a angiopoetina-1, TNF, VEGF e IL-18 além de proteases específicas que auxiliam na degradação da matriz extracelular e subsequente invasão tumoral<sup>20-22</sup>. A estimulação da angiogênese é provavelmente a função mais importante dos mastócitos na promoção do crescimento do tumor<sup>21</sup>. O VEGF e citocinas TNF- $\alpha$  e IL-18 são potentes fatores pró-angiogênicos<sup>20</sup>.

As citocinas e quimiocinas são proteínas com importante papel em manter a comunicação entre as células do sistema imune, que pode ocorrer de forma autócrina, parácrina ou endócrina<sup>23</sup>.

A IL-10 é uma citocina multifuncional, assim como a IL-1 $\beta$ , porém a primeira tem ação anti-inflamatória e anti-angiogênica, já a IL-1 $\beta$  contribui de forma pró-inflamatória e com capacidade de produzir novos vasos, variando seu efeito de acordo com o tipo de tumor<sup>10-12</sup>.

A IL-6 e o TNF- $\alpha$  são secretados por macrófagos e células T. Sendo que a IL-6 possui função na inflamação aguda, doenças autoimunes e formação de tumores, já o TNF- $\alpha$  tem como papel principal a supressão tumoral e realização de quimiotaxia, além do que, suas funções efetoras variam conforme a quantidade em que é secretado podendo ter diferentes efeitos locais e sistêmicos. Estudos recentes associam a IL-6 com o intuito de terapia alvo e imunoterapia a fim de promover um novo tipo de tratamento anti-tumoral<sup>13,23</sup>.

Já o MCP-1 ou também conhecido como CCL2 é uma quimiocina normalmente associada a uma atividade pró-inflamatória que tem por função primordial recrutar outros tipos de células durante a resposta imune, atuando na quimiotaxia de monócitos<sup>14</sup>.

Por isso, avaliar quantitativamente a presença dessas citocinas e quimiocina nos estudos envolvendo a indução de câncer, não somente o câncer de pulmão,

é importante para futuras análises de dados já que elas apresentam funções pró e anti-inflamatórias, atuando por vezes, de forma sinérgica umas com as outras. Por isso, são importantes instrumentos para novos alvos terapêuticos nos tumores.

## CONCLUSÃO

O modelo utilizado pela instilação intrapulmonar do benzopireno mostrou-se eficaz em processos de

alterações no parênquima pulmonar e instalação de alterações pré-cancerígenas. Nossas análises demonstraram aumento no número de macrófagos e presença de desgranulação de mastócitos. Por sua vez, as citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$  juntamente a quimiocina MCP-1 apresentam ação para modificação do microambiente pulmonar, seja de forma anti-inflamatória ou pro-inflamatória, permitindo o processo de formação do câncer.

## REFERÊNCIAS

- 1 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Tipos de câncer. [Internet]. [citado em 15 ago. 2018]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao>
- 2 Vieira CS, Lustosa AML, Barbosa CNB, Teixeira JMR, Brito LXE, Soares LFM, et al. Oncologia básica. Câncer de pulmão. Teresina, PI: Fundação Quixote; 2012.
- 3 Organização Mundial da Saúde. ABC do câncer. [Internet]. [citado em 15 ago. 2018]. Disponível em: [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/abc\\_do\\_cancer.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/abc_do_cancer.pdf)
- 4 Hudlikar RR, Venkadakrishnan VB, Kumar R, Thorat RA, Kannan S, Ingle AD, Desai S, et al. Polymeric black tea polyphenols (PBPs) inhibit benzo(a)pyrene and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung carcinogenesis potentially through down-regulation of p38 and Akt phosphorylation in A/J mice. *Mol Carcinog.* 2017; 56(2):625-40.
- 5 Salinas J, Leiva IR, González SB. Proliferaciones linforreticulares del pulmón. *Rev Chil Enf Respir.* 2006; 22(2):108-16.
- 6 Bischoff SC. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data. *Nat Rev Immunol.* 2007; 7(2):93-104.
- 7 Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia básica.* 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
- 8 Stoyanov E, Uddin M, Mankuta D, Dubinett SM, Levi-Schaffer F. Mast cells and histamine enhance the proliferation of nonsmall cell lung cancer cells. *Lung Cancer.* 2012; 75(1):38-44.
- 9 Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Tratado de hematologia.* 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2013.
- 10 Saijo Y, Tanaka M, Miki M, Usui K, Suzuki T, Maemondo M, et al. Proinflammatory cytokine IL-1 beta promotes tumor growth of Lewis lung carcinoma by induction of angiogenic factors: in vivo analysis of tumor-stromal interaction. *J Immunol.* 2002 Jul 1;169(1):469-75.
- 11 Roitt IM, Delves PJ, Martin SJ, Burton DR. *Fundamentos de imunologia.* 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- 12 Lan X, Lan T, Faxiang Q. Interleukin-10 promoter polymorphism and susceptibility to lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Intern J Clin Experim Med.* 2015; 8(9):15317-28.
- 13 Song Z, Ren D, Xu X, Wang Y. Z. Molecular cross-talk of IL-6 in tumors and new progress in combined therapy: mini review. *Thorac Cancer.* 2018; 9(6):669-75.
- 14 Zheng J, Shi Y, Xiong L, Zhang W, Li Y, Gibson PG, et al. The expression of IL-6, TNF- $\alpha$  and MCP-1 in respiratory viral infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol Res.* 2017; 2017:8539294.
- 15 Yuan A, Hsiao YJ, Chen HY, Chen HW, Ho CC, Chen YY, et al. Opposite effects of M1 and M2 macrophage subtypes on lung cancer progression. *Sci Rep.* 2015; 5:14273.
- 16 Abbas KA, Lichtman HA, Pillai S. *Imunologia celular e molecular.* 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.
- 17 Gobetti T, Cooray SN. Annexin A1 and resolution of inflammation: tissue repairing properties and signaling signature. *Biol Chem.* 2016; 397(10):981-93.
- 18 Cassetta L, Kitamuna T. Targeting tumor-associated macrophages as a potential strategy to enhance the response to immune checkpoint inhibitors: mini review. *Front Cell Dev Biol.* 2018; 6:38
- 19 Mei J, Xiao Z, Guo C, Pu Q, Ma L, Liu C, et al. Prognostic impact of tumor-associated macrophage infiltration in non-small cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016; 7(23):34217-28.
- 20 Silva EZM, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J Histochem Cytochem.* 2014; 62(10):698-738.
- 21 Souza Junior DA, Santana AC, Silva EZM, Oliver C, Jamur MC. The role of mast cell specific chymases and tryptases in tumor angiogenesis. *Bio Biomed Res Int.* 2015; 2015:142359.
- 22 Maltby S, Khazaie K, McNagny KM. Mast cells in tumor growth: angiogenesis, tissue remodelling and immune-modulation. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1796(1):19-26.
- 23 Montassier H, Calado AM. Citocinas/Interleucinas. [Internet]. [citado em 12 set. 2018]. Disponível em: <http://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/patologia/HELIOJOSEMONTASSIER/citocinas.pdf>

## CUIDANDO DE QUEM CUIDA: UM ESTUDO SOBRE A PERCEPÇÃO DE ESTUDANTES DE MEDICINA SOBRE A IMPORTÂNCIA DO AUTOCUIDADO AO LONGO DA FORMAÇÃO E DO EXERCÍCIO PROFISSIONAL

### CARING ABOUT CARE: A STUDY ON THE PERCEPTION OF MEDICAL STUDENTS ON THE IMPORTANCE OF SELF-CARE OVER TRAINING AND PROFESSIONAL EXERCISE

Gabriela Sossai Marcomini\*, João Lucas Furtado Fontes\*, Isabela Miatello\*, Luiza Rufino Garcia\*, Lia Curvelo Rolim Rodrigues\*, Cristiane Paschoa\*\*

#### RESUMO

Desde o primeiro ano acadêmico, o estudante de Medicina precisa mostrar maturidade para lidar com uma rotina desgastante de estudos, com a renúncia ao descanso, ao lazer e com a conduta frente ao cadáver e à morte, além da responsabilidade para com a vida do paciente. Todos estes elementos combinados podem, facilmente, levar o estudante ao adoecimento e à perda na sua qualidade de vida. O fator chave no enfrentamento destes desafios está no autocuidado ou cuidado de si. Para isto, é necessário, antes de tudo, que o estudante perceba estes fatores como estressores, para que seja possível, quando necessário, lançar mão de estratégias para lidar com o estresse. Sendo assim, este trabalho tem por objetivo identificar se o estudante de Medicina percebe a importância do autocuidado, reconhecendo, nas diferentes estratégias apontadas pela literatura, oportunidades de lidar melhor com as diversas situações que podem levá-lo ao estresse e adoecimento, ao longo do curso. Participaram do estudo 353 estudantes do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino, de Catanduva, SP. Para a coleta de dados foi utilizada uma escala do tipo likert, contendo 8 itens relacionados à qualidade de vida, elencados a partir da literatura estudada. Os participantes responderam à escala quantificando a importância que atribuem a cada uma das estratégias ali descritas no enfrentamento do estresse e manutenção da qualidade de vida. Os resultados apontam que os estudantes identificam os itens elencados como importantes para a manutenção da qualidade de vida ao longo do curso, tendo sido encontrada pequena variação de respostas apenas para os itens "boa alimentação", "acompanhamento psicoterápico" e cuidar da espiritualidade. Estes resultados vão de encontro aos encontrados na literatura estudada, que enfatiza que identificar os principais fatores estressores é fundamental para que o estudante de Medicina possa utilizar-se dos recursos pessoais e institucionais dos quais dispõe, para a promoção do autocuidado ao longo do curso de graduação.

**Palavras-chave:** Autocuidado. Saúde mental. Estudantes de Medicina. Estresse.

#### ABSTRACT

From the first academic year, the medical student must be mature enough to cope with an exhausting routine of study, renunciation of rest, leisure and conduct towards the corpse and death, as well as responsibility for the patient's life. All of these combined elements can easily lead the student to illness and loss of quality of life. The key factor in addressing these challenges is self-care. For this, it is necessary, first of all, that the student perceives these factors as stressors, so that it is possible, when necessary, to use strategies to deal with stress. Thus, this study aims to identify if the medical student realizes the importance of self-care, recognizing, in the different strategies pointed out in the literature, opportunities to better deal with the various situations that can lead to stress and illness throughout the study course. The study included 353 medical students from the Padre Albino University Center, Catanduva-SP. For data collection a "likert" scale was used, containing 8 items related to quality of life, listed from the literature studied. Participants responded to the scale by quantifying the importance they attach to each of the strategies described there in coping with stress and maintaining quality of life. The results indicate that the students identify the items listed as important for the maintenance of quality of life throughout the course, having found little variation of answers only for the items "good diet", "psychotherapeutic accompaniment" and spirituality care. These results are in line with those found in the literature, which emphasizes that identifying the main stressors is fundamental for the medical student to make use of the personal and institutional resources available to him / her to promote self-care throughout the course.

**Keywords:** Self-care. Mental health. Medical students. Stress.

\* Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.

\*\* Psicóloga graduada pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), mestrado em Engenharia de Produção pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), docente dos cursos de Administração e de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP. Contato: paschoacristiane@gmail.com



## INTRODUÇÃO

A graduação em Medicina é uma trajetória de muita dedicação e de submissão a diversas exigências que o currículo acadêmico traz. Espera-se que o estudante seja capaz de empenhar-se com vigor, sabendo lidar com renúncias, situações de morte e grandes responsabilidades sociais.

A literatura aponta fatores estressores, citando a carga horária intensa e extensa, as dificuldades em conciliar a vida pessoal e a acadêmica, a competitividade entre os estudantes, a privação do sono, a realização de exame físico em pacientes, o medo de adquirir doenças e de cometer erros<sup>1</sup>.

O estudante de Medicina, particularmente, sofre uma pressão social especial por estar em um curso que visa à manutenção da saúde alheia. Esse, que já veio de um estressante processo seletivo, o vestibular, passa a ter uma responsabilidade muito maior: a necessidade de uma boa formação médica para uma futura prática profissional de excelência.

A formação médica aproxima os estudantes de situações de dor, sofrimento e morte, e, na maioria dos casos, não oferece ações institucionais que possam levá-los a refletir sobre os sentimentos advindos dessa realidade<sup>2</sup>.

Estudar sobre o assunto pode facilitar intervenções futuras para a manutenção da qualidade de vida, não só dos futuros médicos, como também para com a saúde da sociedade em geral, que será cuidada por esses importantes profissionais, uma vez que a depressão do médico pode interferir, também, na qualidade do atendimento oferecido ao paciente<sup>3</sup>.

Em se tratando da qualidade de vida do estudante de Medicina, é necessário considerar também aspectos relacionados à relação professor-aluno. A relação com os professores e residentes, quando difícil, evoca ansiedade e insegurança. A impessoalidade dos professores e sua postura autoritária os inibe e os faz sentir medo de errar<sup>4</sup>.

Para alguns desses estudantes, aprender a lidar com a intolerância dos professores é o seu grande desafio, pois esses docentes fazem questão de deixá-los com uma sensação de incompetência e de que precisam estudar muito mais do que já estudam. Além dos professores, os próprios residentes agem de forma autoritária,

contribuindo para um ambiente hostil na formação médica e os estudantes sentem-se incomodados porque, para eles, os residentes são recém-formados e não deveriam reproduzir posturas autoritárias<sup>4</sup>.

Alguns afirmaram que não se sentem à vontade para tirar dúvidas e fazer perguntas em virtude do clima de ansiedade e tensão que os professores e residentes produzem. Neste mesmo estudo<sup>4</sup>, os estudantes apontam algumas estratégias que podem amenizar este sofrimento encontrado ao longo do curso. São elas: falar sobre os sentimentos negativos; praticar atividades de lazer e ter apoio espiritual.

Trata-se de um contexto no qual os estudantes de Medicina estão mais vulneráveis a responder às situações estressantes de modo não adaptativo<sup>5</sup>. A qualidade de vida dos estudantes de Medicina sofre desgastes no domínio psicológico durante o curso médico, ao se comparar estudantes do início e final do curso. Isto traz importantes implicações para a saúde futura do médico<sup>6</sup>.

Uma das percepções mais características dos médicos e acadêmicos da área é a de que a graduação em Medicina é representada muitas vezes como uma meta, um sonho, cujo alcance exige esforço, o que justifica sacrificar a própria qualidade de vida<sup>7</sup>.

Um dos fatores primordiais no enfrentamento dos desafios apresentados pelos autores citados na literatura está no autocuidado ou cuidado de si, fundamental para a manutenção do bem-estar e da qualidade de vida do estudante de Medicina. É necessário, entretanto, que o estudante perceba tais fatores como estressores e conheça estratégias que o permitam lidar melhor com o sofrimento.

Em contrapartida, a Medicina moderna caracteriza-se por desresponsabilizar o sujeito, tornando-o passivo e coadjuvante do seu processo de cuidado, amparada pelo poder do conhecimento científico que automatiza e padroniza as práticas de cuidado à saúde<sup>8</sup>.

Conhecer os principais fatores estressores é fundamental para que o estudante de Medicina possa utilizar-se dos recursos de que dispõe para cuidar de si próprio ao longo do curso. Nesse sentido, este estudo buscou identificar quais dos aspectos propostos na literatura o estudante de Medicina percebe como mais importantes, reconhecendo, nas diferentes estratégias,

oportunidades de lidar melhor com as diversas situações que podem levá-lo ao estresse e adoecimento, ao longo do curso de graduação.

Quantificar a importância que o estudante de Medicina atribui às diferentes estratégias de autocuidado também permite pensar possibilidades de desenvolver ações institucionais a fim de possibilitar estratégias adicionais, em benefício de sua saúde e de sua formação como um todo.

## MÉTODO

Este estudo se caracteriza como uma pesquisa exploratória. Participaram deste estudo 353 alunos matriculados do primeiro ao sexto ano, no curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino, sem critérios de exclusão para gênero, idade e etnia. A coleta de dados foi realizada no período de agosto a dezembro de 2018, após concordância estabelecida no Termo de Compromisso Livre e Esclarecido, segundo consta a Resolução CNS 196/96.

O instrumento utilizado na coleta de dados foi uma escala do tipo Likert, contendo 8 itens relacionados à qualidade de vida, construída a partir da literatura analisada. Os participantes responderam à escala assinalando de 1 a 5 (sendo 1 menos e 5 mais) para quantificar a importância de cada uma das estratégias descritas no enfrentamento do estresse cotidiano e manutenção da qualidade de vida. Os 8 itens que compuseram a escala foram: a) praticar exercícios físicos, b) ter boa alimentação, c) ter horas de sono, d) cuidar da higiene pessoal, e) fazer acompanhamento psicoterápico, f) procurar auxílio médico, g) fazer atividades prazerosas, h) cuidar da espiritualidade.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados coletados por meio da escala proposta foram analisados qualitativamente. Foi calculada a mediana das respostas dos participantes para cada um dos 8 fatores propostos. Foram utilizadas análises inferenciais de Kruskal-Wallis, por se tratar de um questionário com respostas qualitativas, relativas à percepção dos estudantes sobre a importância do autocuidado para manter a qualidade de vida. Os dados estão organizados na Tabela 1.

**Tabela 1** - Mediana das respostas dos participantes por série

Domínios da qualidade de vida	1 ano (n=92)*	2 ano	3 ano	4 ano	5 ano	6 ano	p**
Item 1	5 [4 - 5]	5 [5 - 5]	5 [5 - 5]	5 [4 - 5]	5 [4 - 5]	5 [4 - 5]	0,138
Item 2	5 [4 - 5]	5 [5 - 5]	5 [5 - 5]	5 [4 - 5]	5 [4 - 5]	5 [5 - 5]	0,001
Item 3	5 [5 - 5]	5 [5 - 5]	5 [5 - 5]	5 [5 - 5]	5 [4 - 5]	5 [5 - 5]	0,109
Item 4	5 [5 - 5]	5 [5 - 5]	5 [5 - 5]	5 [5 - 5]	5 [4 - 5]	5 [5 - 5]	0,832
Item 5	4 [3 - 5]	5 [4 - 5]	4 [3 - 5]	4 [3 - 5]	5 [3,7 - 5]	5 [4 - 5]	0,003
Item 6	5 [4 - 5]	5 [4 - 5]	5 [4 - 5]	5 [4 - 5]	5 [3 - 5]	5 [4 - 5]	0,137
Item 7	5 [5 - 5]	5 [5 - 5]	5 [5 - 5]	5 [4 - 5]	5 [4 - 5]	5 [5 - 5]	0,081
Item 8	4 [3 - 5]	5 [4 - 5]	4 [3 - 5]	5 [3 - 5]	5 [3 - 5]	5 [4 - 5]	0,009

\*Dados apresentados em: mediana [intervalos entre quartis].

\*\*Valor de  $p < 0,05$  → diferença significativa, segundo o teste de Kruskal-Wallis.

Esses resultados foram obtidos através das análises das medianas das respostas juntamente com o primeiro e o terceiro quartil. A diferença significativa adotada foi de 0,05. A Tabela 1 aponta resultados significativos (do mais significativo para o menos) apenas para os itens “cuidar da espiritualidade” (0,009), “acompanhamento psicoterápico” (0,003) e “boa alimentação” ( $p=0,001$ ). Os demais itens não apresentaram diferenças significativas entre as medianas.

Foi realizada uma análise mais específica destes três itens a partir das respostas dos participantes, separados por ano do curso. Esta análise está compilada na Tabela 2.

**Tabela 2** - Porcentagem de respostas 1 ou 2 dos participantes, por ano do curso

Itens	Porcentagem de resposta por ano do curso					
	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano	6º ano
Boa alimentação	2,15	0	0	0	0	4,6
Acompanhamento psicoterápico	12	7	11	10	9	4,6
Cuidar da espiritualidade	14	7	11,5	11	8,8	4

Do total de respostas ao item “boa alimentação”, apenas 2,15% dos participantes do 1º ano e 4,6% dos participantes do 6º ano responderam 1 ou 2 (nada e pouco importante, respectivamente) na escala Likert para este item.

Já para o item “acompanhamento psicoterápico”, foram atribuídas respostas 1 ou 2 por 12% dos participantes do 1º ano, 7% dos participantes do 2º ano, 11% dos participantes do 3º ano, 10% dos participantes do 4º ano, 9% dos participantes do 5º ano e 4,6% dos participantes

do 6º ano.

Para o item “cuidar da espiritualidade”, que apresentou maior diferença significativa entre as medianas das respostas, atribuíram respostas 1 ou 2, 14% dos participantes do 1º ano, 7% dos participantes do 2º ano, 11,5% dos participantes do 3º ano, 11% dos participantes do 4º ano, 8,8% dos participantes do 5º ano e 4% dos participantes do 6º ano.

Analisando as respostas para os três itens, percebe-se que houve uma queda acentuada na porcentagem de respostas 1 e 2 (à exceção dos participantes do 2º ano do curso) conforme os participantes avançam no curso de graduação. Uma das hipóteses possíveis para a obtenção deste resultado é que, ao longo do curso, o estresse vivenciado pelos estudantes se intensifique, seja pelo acúmulo de conteúdos para estudar, seja pelas vivências mais próximas ao sofrimento do paciente (e até mesmo o fato de lidarem com a morte), bem como a tomada de consciência em relação à sua responsabilidade pessoal e profissional.

Esta combinação de elementos talvez leve o estudante a buscar alternativas para diminuir o estresse e restaurar a qualidade de vida, necessárias à permanência na graduação e ao exercício profissional. Sabe-se que estudantes de Medicina tendem a ter um decréscimo significativo em termos de saúde mental do início para o final do curso<sup>6</sup>.

Apesar disto, a busca pela espiritualidade como forma de manter a qualidade de vida ainda não parece ser

uma prática muito utilizada entre os estudantes de final de curso, participantes deste estudo. Apesar de ser apontada como tema importante tanto pelos pacientes como pelos estudantes de Medicina, a espiritualidade também é ainda pouco abordada nas escolas médicas<sup>9</sup>.

Estudar a qualidade de vida do estudante de Medicina é ainda vasto campo de investigações, dado o contexto multideterminado no qual o profissional médico está inserido. A atuação médica na assistência integral à saúde pode ser amplamente beneficiada quando ambos os atores do processo se percebem por uma ótica biopsicosocioespiritual, em resposta ao processo saúde-adoecimento-cuidado.

## **CONCLUSÃO**

A análise da literatura estudada aponta que, embora os profissionais de saúde tenham como verdade o fato de que a qualidade de vida do paciente dependa do cuidado do indivíduo em sua totalidade, sabe-se, entretanto, que esses profissionais nem sempre aplicam tais estratégias em benefício próprio, em especial os acadêmicos de Medicina, pela influência permanente de fatores estressantes.

O estudo em questão reforça os achados na literatura que enfatizam a necessidade de reconhecer os elementos disparadores de estresse, a fim de pensar estratégias para lidar com o estresse de modo a garantir a manutenção da qualidade de vida do estudante e do futuro profissional.

## REFERÊNCIAS

1. Guimarães KBS. Estresse e o estudante de medicina. In: Guimarães KBS. Saúde mental do médico e do estudante de medicina. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2007.
2. Moffat KJ, McConnachie A, Ross S, Morrison JM. First year medical student stress and coping in a problem-based learning medical curriculum. *Med Educ.* 2004 May;38(5):482-91.
3. Noronha Júnior MAG, Braga YA, Marques TG, Silva RT, Vieira SD, Coelho VAF, et al. Depressão em estudantes de medicina. *Rev Med. Minas Gerais.* 2015; 25(4):562-7.
4. Moreira SNT, Vasconcellos RLSS, Heath N. Estresse na formação médica: como lidar com essa realidade? *Rev Bras Educ Med [Internet].* 2015 [citado em 22 mar. 2019]; 39(4):558-64. Disponível em: [www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-55022015000400558&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-55022015000400558&lng=en&nrm=iso)
5. Lo R. A longitudinal study of perceived level of stress, co- ping and self-esteem of undergraduate nursing students: an australian case study. *J Adv Nurs.* 2002; 39(2):119-26.
6. Alves JGB, Tenório M, Anjos AG, Figueroa JN. Qualidade de vida em estudantes de Medicina no início e final do curso: avaliação pelo Whoqol-bref. *Rev Bras Educ Med [Internet].* 2010 [citado em 22 mar. 2019]; 34(1): 91-6. Disponível em: [/http://www.scielo.br/pdf/rbem/v34n1/a11v34n1.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbem/v34n1/a11v34n1.pdf)
7. Figueiredo AM, Ribeiro GM, Reggiani ALM, Pinheiro BA, Leopoldo GO, Duarte JAH, et al. Percepções dos estudantes de medicina da UFOP sobre sua qualidade de vida. *Rev Bras Educ Méd [Internet].* 2014 [citado em 22 mar. 2019]; 38(4):435-43. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbem/v38n4/04.pdf>
8. Coelho MTAD, Coelho VPS, Carmo MBB, Souza AC, França CPX. Relação entre a autopercepção do estado de saúde e a automedicação entre estudantes universitários. *Rev Psicol Diversidade Saúde.* 2017; 6(1):5-13.
9. Lacombe JB. Espiritualidade dos estudantes e residentes de medicina: associações com empatia e atitude na relação médico-paciente [dissertação]. Uberlândia, MG: Universidade Federal de Uberlândia; 2017.

## PREVALÊNCIA DE TRANSTORNOS MENTAIS COMUNS ENTRE OS ESTUDANTES DE MEDICINA

### PREVALENCE OF COMMON MENTAL DISORDERS AMONG MEDICAL STUDENTS

Larissa Cristina Tampellini\*, Gabriela André de Souza\*, Dustin Hoffman Monteiro Silva\*, Adriana Balbina Paoliello\*\*

#### RESUMO

Na formação e na prática médicas, o estresse é um possível fator etiológico dos problemas de saúde mental atual entre os estudantes de Medicina. De modo geral, estudos científicos têm apontado prevalências expressivas de sintomas psiquiátricos e transtornos mentais comuns entre os estudantes de Medicina, muitos deles desencadeados pela sobrecarga acadêmica cotidiana. O objetivo do estudo foi estimar a prevalência de transtornos mentais comuns (TMC) e sofrimento psíquico entre os estudantes do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino, Catanduva-SP. Foi realizado um estudo transversal com 114 alunos do curso. Para o rastreamento de TMC, utilizou-se o *Self-Reporting Questionnaire* (SRQ-20), um questionário autoaplicável. A prevalência total de TMC encontrada foi de 61,4%, a qual é muito elevada quando comparada a população em geral, demonstrando a importância e necessidade de desenvolvimento de ações para prevenção e cuidado com a saúde mental dos estudantes, melhorando a qualidade de vida deles.

**Palavras-chave:** Transtornos mentais comuns. Sofrimento psíquico. Saúde mental.

#### ABSTRACT

During medical training and practice, stress is a possible etiological factor of current mental health problems among medical students. In general, scientific studies have shown significant prevalence of psychiatric symptoms and common mental disorders among medical students, many of them triggered by daily academic overload. The aim of this study was to estimate the prevalence of common mental disorders (CMD) and psychological distress among medical students at Padre Albino University Center, Catanduva-SP. A cross-sectional study was conducted with 114 students of the course. For CMD screening, the *Self-Reporting Questionnaire* (SRQ-20), a self-administered questionnaire, was used. The total prevalence of CMD was 61.4%, which is very high when compared to the general population, demonstrating the importance and need to develop actions for prevention and care with the mental health of students, improving their quality of life.

**Keywords:** Common mental disorders. Mental suffering. Mental health.

\* Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA). Catanduva, SP.

\*\* Pós-doutorado em Imunologia pela Universidade de São Paulo (USP). Docente da disciplina de Imunologia dos cursos de Medicina e Biomedicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP. Contato: adrianapasc@hotmail.com



## INTRODUÇÃO

O curso de Medicina, atualmente, é reconhecido como um fator estressante que causa efeitos negativos sobre inúmeros aspectos da vida de um estudante, como o desempenho acadêmico e a saúde mental<sup>1</sup>. Entre os motivos que contribuem com tal carga estressora estão o contato precoce com a morte, cobranças de professores e familiares, carga horária exaustiva, grande volume de matérias, comunicação de más notícias e medo do fracasso<sup>1-5</sup>.

Diante disso, nos últimos anos, a saúde mental dos estudantes de Medicina tornou-se foco de especialistas em área da saúde e foi objetivo de pesquisa em vários estudos que mostraram uma alta prevalência de sintomas depressivos nesse grupo quando comparados à população em geral<sup>2,3,6</sup>. Em 2016, uma metanálise feita pela Associação Médica Americana estimou que a prevalência de depressão ou sintomas depressivos e de ideação suicida nos estudantes de Medicina é, respectivamente, de 27,2% e 11,1%<sup>7</sup>.

Outros transtornos mentais estudados por pesquisadores são distúrbios do sono, transtornos alimentares e transtorno mental comum (TMC)<sup>3</sup>. Este último é também definido como transtorno mental não psicótico e caracteriza pessoas que sofrem mentalmente e manifestam sintomas como irritação, cansaço, esquecimento, redução da capacidade de concentração, ansiedade e depressão<sup>8-10</sup>. Segundo Goldberg e Huxley<sup>11</sup>, os transtornos mentais comuns representam uma condição inespecífica de sofrimento psíquico que não está obrigatoriamente associada a um diagnóstico psiquiátrico padronizado, entretanto é possível observar uma alteração no funcionamento usual do indivíduo<sup>11-16</sup>.

Em estudos brasileiros, a prevalência de TMC nos estudantes de Medicina varia de 20 a 44%, e detectá-los precocemente é importante porque podem causar danos e incapacidades funcionais da mesma forma que os transtornos mentais crônicos<sup>12</sup>. Além disso, o rastreamento precoce permite a elaboração de medidas que podem auxiliar tanto na terapêutica como na prevenção de tais transtornos.

O objetivo deste estudo foi identificar a prevalência de TMC e o conseqüente sofrimento psíquico entre os estudantes do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA).

## MATERIAL E MÉTODO

Estudo transversal realizado com alunos do primeiro ao sexto ano do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), em Catanduva-SP. Para a avaliação do sofrimento psíquico, foi utilizado o *Self-Reporting Questionnaire* (SRQ), um instrumento desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde e validado no Brasil por Mari & Willians em 1986. Em 2008, foi readequado como ponto de corte para rastreamento de TMC e, desde então, vem sendo utilizado na população em geral<sup>8,17-21</sup>.

O SRQ foi elaborado com o propósito de rastrear TMC na atenção primária. É constituído por 20 questões com respostas binárias (sim ou não), as quais possibilitam definir um provável caso de TMC através de um ponto de corte. Para este trabalho, o ponto de corte foi 7 ou mais respostas "sim", independentemente do gênero, uma vez que tal ponto corresponde a uma sensibilidade de 86,33%, especificidade de 89,31%, valor preditivo positivo de 76,43% e valor preditivo negativo de 94,21%<sup>17</sup>.

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa/UNIFIPA sob parecer número CAAE: 94118818.7.0000.5430

## RESULTADOS

Dentre a população-alvo (456 universitários), 342 se recusaram a participar da pesquisa, totalizando 114 participantes (25%). As perdas por ano variaram de 90% no quinto ano a 38% no quarto ano, sem existir diferença em relação à distribuição por sexo entre a população-alvo da pesquisa. Houve predomínio de mulheres (62,6%), de jovens (64% com menos de 25 anos).

Observou-se pelo uso do SRQ, que 61,4% dos estudantes tiveram pontuação que os classifica como possíveis casos de TMC, no período da pesquisa. Na investigação univariada, 40% dos alunos do quarto ano que participaram da pesquisa tiveram pontuação para TMC, totalizando 14,03% em relação ao total de participantes. Além disso, 18 alunos (16,5%) afirmaram já ter tido ideal suicida.

## DISCUSSÃO

A prevalência de TMC na população estudada mostrou-se muito elevada (61,4%) quando comparada

a população geral brasileira, em que os índices variam entre 28,7% e 50%<sup>8</sup>. Assim, estima-se que, dos 114 alunos participantes, 70 apresentam sofrimento psíquico e manifestações somáticas como irritação, cansaço, esquecimento, redução da capacidade de concentração e ansiedade, necessitando de apoio psicológico.

É interessante ressaltar que 18 alunos (16,5%) afirmaram já ter tido ideias de acabar com a vida, e 17 destes estavam inclusos no grupo de risco para desenvolvimento de TMC. Dessa forma, a presença de TMC nesses alunos pode estar associada a um aumento de 14,3 vezes em relação a chance de ocorrência de ideal suicida (OR: 14,3%). Outro dado relevante é o de que 38,3% dos alunos relataram não receber o apoio emocional de que necessitam e, destes, 44,2% afirmaram que a carência desse apoio está na faculdade.

Uma questão a ser avaliada é o porquê de, em um universo de 456 alunos, a quantidade de questionários respondidos foi de 114. Em um trabalho semelhante realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu, 82,6% dos alunos matriculados no curso responderam o questionário<sup>3</sup>, enquanto 25% colaboraram em nossa pesquisa. Ainda hoje, os transtornos mentais sofrem grande estigma social, além de também serem autoestigmatizados, fatores que podem contribuir para um menor número de pessoas que aceitem responder ao questionário<sup>22</sup>.

## CONCLUSÃO

A prevalência de TMC nos estudantes do curso de Medicina da UNIFIPA, em Catanduva-SP, foi maior do que na população geral brasileira.

## REFERÊNCIAS

- 1 Souza FGM, Menezes MGC. Estresse nos estudantes de medicina da Universidade Federal do Ceará. *Rev Bras Educ Med.* 2005; 29(2):91-6.
- 2 Rezende CHA, Abrão CB, Coelho EP, Passos LBS. Prevalência de sintomas depressivos entre estudantes de medicina da Universidade Federal de Uberlândia. *Rev Bras Educ Med.* 2008; 32(3):315-23.
- 3 Lima MCP, Domingues MS, Cerqueira ATAR. Prevalência e fatores de risco para transtornos mentais comuns entre estudantes de medicina. *Rev Saúde Pública.* 2006; 40(6):1035-41.
- 4 Firth J. Levels and sources of stress in medical students. *Br Med J.* 1986; 292(6529):1177-80.
- 5 Benvegna LA, Deitos F, Copette FR. Problemas psiquiátricos menores em estudantes de Medicina da Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil. *Rev Psiquiatr Rio Grande do Sul.* 1996; 18:229-33.
- 6 Amaral GF, Gomide LMP, Batista MP, Piccolo PP, Teles TBG, Oliveira PM, et al. Sintomas depressivos em acadêmicos de medicina da Universidade Federal de Goiás: um estudo de prevalência. *Rev Psiquiatr Rio Grande do Sul.* 2008; 30(2):124-30.
- 7 Rotenstein LS, Ramos MA, Torre M, Segal JB, Peluso MJ, Guille C, et al. Prevalence of depression, depressive symptoms, and suicidal ideation among medical students: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016; 316(21):2214-36.
- 8 Lucchese R, Sousa K, Bonfin SP, Vera I, Santana FR. Prevalência de transtorno mental comum na atenção primária. *Acta Paul Enferm.* 2014; 27(3):200-7.
- 9 Skapinakis P, Bellou S, Koupidis S, Grammatikopoulos L, Theodorakis PN, Mavreas V. Prevalence and sociodemographic associations of common mental disorders in a nationally representative sample of the general population of Greece. *BMC Psychiatry.* 2013; 13:163.
- 10 Gonçalves DM, Stein A T, Kapczinski F. Performance of the SelfReporting Questionnaire as a psychiatric screening questionnaire: a comparative study with Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR. *Cad Saúde Pública.* 2008; 24(2):380-90.
- 11 Goldberg D, Huxley P. Common mental disorders: a biosocial model. 2<sup>nd</sup> ed. Tavistock: Routledge; 1993.
- 12 Silva AG, Cerqueira ATAR, Lima MCP. Apoio social e transtorno mental comum entre estudantes de Medicina. *Rev Bras Epidemiol.* 2014; 17(1):229-42.
- 13 Almeida AM, Godinho TM, Bitencourt AG, Teles MS, Silva AS, Fonseca DC, et al. Common mental disorders among medical students. *J Bras Psiquiatr.* 2007; 56(4):245-51.
- 14 Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997; 349:1498-504.
- 15 Bijl RV, Ravelli A, Van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1998; 33(12):587-95.
- 16 Organização Mundial da Saúde. Relatório mundial da saúde. Saúde mental: nova concepção, nova esperança. Lisboa; 2001.
- 17 Moreira JK, Bandeira M; Cardoso CS; Scalón JD. Prevalence of common mental disorders in the population attended by the Family Health Program. *J Bras Psiquiatr.* 2011; 60(3):221-6.
- 18 Borim FS, Barros MB, Botega NJ. Common mental disorders among elderly individuals: a population-based study in Campinas, São Paulo State, Brazil. *Cad Saúde Coletiva.* 2013; 29(7):1415-26.
- 19 Santos KO, Araújo TM, Oliveira NF. Factor structure and internal consistency of the Self Reporting Questionnaire (SRQ-20) in an urban population. *Cad Saúde Pública.* 2009; 25(1):214-22.
- 20 Helena ET, Lasagno BG, Vieira R. Prevalence of non-psychotic mental disorders and associated factors in people with hypertension and/or diabetes from Family Health Units in Blumenau, Santa Catarina, Brazil. *Rev Bras Med Fam Comunidade.* 2010; 17(5):42-7.

- 21 Rocha SV, Almeida MM, Araújo TM, Júnior JS. Prevalence of common mental disorders among the residents of urban areas in Feira de Santana, Bahia. *Rev Bras Epidemiol.* 2010; 13(4):630-40.
- 22 Rocha FL, Hara C, Paprocki J. Doença mental e estigma. *Rev Med Minas Gerais.* 2015; 25(4):590-6.

# CÓDIGO DE ÉTICA DOS ESTUDANTES DE MEDICINA: ANÁLISE DO CONHECIMENTO E DA APLICAÇÃO DOS DISCENTES DO PRIMEIRO AO SEXTO ANO

## CODE OF ETHICS FOR MEDICAL STUDENTS: ANALYSIS OF THE KNOWLEDGE AND APPLICATION OF STUDENTS FROM THE FIRST TO THE SIXTH YEAR

Claúdia Ferraz\*, Beatriz de Mattos Gavioli\*, Ricardo Alessandro Teixeira Gonsaga\*\*

### RESUMO

A Medicina vive um momento de grande descredibilidade, em consequência, principalmente, do afastamento dos profissionais do seu componente humanista e social. Assim, tornou-se imprescindível a tentativa de superar o modelo atual de formação descompromissado com valores ético-humanísticos. Para tanto, o Código de Ética do Estudante de Medicina (CEEM) desempenha um papel fundamental, já que contribui significativamente para que o processo de formação se construa em ambiente acadêmico com sólida valorização de princípios éticos. O objetivo do estudo foi analisar o conhecimento de 291 dos estudantes de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA) a respeito das normas determinadas pelo Código de Ética do estudante de Medicina e a execução dos seus preceitos éticos no cotidiano da vida acadêmica. A partir da aplicação de um questionário estruturado foi correlacionado o conhecimento do Código de Ética do estudante de Medicina e a sua aplicação. O instrumento está dividido em três partes. A primeira parte consistirá de quatro perguntas que visam à caracterização do entrevistado e à percepção do ensino de ética médica. A segunda, composta por oito questões sobre o conteúdo do Código de Ética do Estudante de Medicina. Por fim, a terceira, por meio de cinco questões, abordou as situações e atitudes que infringem o CEEM. Houve diferença entre média de idade dos participantes do primeiro ao sexto ano ( $p < 0,0001$ ), não houve diferença significativa em relação ao gênero. Quanto à leitura do CEEM, uma minoria o leu completamente, 16 (5,5%) estudantes. Quanto ao conhecimento sobre o CEEM, houve diferença significativa ( $p = 0,01252$ ) quando indagados se o mesmo tem caráter punitivo. Fato semelhante ( $p = 0,00284$ ) quanto às relações interpessoais normalizadas pelo Código. Quanto a cometer infração ao escrever com grafia ilegível, houve diferença significativa ( $p = 0,00566$ ), 72,8% dos estudantes corroboram com esta afirmativa. Entre os estudantes, 14,4% afirmaram poder seguir tradições estudantis, mesmo aquelas que estabelecem hierarquias entre alunos por ano da graduação. Quanto a atitudes dos alunos, especificamente ao ato de explicar o diagnóstico ou tratamento ao paciente na ausência do preceptor, observa-se diferença significativa ( $p < 0,0000001$ ), ainda que 61,8% declararam nunca realizar tal ação; 25,7% dos participantes do estudo realizam ou realizariam plantões remunerados em instituições de saúde, caso tenha no local outro profissional médico. O estudo revelou a importância das escolas médicas voltarem sua atenção e preocupação para a formação ética dos estudantes de Medicina, de forma a adequar seu processo de formação às exigências contemporâneas, observando que parte importante dos alunos adotam atitudes contrárias daquelas preconizadas pelo CEEM.

**Palavras-chave:** Ética médica. Bioética. Estudantes de medicina. Ensino de graduação em medicina. Educação médica. Código de ética.

### ABSTRACT

Medicine lives a moment of great discreditability, mainly as a result of the removal of professionals from its humanist and social component. Thus, the attempt to overcome the current model of uncompromising formation with ethical-humanistic values became indispensable. To this end, the Medical Student Code of Ethics (MSCE) plays a key role, as it contributes significantly to the process of education being built in an academic environment with a solid appreciation of ethical principles. The objective of this study was to analyze the knowledge of 291 medical students from Padre Albino University Center (UNIFIPA) about the rules determined by the medical student's Code of Ethics and the execution of their ethical precepts in the daily life of academic life. From the application of a structured questionnaire, the knowledge of the medical student's Code of Ethics and its application were correlated. The instrument is divided into three parts. The first part was consisted of four questions aimed at characterizing the interviewee and the perception of medical ethics teaching. The second consisted of eight questions about the content of the medical student's Code of Ethics. Finally, the third, through five questions, addressed the situations and attitudes that infringe MSCE. There was a difference between the average age of participants from the first to sixth year ( $p < 0.0001$ ), there was no significant difference regarding gender. Regarding the reading of MSCE, a minority read it completely, 16 (5.5%) students. Regarding knowledge about MSCE, there was a significant difference ( $p = 0.01252$ ) when asked if it has a punitive character. Similar fact ( $p = 0.00284$ ) regarding the interpersonal relationships normalized by the Code. As for committing infringement when writing with illegible spelling, there was significant difference ( $p = 0.00566$ ), 72.8% of students corroborate this statement. Among students, 14.4% said they could follow student traditions, even those that establish hierarchies among students by year of graduation. Regarding students' attitudes, specifically explaining the diagnosis or treatment to the patient in the absence of the preceptor, a significant difference was observed ( $p < 0.0000001$ ), although 61.8% reported never performing such action; 25.7% of study participants perform or would perform paid shifts in health institutions, if they have another medical professional in place. The study revealed the importance of medical schools turning their attention and concern to the ethical formation of medical students, in order to adapt their training process to contemporary requirements, noting that an important part of students adopt attitudes contrary to those recommended by MSCE.

**Keywords:** Medical ethics. Bioethics. Medical students. Medical graduation education, Medical education. Code of ethics.

\* Acadêmicas do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.

\*\* Mestrado em Ciências da Cirurgia pela Universidade Estadual de Campinas. Doutorando em Ciências da Cirurgia pela Universidade Estadual de Campinas. Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA). Contato: novo02@uol.com.br



## INTRODUÇÃO

Com avanços científicos e tecnológicos das últimas décadas, provocando transformações de ordem social, moral, política e econômica, novos desafios demandam dos profissionais de saúde e das instituições formadoras reflexões e considerações éticas e bioéticas que respondam situações antes não vivenciadas pela sociedade.

Como resposta, as diretrizes curriculares nacionais para cursos de graduação em Medicina recomendam a inclusão de temas relacionados com a bioética e a ética médica ao definirem que os egressos destes cursos tenham uma formação generalista, humanista, crítica e reflexiva, sempre pautada em princípios éticos<sup>1</sup>.

Uma das primeiras tentativas de introduzir a discussão sobre ética nas instituições de ensino médico ocorreu em 1976, quando da criação de um Código de Ética para o estudante de Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, que foi estruturado a partir do Código de Ética Médica (CEM) e representou um marco na aplicação de normas éticas para estudantes de Medicina nas diversas instituições que criaram seus próprios códigos<sup>2,3</sup>.

Há atualmente, no Brasil, cinco códigos de ética do estudante de Medicina instituídos. No entanto, este estudo foi realizado com base no Código de Ética do estudante de Medicina do Conselho Federal de Medicina<sup>4</sup>.

De acordo com o Conselho Federal de Medicina, o Código de Ética do Estudante de Medicina<sup>5</sup> (CEEM) são normas adaptadas do CEM que indicam aos estudantes de Medicina o caminho a ser seguido para obter a realização pessoal, o sucesso profissional e o apreço da sociedade. O documento apresenta os preceitos éticos e de compromisso com a saúde individual e coletiva. Também são definidos os direitos, os deveres e as regras de relacionamento com o paciente, com a profissão, com os professores/orientadores e com os colegas.

Todavia, vale ressaltar, o CEEM não tem caráter punitivo e, de tal modo, não se constitui em um conjunto de obrigações, mas sim de recomendações, com normas indispensáveis ao exercício diário de interação interpessoal e práticas de cidadania que consolidam a formação moral do futuro médico<sup>3,6</sup>.

Para tanto, segundo Siqueira<sup>7</sup>, faz-se "necessário

que o profissional em formação exercite sua capacidade crítica e de decisão, superando o modelo estruturado em disciplinas específicas, muitas vezes dissociadas da vivência e interesse dos estudantes, e que não atende mais às necessidades de formação, que se propõe mais humanista e valoriza as relações". Ainda, é essencial que o meio acadêmico dê suporte para que o processo de ensino-aprendizagem, como utilização de metodologias ativas, contribua para que aluno incorpore atitudes e comportamentos éticos que a sociedade espera do médico<sup>2,7</sup>.

Além da metodologia utilizada, outro fator, de grande relevância para a aprendizagem da ética, é a postura dos docentes, que deve incentivar a conduta ética, ou seja, suas atitudes nas situações de ensino devem servir como exemplo para os estudantes<sup>2</sup>.

Entretanto, a não observância dos princípios éticos pode ser facilmente constatada nos diversos cenários de atendimento à saúde e, também, na própria escola médica, nas relações entre colegas de classe, entre os professores e seus alunos e entre médicos e pacientes. Nos últimos anos, produziu-se uma separação cada vez mais acentuada entre a ética prescrita pelos códigos e aquela que é efetivamente praticada<sup>8</sup>.

Como consequência, um dos grandes desafios atuais do sistema educacional brasileiro é a criação de cultura em que predominem o comportamento e a postura ética entre os acadêmicos<sup>9</sup>. Este tema tem sido fonte crescente de pesquisa no Brasil e no exterior, pois uma possível associação entre a ocorrência de más práticas, enquanto estudante e posteriormente como profissional, vem sendo levantada, aumentando a importância da temática<sup>10</sup>.

Sendo assim, o emprego do CEEM tem papel importante para que não ocorra a banalização de práticas antiéticas, dado que isto pode ajudar a explicar, por exemplo, se um médico que hoje tenha por hábito emitir atestados com declarações falsas, para atender a interesses diversos, possivelmente seja resultado de um estudante de Medicina acostumado a ambiente acadêmico desonesto. Estudos apontam que indivíduos que aceitam a desonestidade na esfera acadêmica estão mais inclinados a fazer o mesmo no exercício profissional<sup>9</sup>.

Lisboa e Lins<sup>3</sup> destacam que a importância de um

código de ética para estudantes de Medicina vai além do estímulo à prevenção do exercício ilegal da Medicina por estudantes, incidindo também na humanização do futuro médico, que por meio deste instrumento absorverá os princípios e diretrizes voltados ao exercício cidadão da Medicina.

Más práticas estão presentes em muitas situações do cotidiano da sociedade moderna. A universidade como integrante dessa realidade não escapa às más influências. No entanto, seu papel educador deveria fomentar a reflexão destas práticas, comprometendo-se, por exemplo, com a formação da integridade moral de seus estudantes<sup>10</sup>.

Podemos afirmar que as competências tanto técnicas como éticas aprimoradas e/ou adquiridas no período de formação profissional irão moldar o profissional médico, isto é, se ele é o estudante de hoje que desrespeita seus colegas, ele será o médico de amanhã que desrespeita a sua equipe de trabalho. Admite-se, portanto, que padrões de conduta antiéticos não se encerram na escola, mas sim, ocorre a extensão para prática do profissional.

Desse modo, o estudo contribuirá para análise do conhecimento e da aplicação das normas estabelecidas pelo Código de Ética do Estudante de Medicina na vida acadêmica dos alunos. Será observado, por exemplo, se os alunos, tanto na instituição de ensino como de saúde, realizam suas tarefas de alunado cientes dos seus direitos e deveres.

Além disso, contribuirá, relativamente, para a ciência da instituição de ensino a respeito das condutas éticas de seus alunos e assim atuar de acordo com o resultado. Assim, cessando ou diminuindo as chances de ações negligentes ou imprudentes, especialmente, com o ator central da Medicina: o paciente.

O objetivo desse estudo foi analisar o conhecimento de 467 estudantes do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA) a respeito das normas determinadas pelo Código de Ética do estudante de Medicina e a execução dos seus preceitos éticos no cotidiano da vida acadêmica.

## MÉTODO

O presente estudo, do tipo analítico, quantitativo, foi realizado no curso de Medicina da UNIFIPA, localizada

na cidade de Catanduva, interior do estado de São Paulo, no período de janeiro a maio de 2019.

A população foi composta por 467 discentes do primeiro ao sexto ano do curso médico. O critério de inclusão utilizado consistiu estar regularmente matriculado no curso, sendo excluídos os discentes vinculados direta ou indiretamente à pesquisa e os que não aceitaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Como instrumento de pesquisa, foi elaborado um questionário autoaplicável (Anexo). O TCLE constou de uma explicação sobre participação voluntária, garantindo a preservação do anonimato e confidencialidade das informações.

O questionário, dividido em três partes, abordou a identificação do entrevistado, o conhecimento e as atitudes em relação ao CEEM.

A primeira parte consistiu de três perguntas sobre a caracterização do entrevistado e, ainda, de três questões sobre a percepção do ensino de ética médica. A segunda, o instrumento de avaliação, foi composto por oito questões sobre o conteúdo do Código de Ética do Estudante de Medicina. As questões foram do tipo "marque a alternativa verdadeiro (V) ou falso (F)", havendo ainda a opção "não sei", exceto uma questão, na qual poderia ser assinalada mais de uma alternativa. Por fim, a terceira, por meio de cinco perguntas, foi uma abordagem de atitudes que infringem o CEEM. As atitudes foram dispostas de acordo com a frequência de recorrência (1- nunca, 2- uma vez, 3- poucas vezes, 4- várias vezes e 5- muitas vezes).

Este estudo foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da UNIFIPA com parecer aprovado nº 1.896.174.

O instrumento foi aplicado em cada série separadamente, durante atividade(s) acadêmica(s) eleita(s) previamente e com a permissão dos docentes responsáveis pelas turmas. A coleta dos dados foi realizada em um período único com posterior análise das informações.

Foi elaborado um *score* para análise dos dados obtidos com a variável conhecimento, composta por um conjunto de 10 afirmações. Para cada resposta correta o participante ganhou um ponto. O *score* total, somando todos os pontos, foi denominado conhecimento geral, que variou de 0 a 10 pontos. A pesquisa buscou associar estatística entre as variáveis que definiam o conhecimento

e a frequência das atitudes consideradas antiéticas, se teve conhecimento sobre CEEM e o ano da graduação. Para tanto, todas as variáveis foram avaliadas por frequências simples e relativas e por medidas usuais de tendência central e de dispersão. As análises foram realizadas pelo teste *t-Student* para variáveis contínuas e qui-quadrado para as categóricas. Significância estatística foi considerada quando  $p < 0,05$ . A análise dos dados utilizou o programa SPSS® versão 9.0.

## RESULTADOS

O questionário foi respondido por 291 estudantes de todo o curso médico. A diferença entre média de idade dos participantes do primeiro ao sexto ano de Medicina da UNIFIPA foi significativa ( $p = < 0,0001$ ) sendo um mínimo de 18 (média de idade do primeiro ano) e um máximo de 28 (média de idade no sexto ano). Não houve diferença significativa em relação ao gênero dos participantes do estudo em cada série, com predominância discreta do sexo masculino no total. Quanto à leitura do CEEM, uma minoria o leu completamente, 16 (5,5%) estudantes.

Na segunda parte, relacionada ao conhecimento sobre o CEEM, houve diferença significativa ( $p = 0,01252$ ) quando indagados se o mesmo tem caráter punitivo. Fato semelhante ( $p = 0,00284$ ) quanto à normatização das relações interpessoais entre os estudantes.

Quanto a cometer infração ao escrever com caligrafia ilegível, houve diferença significativa ( $p = 0,00566$ ), apesar de 72,8% dos estudantes corroborarem com esta infração. Entre os estudantes, 14,4% afirmaram seguir as tradições estudantis, mesmo aquelas que estabelecem hierarquias entre alunos por ano da graduação.

Na terceira parte, relativo a atitudes dos alunos, quando questionados sobre explicar o diagnóstico ou tratamento ao paciente na ausência do preceptor, observa-se diferença ( $p < 0,0000001$ ), mesmo que 61,8% declararam nunca realizar tal ação. Paralelamente, foi visto que 25,7% realizam ou realizariam plantões remunerados em instituições de saúde, caso tenha no local outro profissional médico ( $p < 0,0000001$ ).

Como estudante de Medicina, ter acesso mais rápido a recursos assistenciais, como consulta médica, exames ou atestado médico, notou-se que entre os alunos apareceu diferença estatística ( $p = 0,000004$ ), com apenas

29,8% afirmando nunca ter realizado este tipo de acesso.

## DISCUSSÃO

Nos últimos anos, tem-se observado um aumento no interesse pela discussão da ética médica nas faculdades de Medicina<sup>2</sup>, visto que o aconselhado é que a formação ética do profissional de saúde seja iniciada nas disciplinas do estágio pré-clínico<sup>11</sup>, sendo assim, no curso de Medicina da UNIFIPA, essa discussão faz parte da matriz curricular do segundo e terceiro anos.

Apesar disso, notou-se que apenas 5% dos alunos que responderam o questionário leram completamente o CEEM, resultado que justifica a discrepância nas respostas da segunda parte do questionário:  $p = 0,01252$  nas respostas a respeito do caráter punitivo do CEEM,  $p = 0,00284$  quanto às relações interpessoais normatizadas pelo Código e  $p = 0,00566$  quanto a escrita ilegível de prontuários e documentos.

Observou-se, ainda, que uma quantia significativa de alunos (14%) acredita na hierarquia entre alunos da graduação, a qual acaba sendo, muitas vezes, justificativa para os "trotos". Nesse sentido, essa tradição existente em alguns cursos de Medicina gera conflitos no âmbito ético, devido ao potencial constrangimento que poderá causar aos sujeitos envolvidos, os quais, muitas vezes, estão em situação de vulnerabilidade, na relação interpessoal acadêmica devido a essa hierarquia<sup>12</sup>.

Na terceira parte do questionário, apesar de algumas respostas apresentarem um  $p$  elevado, como na que diz respeito a alunos explicarem diagnóstico ou tratamento na ausência do preceptor ( $p < 0,0000001$ ), a maioria dos alunos respondeu de acordo com o que foi determinado pelo CEEM.

Dentre essas questões, as que mais chamaram a atenção devido ao número de alunos foram: alunos que realizam ou realizariam plantões remunerados em instituições de saúde caso tenha no local outro profissional médico (25,7%) e os que afirmaram terem certa facilitação no acesso a recursos assistenciais (29,8%). Em meio a isso, no que diz respeito a atitude dos estudantes com relação a prestação de serviços médicos, apesar do avanço científico e tecnológico, é possível observar que ainda há uma falha nos padrões éticos dos futuros médicos<sup>13</sup>.

Este estudo revelou a importância das escolas

médicas voltarem sua atenção e preocupação para a formação ética dos estudantes de Medicina, de forma a adequar seu processo de formação às exigências contemporâneas. Posto que a partir dos resultados obtidos, observa-se que parte importante de alunos ainda adota atitudes contrárias daquelas preconizadas pelo CEEM<sup>14-16</sup>.

Por se tratar de um tema pouco estudado, este trabalho fornece dados originais em nosso meio sobre as competências éticas e bioéticas dos alunos, período

de construção profissional, e ainda contribuindo para melhor fundamentação do ensino médico em sua vertente humanista, fundamental à prática profissional.

Por fim, dentre as recomendações que podem ser sugeridas, destaca-se a realização de novos estudos acerca de quem deve ensinar, quais os melhores métodos de ensino e maneiras de avaliar.

## REFERÊNCIAS

- 1 Dantas F, Sousa EG. Ensino da deontologia, ética médica e bioética nas escolas médicas brasileiras: uma revisão sistemática. *Rev Bras Educ Méd.* 2008; 32(4):507-17.
- 2 Carneiro LA, Porto CC, Duarte SBR, Chaveiro N, Barbosa MA. O ensino da ética nos cursos de graduação da área de saúde. *Rev Bras Educ Méd.* 2010; 34(3):412-21.
- 3 Lisboa L, Lins L. Código de ética do estudante de medicina: uma análise qualitativa. *Rev Bioética.* 2014; 22(1):182-90.
- 4 Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Código de ética do estudante de medicina. São Paulo: Cremesp; 2007.
- 5 Conselho Federal de Medicina. Código de Ética do estudante de Medicina, Rede dos Conselhos de Medicina, 2010. [Internet]. [citado em 29 set. 2017]. Disponível em: [https://portal.cfm.org.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=42](https://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=42)
- 6 Lemos K, Neves N, Atanázio R, Lordelo M, Bitencourt A, Neves FS, et al. Proposta de código de ética dos estudantes de medicina da Bahia. *Gaz Méd Bahia.* 2008; 75(2):120-9.
- 7 Siqueira BP. A ética do estudante de medicina. In: Assad JE, Liberal HSP, org. *Desafios éticos.* Brasília: Conselho Federal de Medicina; 1993. [Internet]. [citado em 29 set. 2018]. Disponível em: [http://www.portalmedico.org.br/biblioteca\\_virtual/des\\_et](http://www.portalmedico.org.br/biblioteca_virtual/des_et)
- 8 Taquette SR, Rego S, Schramm FR, Soares LL, Carvalho SV. Situações eticamente conflituosas vivenciadas por estudantes de medicina. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2005 [citado em 26 jun. 2018]; 51(1):23-8. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302005000100015&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302005000100015&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302005000100015>
- 9 Sousa RN, Conti VK, Salles AA, Raimundo Mussel ICR. Desonestidade acadêmica: reflexos na formação ética dos profissionais de saúde. *Rev Bioética.* 2016; 24(3):459-68.
- 10 Costa ICB, Martins MS, Mata-Virgem SF, Rolim CE, Santana LR, Bataglia PUR, et al. Má prática acadêmica por estudantes de medicina: estudo piloto. *Gaz Méd Bahia;* 2008; 76(2):29-37.
- 11 Gomes CMJ. O atual ensino da ética para os profissionais de saúde e seus reflexos no cotidiano do povo brasileiro. *Rev Bioética* [Internet]. 2009 [citado em 20 abr. 2018]; 4(1). Disponível em: <http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/rev>
- 12 Melo CS, Veloso DO, Alencar DAC, Souza TR, Reis CJR. Trote universitário: diversão ou constrangimento entre acadêmicos da saúde? *Rev Bioética* [Internet]. 2013 [citado em 20 abr. 2018]; 21(2):350-8. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/bioet/v21n2/a19v21n2.pdf>
- 13 Dávila RL. Conselho Federal de Medicina e o ensino da ética e bioética. *Rev Bioética* [Internet]. 2004 [citado em 20 abr. 2018]; 11(2):51-6. Disponível em: [http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista\\_bioetica/article/view/177](http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/177)
- 14 Santos GD. Conhecendo o código de ética do estudante de medicina. Centro Acadêmico Tomás Novelino – UNIFRAN. [Internet]. [citado em 20 abr. 2018]. Disponível em: [www.camedunifran.com.br/.../Conhecendo-o-Código-de-Ética-do-Estudante-de-Medi](http://www.camedunifran.com.br/.../Conhecendo-o-Código-de-Ética-do-Estudante-de-Medi)
- 15 Vicente LM, Vieira EM. O conhecimento sobre a violência de gênero entre estudantes de medicina e médicos residentes. *Rev Bras Educ Méd.* 2009; 33(1):63-71.
- 16 Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Guia da relação médico-paciente. São Paulo: Cremesp; 2001.

## CAUSAS DE MORTE INFANTIL NO MUNICÍPIO DE CATANDUVA- SP, ENTRE OS ANOS 2012 E 2017

### CAUSES OF CHILD DEATH IN THE CITY OF CATANDUVA-SP BETWEEN 2012 AND 2017

Ana Carolina Domingos Antoniassi\*, Juliana Cruzera Antonio\*, Natalia Ramalho Fernandes\*, Pedro Henrique Bolzani Morello\*, Ricardo Santaella Rosa\*\*

#### RESUMO

O Coeficiente de Mortalidade Infantil (CMI) é um indicador socioeconômico que estima o risco de morte dos nascidos vivos durante o primeiro ano de vida. Está diretamente relacionado às condições socioeconômicas e à infraestrutura do país, bem como ao acesso à serviços de saúde maternos e infantis. Pode ser dividido de acordo com a idade do óbito em neonatal precoce, de 0 a 6 dias de vida completos; neonatal tardia, de 7 a 27 dias de vida completos; e pós-neonatal, de 28 a 364 dias de vida completos. É um indicador clássico e consagrado de saúde, sendo reconhecido como a variável que melhor reflete as condições gerais de vida de uma população. Nesse contexto, esse trabalho se propõe a estudar os coeficientes de mortalidade do município de Catanduva, localizado no noroeste paulista. Os objetivos do estudo foram identificar as causas básicas de mortalidade infantil e compará-las com os níveis regional e nacional, identificar os óbitos por causas evitáveis e, por fim, determinar e analisar as variáveis relacionadas às condições maternas e de nascimento. Estudo com desenho transversal, de caráter descritivo relacionando óbitos infantis, suas causas básicas e evitáveis com variáveis relacionadas à mãe e ao RN. Informações coletadas do DATASUS e da Plataforma de Dados da Secretaria de Saúde Municipal. A mortalidade infantil no município encontra-se em declínio, porém persiste significativa a mortalidade no período neonatal. Entre os óbitos existe um alto índice de prematuros com baixo peso, alto índice de parto por cesariana. Entre as causas básicas houve predomínio evidente das causas perinatais, principalmente causadas por transtornos nos aparelhos respiratório e cardiovascular. Praticamente dois terços dos óbitos podem ser considerados evitáveis principalmente os relacionados com atendimento à gestante e ao RN no primeiro mês de vida. O presente estudo permite afirmar que o coeficiente de mortalidade infantil no município de Catanduva, no período estudado, se comporta com as mesmas tendências quando comparado aos mesmos indicadores estadual e nacional, havendo a necessidade de melhoria na atenção à saúde materno infantil principalmente no cuidado à gestante e ao RN no seu primeiro mês de vida.

**Palavras-chave:** Mortalidade infantil. Indicador de saúde. Mortes evitáveis.

#### ABSTRACT

The Infant Mortality Coefficient (IMC) is a socioeconomic indicator that estimates the risk of death of live births during the first year of life. It is directly related to the country's socioeconomic conditions and infrastructure, as well as access to maternal and child health services. It can be divided according to the age of death in early neonatal, from 0 to 6 full days of life; late neonatal, 7 to 27 full days of life; and post-neonatal, from 28 to 364 full days of life. It is a classic and established indicator of health, being recognized as the variable that best reflects the general living conditions of a population. In this context, this study aims to analyze the mortality coefficients of the municipality of Catanduva, located in northwestern of São Paulo state. The objectives of the study were to identify the underlying causes of child mortality and compare them with regional and national levels, identify deaths from preventable causes, and ultimately determine and analyze variables related to maternal and birth conditions. Descriptive cross-sectional study relating infant deaths, their basic and preventable causes, with variables related to mother and newborn. Information collected from DATASUS and the Municipal Health Secretariat's Data Platform. Child mortality in the municipality is declining, but significant mortality in the neonatal period persists. Among the deaths there is a high rate of low birth weight preterm infants, a high rate of cesarean delivery. Among the underlying causes, there was a clear predominance of perinatal causes, mainly caused by respiratory and cardiovascular disorders. Practically two thirds of deaths can be considered preventable, especially those related to care for pregnant women and newborns in the first month of life. The present study allows us to state that the infant mortality rate in the municipality of Catanduva, during the study period, behaves with the same trends when compared to the same state and national indicators, and there is a need for improvement in maternal and child health care, especially in childcare. pregnant and new born in their first month of life.

**Keywords:** Child mortality. Health indicator. Deaths from preventable causes.

\* Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.

\*\* Doutor em Clínica Médica na área de Infectologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP), docente da disciplina de Infectologia do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP. Contato: ricosrosa@gmail.com



## INTRODUÇÃO

O Coeficiente de Mortalidade Infantil (CMI) é um indicador socioeconômico que estima o risco de morte dos nascidos vivos durante o primeiro ano de vida. Corresponde ao número de óbitos de menores de um (1) ano de idade para cada mil nascidos vivos de um determinado território geográfico, no ano considerado. Está diretamente relacionado às condições socioeconômicas e à infraestrutura do país, bem como ao acesso à serviços de saúde maternos e infantis. Pode ser dividido de acordo com a idade do óbito em neonatal precoce, de 0 a 6 dias de vida completos; neonatal tardia, de 7 a 27 dias de vida completos; e pós-neonatal, de 28 a 364 dias de vida completos<sup>1</sup>.

O Coeficiente de Mortalidade Neonatal Precoce (CMNp) está diretamente relacionado ao acesso e a qualidade da assistência pré-natal, ao parto e ao recém-nascido, ou seja, aos serviços de saúde do país. O Coeficiente de Mortalidade Neonatal Tardio (CMNt) ainda reflete as condições relacionadas ao parto, mas também estima o risco de morte do recém-nascido nas primeiras semanas de contato com o lar e com os cuidados que serão prestados pelo núcleo familiar, logo, reflete as condições socioeconômicas e de saúde da família, assim como o acesso à educação e à informação. E o Coeficiente de Mortalidade Pós-Neonatal (CMpN) está mais relacionado à infraestrutura geográfica na qual a criança está inserida. Ele representa as condições de saneamento básico e o acesso aos serviços destinados a saúde materno-infantil que exercem relação clara com as principais causas de morte nesse período: desnutrição e infecções<sup>1</sup>.

Historicamente, o Brasil apresentou até meados da década de 1940 altos níveis no CMI, em torno de 202,3/1000 nascidos vivos<sup>2</sup>. Na década de 1940 o mercado nacional vivenciou um forte crescimento da indústria local, com importantes consequências econômicas, mas também sociais. Observou-se um profundo processo de urbanização, que levou o país a transitar de uma sociedade rural para uma industrial, com novas demandas e novos desafios<sup>3</sup>. Nesse cenário, durante o regime democrático de 1945 a 1964, ocorreu um processo de inovação em diversas áreas como saúde, educação, habitação, assistência e legislação, com o objetivo de incorporar o

novo setor social que surgiu da expansão industrial<sup>3</sup>. Assim, em 1970, o CMI caiu para 108,68/1000 nascidos vivos, com uma redução de 46,2%, um reflexo direto das medidas governamentais iniciais<sup>2</sup>.

Porém, somente em 1974, com índices alarmantes de pobreza e concentração de renda, que as questões sociais voltaram a pauta nas discussões estatais<sup>3</sup>. Foi criado o Plano de Desenvolvimento Social (PDS) com uma série de políticas públicas, com desdobramentos positivos nas condições de vida da população, com reflexos principalmente na década de 1980, sendo o CMI estimado em 1980 de 80,8/1000 nascidos vivos<sup>3</sup>. Além disso, é no período de 1980-1990 que os movimentos organizados da sociedade passam a ter maior presença nos conselhos de gestão nacional. Em 1984, durante o Encontro da Cúpula Mundial pela Infância, o Brasil assinou a Declaração sobre a Sobrevivência, Desenvolvimento e Proteção da Criança, onde foi estabelecido um conjunto de metas direcionadas ao bem-estar da criança a serem desenvolvidas na década de 1990<sup>3</sup>. Para atingir o objetivo, no âmbito do Ministério da Saúde, vários programas foram criados, como os de assistência à saúde da criança e da saúde da mulher e o de incentivo ao aleitamento materno. Os Programas de Agentes Comunitários de Saúde e Saúde da Família (PSF) permitiram adentrar as mais diversas localidades, principalmente nas regiões mais carentes e desassistidas, ampliando a cobertura em saúde. Outro projeto que merece destaque é o Programa Nacional de Imunização (PNI) que ampliou significativamente a cobertura vacinal. Como exemplo, temos a Tríplice Viral. Em 1981, 56,3% das crianças menores de um ano receberam pelo menos uma dose da vacina, ao passo que em 1996 esse valor passou para 93,5%. Com isso, em 2000 o CMI chegou a 30,1/1000 nascidos vivos, uma redução de 62,7% em 20 anos<sup>3</sup>.

No ano de 2000 o Brasil, junto com mais 190 países-membros da Organização Mundial da Saúde (OMS), assumiu o compromisso de alcançar os Objetivos do Milênio. Dentre esses, o quarto objetivo visa reduzir a mortalidade infantil, tendo como meta alcançar a taxa de 17,9 óbitos/1000 nascidos vivos até 2015. Já em 2010, o Brasil conseguiu atingir a meta, alcançando CMI de 17,2 óbitos/1000 nascidos vivos. Desde então, houve redução progressiva do coeficiente, atingindo valor de 13,3 óbitos/1000 nascidos vivos em 2016, último dado do IBGE<sup>4</sup>.

Apesar da tendência decrescente, o Brasil ainda apresenta níveis elevados de mortalidade infantil dentro do cenário mundial. De acordo com relatório da divisão populacional das Nações Unidas, o Brasil ocupava a 93ª colocação, com um coeficiente de mortalidade infantil de 15,3 por mil nascidos vivos no período de 2010-2015, ao lado de países como Egito, Territórios Palestinos, Líbia e Filipinas, sendo alguns destes países com zonas de guerra e baixo desenvolvimento econômico<sup>5,6</sup>. Pode-se verificar que o Brasil ainda está distante dos primeiros colocados como Japão, Finlândia e Noruega, com taxas menores que 3 e de seus vizinhos sul americanos, como o Chile em 44º colocado, com CMI 7,1<sup>5,6</sup>.

Uma série de fatores está relacionada ao risco de morrer antes do primeiro ano de vida como idade gestacional, peso ao nascer, tipo de parto, idade e escolaridade da mãe, condições de assistência materna e fetais e condições sociais.

O Coeficiente de Mortalidade Infantil (CMI) é um indicador clássico e consagrado de saúde, sendo reconhecido como a variável que melhor reflete as condições gerais de vida de uma população. Os níveis ainda elevados de mortalidade no Brasil, principalmente do componente neonatal, mostram a necessidade de melhor compreensão dos fatores causais que atuam no processo de determinação da saúde e da morbimortalidade para que se possa fazer um delineamento local das políticas de saúde pública a fim de reduzir a mortalidade infantil. Nesse contexto, esse trabalho se propõe a estudar os coeficientes de mortalidade do município de Catanduva, localizado no noroeste paulista. Os objetivos do estudo foram identificar as causas básicas de mortalidade infantil e compará-las com os níveis regional e nacional, identificar os óbitos por causas evitáveis e, por fim, determinar e analisar as variáveis relacionadas às condições maternas e de nascimento.

## MÉTODO

Trata-se de estudo com desenho transversal, de caráter descritivo com abordagem quanti-qualitativa, a respeito dos óbitos de crianças de 0 a 1 ano, da cidade de Catanduva-SP, no período de 2012 a 2017.

As informações foram coletadas do DATASUS e da Plataforma de Dados da Secretaria de Saúde Municipal. Foi identificado o coeficiente de mortalidade infantil e suas

subdivisões, assim como as causas de mortalidade gerais, segundo os capítulos do CID-10, e as causas evitáveis. Foram também analisados parâmetros relacionados ao nascimento e parto (gênero, peso ao nascer, idade gestacional e tipo de parto) e maternos (idade e escolaridade da mãe).

## RESULTADOS

### População de estudo

Catanduva é um município de médio porte situado na região noroeste do estado de São Paulo. A população total é de 121.210 habitantes, área total de 290,600 km<sup>2</sup>, sendo que 99,1% do território possui saneamento básico adequado e um IDH municipal de 0,785<sup>7</sup>. Apresenta alto índice de urbanização (99,2%) e de densidade demográfica (402 hab/km<sup>2</sup>). Com uma taxa de crescimento populacional anual entre 2010 e 2019 de 0,39%. Em 2017 apresentou um coeficiente de natalidade de 11,8 por mil habitantes, abaixo da média do estado (14,0/mil) e um coeficiente de fertilidade geral de 44,3 por mil mulheres em idade fértil, também pouco abaixo da média do estado (50,7/mil)<sup>8</sup>.

O município possui quatro hospitais, sendo dois hospitais-escola mistos, um hospital de convênio privado (Unimed) e um hospital psiquiátrico. Dois desses hospitais, um hospital-escola e o hospital de convênio, possuem centros obstétricos (dois), enfermarias de obstetrícia cirúrgica com 17 leitos (sendo 23 SUS e 04 não SUS), obstetrícia clínica com 13 leitos, todos SUS, enfermaria de pediatria clínica com 30 leitos (sendo 15 SUS e 15 não SUS), UTI pediátrica com 12 leitos (sendo 08 SUS e 04 não SUS), UTI neonatal com 19 leitos (sendo 12 SUS e 07 não SUS)<sup>9</sup>.

Na atenção primária e secundária o município possui um Centro de Especialidades Médicas, um Centro de Reabilitação Integral, um Centro de Especialidades Odontológicas, duas UBS e 22 USF. Além de uma Unidade de Pronto Atendimento (UPA), SAMU, Centro de Zoonoses e os ambulatórios de especialidades dos hospitais-escola<sup>10</sup>.

## RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta os dados relativos à evolução do CMI em Catanduva durante o período de 2012 a 2017. Observa-se que o município apresentou tendência de declínio da taxa a partir de 2013, com leve aumento no ano de 2017.

**Tabela 1** – Coeficiente de Mortalidade Infantil, Catanduva-SP, 2012-2017

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nº Nascidos Vivos	1494	1351	1440	1417	1353	1352
Nº de Óbitos	19	23	17	10	9	11
CMI	12,7	17,0	11,8	7,0	6,6	8,1

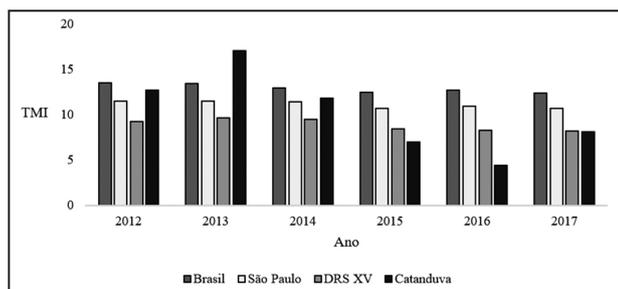
Fonte: MS/SVS/DASIS – Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM e Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC

A Tabela 2 e o Gráfico 1 exibem um comparativo das taxas de mortalidade infantil entre Catanduva, o Brasil, o estado de São Paulo e a Diretoria Regional de Saúde (DRS) - XV, a qual pertence o município. Através desses dados é possível avaliar as taxas da cidade em relação aos parâmetros regionais, estaduais e nacionais.

**Tabela 2** – CMI: Brasil, Estado de São Paulo, DRS XV e Catanduva-SP, 2012-2017

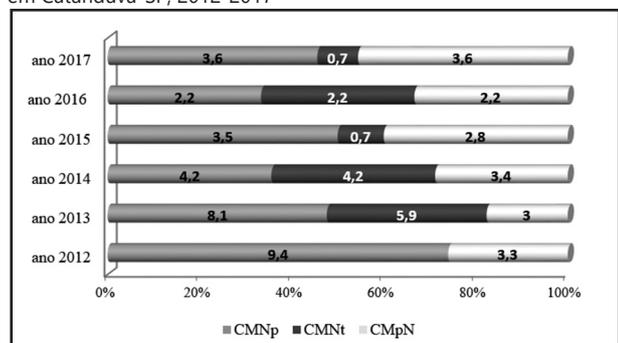
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Média
Brasil	13,4	13,4	12,9	12,4	12,7	12,3	12,8
São Paulo	11,5	11,5	11,4	10,7	10,9	10,7	11,0
DRS XV	9,27	9,6	9,5	8,4	8,3	8,2	8,8
Catanduva	12,7	17	11,8	7,0	6,6	8,1	10,1

**Gráfico 1** – Comparação da CMI do Brasil, Estado de São Paulo, DRS XV e de Catanduva-SP, 2012-2017



O Gráfico 2 mostra os componentes neonatal precoce, neonatal tardio e pós-neonatal do CMI em Catanduva-SP no período de 2012 a 2017. Nota-se o predomínio da taxa de mortalidade neonatal (precoce e tardia) em todos os anos analisados.

**Gráfico 2** - Coeficiente de Mortalidade Infantil, segundo faixa etária em Catanduva-SP, 2012-2017



A Tabela 3 mostra a mortalidade infantil segundo as condições de nascimento em Catanduva-SP no período de 2012 a 2017, tais como: idade gestacional, tipo de parto e peso ao nascer.

**Tabela 3** – Mortalidade infantil segundo as condições de nascimento em Catanduva-SP, 2012-2017

	N	%
<b>Idade Gestacional</b>		
RNPT (<37 sem)	62	72,1
RNT (≥ 37 sem)	21	24,4
Ignorado	3	3,5
<b>Tipo de Parto</b>		
Cesariana	54	62,8
Vaginal	29	33,7
Ignorado	3	3,5
<b>Peso de Nascimento</b>		
Adequado (≥ 2500)	15	17,4
Baixo peso (< 2500)	21	24,4
Muito baixo peso (<1500)	19	22,1
Extremo baixo peso (< 1000)	30	34,9
Ignorado	1	1,2

RNPT – Recém-nascido pré-termo // RNT – Recém-nascido a termo

A Tabela 4 mostra a relação da mortalidade infantil segundo variáveis maternas de idade e escolaridade.

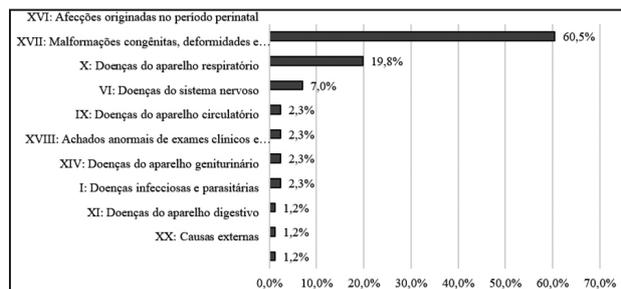
**Tabela 4** – Mortalidade infantil segundo variáveis maternas em Catanduva-SP, 2012-2017

Dados Maternos	N	%
<b>Idade (anos)</b>		
12 a 19	15	17,4
20 a 34	58	67,4
35 a 39	7	8,1
40 a 44	3	3,5
Ignorado	3	3,5
<b>Escolaridade</b>		
Analfabeta	2	2,3
Fundamental I	3	3,5
Fundamental II	9	10,5
Médio Incompleto	2	2,3
Médio Completo	27	31,4
Superior Incompleto	28	32,6
Superior Completo	10	11,6
Ignorado	5	5,8

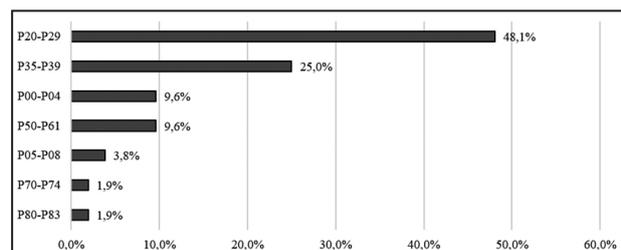
O Gráfico 3 ilustra as causas básicas de morte proporcional em menores de um ano em Catanduva, no período de 2012 a 2017, de acordo com os capítulos do

CID 10, com forte predomínio de afecções originadas no período perinatal (capítulo XVI) e malformações congênicas (capítulo XVII). O Gráfico 4 apresenta uma análise mais detalhada das causas de morte enquadradas no capítulo XVI, por ser este o principal representante como causa de morte.

**Gráfico 3** – Morte proporcional em menores de um ano em Catanduva-SP, 2012-2017



**Gráfico 4** – Morte proporcional em menores de um ano relacionadas a afecções originadas no período neonatal em Catanduva-SP, 2012-2017



**P20-P29:** Transtornos respiratórios e cardiovasculares específicos do período perinatal. **P35-P39:** Infecções específicas do período neonatal. **P00-P04:** Feto e recém-nascido afetados por fatores maternos e por complicações da gravidez, do trabalho de parto e do parto. **P50-P61:** Transtornos hemorrágicos e hematológicos do feto e recém-nascido. **P05-P08:** Transtornos relacionados com a duração da gestação e com o crescimento fetal. **P70-P74:** Transtornos endócrinos e metabólicos transitórios específicos do feto e recém-nascido. **P80-P83:** Afecções comprometendo o tegumento e a regulação térmica do feto e do recém-nascido.

A Tabela 5 apresenta os óbitos infantis classificados como evitáveis em Catanduva- SP no período de 2012 a 2017. Nota-se que a grande maioria das mortes seria reduzida por adequada atenção à mulher na gestação e ao recém-nascido no momento do parto. A Tabela 6 contextualiza Catanduva quanto aos óbitos infantis evitáveis comparando com os níveis estadual e nacional.

**Tabela 5** – Óbitos infantis evitáveis em Catanduva-SP, 2012-2017

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Total
Reduzíveis por atenção à mulher na gestação	8	5	5	1	3	2	24
Reduzíveis por adequada atenção à mulher no parto	1	3	1	1	2	0	8
Reduzíveis por adequada atenção ao RN	2	7	7	4	1	1	22
Reduzíveis por ações de diagnóstico e tratamento adequados	3	0	1	0	0	4	8
Reduzíveis por ações de promoção à saúde	0	1	0	0	0	0	1
<b>Óbitos evitáveis</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	<b>14</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>63</b>
<b>Óbitos totais</b>	<b>19</b>	<b>23</b>	<b>20</b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>93</b>
Porcentagem de óbitos evitáveis em relação ao total	73,7	69,6%	70,0	54,5	66,7	63,6	67,7

**Tabela 6** – Percentual de óbitos infantis evitáveis em Catanduva-SP, Região Sudeste e Brasil, 2012-2017

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Total
Brasil	68,3%	68,5%	67,7%	67,5%	66,8%	66,9%	66,9%
Sudeste	68,0%	68,2%	67,2%	66,5%	65,7%	66,4%	66,4%
Catanduva	73,7%	69,6%	70,0%	54,6%	66,7%	63,6%	67,7%

## DISCUSSÃO

### Evolução do Coeficiente de Mortalidade Infantil (2012-2017)

Segundo o IBGE, os coeficientes de mortalidade infantil são classificadas em *altos* (maiores ou iguais a 50), *médios* (20 – 49) e *baixos* (menores que 20)<sup>11</sup>. O município de Catanduva no período de 2012-2017 manteve um CMI médio de 10,18 óbitos/1000 nascidos vivos, sendo 2013 o ano com maior taxa: 17 óbitos/1000 nascidos vivos e 2016 o ano com a menor: 6,6 óbitos/1000 nascidos vivos, estando então com um CMI baixo pelos critérios adotados (Tabela 1).

No último século a tendência da mortalidade infantil no Brasil foi de queda, passando de 202,3/1000 nascidos vivos em 1940 para 30,1/1000 nascidos vivos em 2000, uma redução de 85% nesse período. Esse cenário persistiu durante a primeira década do século XXI, chegando às taxas atuais. Ainda hoje há uma redução progressiva do CMI no país e o município acompanha

essa tendência. Vale ainda ressaltar que variações bruscas como a ocorrida no período de 2016 e 2017, no qual houve um aumento de 18,5%, são reflexos do pequeno número de casos no município, sendo assim, um único óbito é capaz de gerar uma grande alteração na taxa, mas esta permanece sempre no patamar considerado *baixo* pelos critérios do IBGE<sup>4</sup>.

Ao comparar a evolução do CMI de Catanduva com o Brasil, observa-se que o município mantém coeficientes abaixo da média nacional em todos os anos analisados, exceto em 2013. Em relação ao Estado de São Paulo e à XV DRS (a qual pertence), a cidade apresentou CMI maior entre 2012 e 2014 e menor entre 2015 e 2017, com destaque para o ano de 2016, no qual o coeficiente foi sensivelmente menor que a da XV DRS (Tabela 2 e Gráfico 1).

Ao analisar as divisões do CMI em Catanduva pelo Gráfico 2 nota-se o predomínio da mortalidade neonatal (precoce e tardia) em todos os anos analisados.

### **A mortalidade infantil segundo as condições de nascimento**

Ao observar a Tabela 3 podemos ver que a maior parcela dos óbitos é constituída por recém-nascidos pré-termo (72,1%), sendo apenas 24,4% a termo e pequena parcela ignorada. Além disso, a maioria deles nasceu por cesariana (62,8%) e somente 17,4% tiveram peso adequado ao nascer, sendo que 34,9% apresentaram extremo baixo peso ao nascer, 22,1% muito baixo peso e 24,4% baixo peso. Esses dados refletem a já exaustivamente comprovada relação entre prematuridade e baixo peso com maiores índices de mortalidade infantil. Outro dado que chama a atenção é o baixo índice de partos vaginais no município, 33,7%. Em 2018, segundo dados da Secretaria de Saúde do município, dos 1320 partos na cidade, a taxa de parto vaginal foi ainda menor (21,4%), sendo 29,3% no hospital-escola (com atendimento SUS e privado) e só de 2,5% no hospital privado<sup>12</sup>.

A associação de parto cesáreo com baixo peso ao nascer foi demonstrada em estudo de Moreira et al., onde o risco de RN de baixo peso foi 230% maior para o parto cesáreo<sup>13</sup>. Por outro lado, Sanders et al.<sup>14</sup>, em estudo para avaliar fatores de risco à mortalidade infantil em Fortaleza - CE, apontaram a cesariana como fator de proteção em

relação à mortalidade infantil. Os autores concluem que nesse caso o fator protetor estaria relacionado com outros fatores como nível socioeconômico e/ou atenção ao parto de qualidade entre outros<sup>14</sup>. O que pode ser comprovado em um amplo estudo sobre as condições de nascimento das crianças brasileiras, coordenado pela Fundação Osvaldo Cruz nos anos 2011 e 2012, mostrando que entre as mães de maior poder aquisitivo, com atendimento no setor privado, as taxas de parto cesáreo atingem cifra acima de 95%<sup>15</sup>.

### **A mortalidade infantil segundo variáveis maternas**

Define-se gestação precoce como aquela que ocorre durante a adolescência, ou seja, entre 10 e 19 anos de idade, e tardia, quando ocorre após os 35 anos, que ainda pode ser subdividida em mulheres com até 40 anos e com mais de 40 anos, pois é evidente o aumento do risco materno e perinatal após essa idade<sup>3,16</sup>. Ao analisarmos o perfil de mortalidade infantil segundo a idade materna, em Catanduva, percebe-se que a maioria estava na faixa etária entre 20 e 34 anos (68%), sendo o percentual de gestação precoce de 17,4% e tardia, de 11,6%.

Atualmente, há uma tendência mundial de aumento das gestações tardias em decorrência das mudanças sociais dos hábitos de vida das mulheres, já que muitas optam por adiar a gestação para investir em outros objetivos como estudos, carreira profissional e independência financeira<sup>16</sup>. Além disso, essas mulheres geralmente apresentam boas condições de saúde, sendo a gestação na maioria dos casos planejada<sup>16</sup>. Em 2007, segundo dados disponíveis no DATASUS, 9,7% das gestações no Brasil e 7,4% das em Catanduva foram tardias. Já em 2017, tais valores saltaram para 14,4% no Brasil e 15,4% em Catanduva, um aumento bastante considerável, seguindo o perfil mundial. No entanto, vários estudos têm demonstrado a associação de idade materna avançada com o aumento dos riscos perinatais. Em comparação com mulheres mais jovens, há maior incidência de síndromes hipertensivas, diabetes gestacional, parto prematuro, baixo peso ao nascer, infecção puerperal e anormalidades cromossômicas<sup>3,11,16,17</sup>. Ao analisarmos o perfil da mortalidade infantil segundo a idade materna de 2012 a 2017, nota-se que no Brasil 12,6% das mães tinham idade igual ou superior a 35 anos, em Catanduva,

essa parcela foi de 11,6%, semelhante a nacional. Desse modo, dado o número crescente de gestações tardias no município e a parcela considerável de óbitos infantis de mães com idade igual ou superior a 35 anos, torna-se fundamental o investimento em programas de saúde no município voltado a essas gestantes, principalmente no que diz respeito aos ambulatórios de alto risco, principal local de atendimento das mesmas.

Nos países desenvolvidos, observa-se uma tendência de queda importante do número de partos em adolescentes, porém, nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, nota-se apenas um declínio modesto ou até mesmo um aumento desses partos<sup>3,16</sup>. Estima-se que por ano 16 milhões de adolescentes no mundo tenham filhos, destas 95% residem em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, reforçando o fato de que a gestação na adolescência permanece como um considerável problema de saúde pública<sup>1,17</sup>. Fatores sociais graves como violência doméstica, desigualdade de gênero, condições socioeconômicas desfavoráveis, baixos índices de escolaridade, sexo sem proteção e falta de perspectivas pessoais estão relacionados com esse contexto<sup>3,16</sup>. A gestação precoce está relacionada a maiores índices de anemia, ganho ponderal inadequado durante a gestação, síndromes hipertensivas, infecções urinárias, rotura prematura de membranas, prematuridade e baixo peso ao nascer<sup>3,11,16,17</sup>.

Em 2007, segundo dados disponíveis no DATASUS, 21,1% das gestações no Brasil e 16,8% das em Catanduva foram precoces, apresentando certa diferença na taxa municipal com a nacional. Em 2017, esses percentuais declinaram para 16,4% no Brasil e 10,6% em Catanduva, evidenciando uma tendência de redução, porém com números ainda bastante distantes em relação aos países desenvolvidos. Ao analisarmos o perfil da mortalidade infantil segundo a idade materna de 2012 a 2017, nota-se que no Brasil 19,7% das mães tinham idade igual ou inferior a 19 anos, em Catanduva, essa parcela foi de 17,4%, semelhante a nacional. A taxa considerável de crianças nascidas de mães adolescentes e o percentual significativo dessa parcela nos óbitos infantis demonstram a importância de políticas públicas voltadas ao planejamento familiar, à igualdade de gênero e ao combate a violência doméstica, assim como a busca ativa

dessas gestantes para que façam um pré-natal adequado e possam ter um aporte nutricional e psicossocial adequados<sup>17</sup>.

A relação do grau de instrução materna e a mortalidade infantil mostra resultados conflitantes em estudos que avaliam essa variável. Geib et al.<sup>18</sup> encontraram relação entre o baixo grau de escolaridade da mãe e risco aumentado de morte infantil, enquanto em outro estudo, Lima et al.<sup>19</sup> não demonstraram essa relação. No nosso estudo a grande maioria das mulheres tinha concluído o ensino regular (75,6%), sendo que 32,6% tinham ensino superior incompleto. Tais dados demonstram que para o município não há correlação entre a baixa escolaridade materna e a taxa de mortalidade infantil.

### **Causa base de mortalidade infantil**

Segundo a divisão das causas de mortalidade em capítulos pelo CID-10, como mostram os Gráficos 4 e 5, a grande maioria das mortes de menores de um ano em Catanduva decorreram de afecções originadas no período neonatal (60,5%), seguida por malformações congênitas e anomalias cromossômicas (19,8%) e doenças do aparelho respiratório (7%). As doenças do aparelho geniturinário, aparelho circulatório e sistema nervoso ocupam juntas a quarta posição (2,3%). E, por fim, causas externas, doenças do aparelho digestivo e doenças infecciosas e parasitárias, dividem o último lugar, sendo seus índices percentuais bastante inferiores aos demais (1,2%) (Gráfico 4).

Dada a grande predominância do capítulo XVI é importante sua análise mais detalhada. Dentre os óbitos por afecções originadas no período perinatal, 48,1% ocorreram devido a transtornos respiratórios e cardiovasculares específicos desse período, como síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido (RN), síndrome da aspiração neonatal, asfixia ao nascer, hipóxia intrauterina. Em segundo lugar, estão as infecções específicas do período (25%), com doenças virais congênitas (rubéola, hepatite, herpes, citomegalovírus), sepse bacteriana (estreptococos do grupo B, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*), parasitoses (toxoplasmose). Em terceiro lugar (9,6%), encontram-se os transtornos hemorrágicos e hematológicos (doença hemolítica do RN, icterícia, doença hemorrágica do RN), os fatores maternos (nutrição, doenças hipertensivas, doenças

infecciosas, traumatismos), as complicações da gestação (incompetência de colo uterino, ruptura prematura de membranas, oligo e polidrâmnio, descolamento de placenta, insuficiência placentária) e as complicações do parto (distocias, contrações uterinas anormais). Em quarto lugar (3,8%), estão os transtornos relacionados com a duração da gestação e com o crescimento fetal (prematuridade, pós-termo, retardo no crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer). E, por fim, dividindo a última posição (1,9%), estão os transtornos endócrinos e metabólicos (hipoglicemia neonatal, filho de mãe diabética) e as afecções comprometendo o tegumento e a regulação térmica (hipo e hipertermia).

Semelhantes resultados puderam ser encontrados em interessante estudo comparativo de causas de mortalidade na infância no Brasil em dois períodos distintos - 1990 e 2015<sup>20</sup>.

### **Mortes evitáveis**

Entende-se por morte evitável aquela cuja ocorrência está relacionada estreitamente à intervenção médica. Considerada um evento sentinela podendo definir situações que podem ser evitadas apontando para onde as intervenções pelas melhorias da qualidade de atenção à saúde devem ser direcionadas. Por sua natureza são utilizadas para monitorar o impacto das ações de saúde sobre o risco de morte nas populações<sup>21</sup>.

Estudo para avaliar causas evitáveis de morte infantil em municípios de médio e grande porte no Brasil mostrou que fatores como PIB per capita, quantidade de médicos por habitantes, acesso a serviços básicos de saúde, IDH do município, nível despesa com saúde por habitante foram fatores protetores de mortalidade infantil, enquanto que o grau de desigualdade, avaliado pelo índice de Gini, foi fator de risco ao aumento da mortalidade infantil<sup>22</sup>.

Outro estudo para avaliar a mortalidade neonatal no município de Londrina-PR, segundo o grau de evitabilidade das causas de morte nesse período, mostrou que variáveis como atenção ao pré-natal e ao parto, assim como a possibilidade de presença de agravos relacionados ao risco de morte neonatal, foram os principais fatores determinantes da mortalidade<sup>23</sup>.

Do total de óbitos no período de 2012 a 2017, 67,7% seriam evitáveis no município de Catanduva,

principalmente através de melhorias na atenção à saúde da mulher na gestação e por adequada atenção ao recém-nascido, como mostra a Tabela 5. O ano de 2012 apresentou a maior taxa de mortes evitáveis (73,7%) e 2015 a menor (54,5%). Em relação à região Sudeste, o município apresentou taxas superiores nos anos de 2012, 2013, 2014 e 2016, sendo inferiores apenas nos anos de 2015 e 2017. Em relação ao Brasil, apresentou comportamento semelhante, com taxas inferiores apenas nos anos 2015 e 2016, mas estando, na média, muito próximo do comportamento da região Sudeste e do País, como mostra a Tabela 6. O que reflete que ainda são necessárias melhorias na atenção à saúde da mulher e aos recém-nascidos. Os dados apresentados sugerem, dentro de um limite razoável, semelhança entre os resultados encontrados no município e os encontrados em nível estadual ou em nível nacional.

### **CONCLUSÃO**

O presente estudo permite afirmar que o Coeficiente de Mortalidade Infantil no município de Catanduva, no período estudado, se comporta com as mesmas tendências quando comparado aos mesmos indicadores estadual e nacional. Mostra queda progressiva na sua totalidade com maior proporção residual para o componente neonatal. Ocorre um alto índice de morte infantil entre os prematuros com baixo peso em paralelo com alta taxa de parto cirúrgico no município. Entre as causas básicas de morte infantil, há predomínio evidente para as causas relacionadas ao período perinatal e, entre essas, as causadas por afecções nos aparelhos respiratórios e cardiovasculares. Acompanhando a tendência nacional, a maioria dos óbitos infantis se encaixa na categoria de óbitos evitáveis, o que acusa para a necessidade de melhoria na atenção à saúde materno infantil, principalmente no cuidado à gestante e ao RN no seu primeiro mês de vida.

## REFERÊNCIAS

- 1 Ministério da Saúde (BR). Manual de vigilância do óbito infantil e fetal e do comitê de prevenção do óbito infantil e fetal 2009. 2ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. p. 16-24.
- 2 Yunes J, Ronchezel VSC. Evolução da mortalidade geral, infantil e proporcional no Brasil. Rev Saúde Públ [Internet]. 1974 [citado em 22 jan. 2019]; 8(Supl):3-48. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v8s0/02.pdf>
- 3 Simões CCS. A mortalidade infantil na década de 90 e alguns condicionantes socioeconômicos, em perfis de saúde e de mortalidade no Brasil: uma análise de seus condicionantes em grupos populacionais específicos. In: Simões CCS. Perfis de saúde e de mortalidade no Brasil: uma análise de seus condicionantes em grupos populacionais específicos. Brasília, DF: Organização Pan-Americana da Saúde; 2002. p. 51-86.
- 4 IBGE. Sistema de Recuperação Automática. 2019. [Internet]. [citado em 09 jan. 2019]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/3834#resultado>.
- 5 Wordpress. Geo Bancos de dados Mundial 2013. [Internet]. [citado em 07 jan. 2019]. Disponível em: <https://geobancodedados.wordpress.com/2016/02/27/mortalidade-infantil/>
- 6 UNICEF. For every child. Under-five mortality 2019. [Internet]. [citado em 21 jan. 2019]. Disponível em <https://data.unicef.org/topic/child-survival/under-five-mortality/>
- 7 IBGE. Cidades. Panorama de Catanduva-SP. [Internet]. [citado em 22 jan. 2019]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/catanduva/panorama>
- 8 SEADE. Sistema Estadual de Análise de Dados. Perfil dos municípios paulistas 2019. [Internet]. [citado em 22 jan. 2019]. Disponível em <http://www.perfil.seade.gov.br/>
- 9 CNES – Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde 2019. [Internet]. [citado em 22 jan. 2019]. Disponível em <http://cnes2.datasus.gov.br>
- 10 Prefeitura do Município de Catanduva 2019. [Internet]. [citado em 22 jan. 2019]. Disponível em [http://www.catanduva.sp.gov.br/conteudo/ver/-14!1232/Unidades\\_de\\_Saude](http://www.catanduva.sp.gov.br/conteudo/ver/-14!1232/Unidades_de_Saude)
- 11 Agostinho RZ, Oliveira BS, Magaldi CM. Gestação precoce e gestação tardia: possíveis consequências maternas e fetais. [Internet]. [citado em 22 jan. 2019]. Disponível em: <http://conic-semesp.org.br/anais/files/2014/trabalho-1000018255.pdf>
- 12 Secretaria Municipal de Saúde de Catanduva, Departamento de Vigilância em Saúde. Dados recolhidos em 22 de janeiro de 2019.
- 13 Moreira ALM, Sousa PRM, Sarno F. Baixo peso ao nascer e seus fatores associados. Einstein. 2018; 15(4):1-6.
- 14 Sanders LSM, Maia Pinto FJ, Medeiros CRB, Sampaio RMM, Viana RAA, Lima KJ. Mortalidade infantil: análise de fatores associados em uma capital do Nordeste brasileiro. Cad Saúde Colet. 2017; 25(1):83-9.
- 15 Funda o Osvaldo Cruz. Nascer no Brasil: inquérito nacional sobre parto e nascimento. [Internet]. [citado em 22 jan. 2019]. Disponível em: <http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/informe/site/arquivos/anexos/nascerweb.pdf>
- 16 Parreira MF, Santos EN. Gestação tardia e riscos perinatais. [Internet]. [citado em 22 jan. 2019]. Disponível em: <http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/8mostra/Artigos/SAUDE%20E%20BIOLOGICAS/GESTA%20C%27%20C%27%20TARDIA%20E%20RISCOS%20PERINATAIS.pdf>
- 17 Azevedo WF, Diniz MB, Fonseca ES, Azevedo LM, Evangelista CB. Complicações da gravidez na adolescência: revisão sistemática da literatura. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2015 [citado em 21 jan. 2019]; 13(4):618-26. Dipo vel em: [http://www.scielo.br/pdf/eins/v13n4/pt\\_1679-4508-eins-S1679-45082015RW3127.pdf](http://www.scielo.br/pdf/eins/v13n4/pt_1679-4508-eins-S1679-45082015RW3127.pdf)
- 18 Geib LTC, Fr u CM, Brandão M, Nunes ML. Determinantes sociais e biológicos de mortalidade infantil em coorte de base populacional em Passo Fundo, Rio Grande do Sul. Cien Saúde Colet. 2010; 15(2):363-70.
- 19 Lima JC, Mingarelli AM, Segri NJ, Zavala AAZ, Takano AO. Estudo de base populacional sobre mortalidade infantil. Cien Saúde Colet. 2017; 22(3):931-9.
- 20 França EB, Lansky S, Rego MAS, Malta DC, França JS, Teixeira R, et al. Principais causas de mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de carga global de doença. Rev Bras Epidemiol. 2017; 20 (S):46-60.
- 21 Malta DC, Duarte EC, Almeida MF, Dias MAS, Moraes Neto OL, Moura L, et al. Lista de causas de mortes evitáveis por intervenções do Sistema  nico de Saúde do Brasil. Epidemiol Serv Saúde. 2007; 16(4):233-44.
- 22 Boing AF, Boing AC. Mortalidade infantil por causas evitáveis no Brasil: um estudo ecológico no período 2000-2002. Cad Saúde Publica. 2008; 24(2):447-55.
- 23 Ferrari LSL, Brito ASJ, Carvalho ABR, Gonzáles MRC. Mortalidade neonatal no município de Londrina, Paraná, Brasil, nos anos 1994, 1999 e 2002. Cad Saúde Pública. 2006; 22(5):1063-71.

# PERFIL DAS PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA ATENDIDAS EM AMBULATÓRIO DE HOSPITAL-ESCOLA NO INTERIOR DE SÃO PAULO

## PROFILE OF BREAST CANCER PATIENTS ATTENDED IN A HOSPITAL-SCHOOL AMBULATORY IN THE INTERIOR OF SÃO PAULO STATE

Laura Ramos Baleotti\*, Lívia Murasca Monteleone\*, Luana Mayuri Morissugui\*, Luana Tiemy Takano Tannura\*, Vitória Campanholo Grossi\*, Eduardo Rogério Malaquias Chagas\*\*, Sílvia Ibiraci de Souza Leite\*\*\*

### RESUMO

O tema desse artigo é câncer de mama. Esse é tipo mais incidente entre as mulheres e representa a primeira causa de morte por câncer na população feminina brasileira. Os objetivos foram verificar o perfil das pacientes com câncer de mama atendidas no ambulatório do Hospital Emílio Carlos localizado em Catanduva-SP; identificar a idade da paciente na qual o câncer foi descoberto, o grau desta patologia quando foi diagnosticada e quanto tempo depois do diagnóstico a entrevistada começou a fazer o tratamento; verificar a realização de exames periódicos e autoexames antes da descoberta do câncer de mama, se foi realizado algum procedimento cirúrgico em relação à doença e se algum familiar da paciente tem ou teve esse mesmo tipo de neoplasia. Trata-se de uma pesquisa observacional, longitudinal retrospectiva, análise quantitativa, realizada de março de 2018 a fevereiro de 2019. Como fonte de dados foram aplicados questionários às pacientes do ambulatório do Hospital Emílio Carlos e membros da Associação Sempre Viva, Organização Não Governamental (ONG) que se dedica a confeccionar objetos de uso de pacientes mastectomizadas e apoiar a mulher com câncer de mama, de Catanduva-SP. A amostra foi composta por pacientes atendidas no ambulatório no período de pesquisa assim como todas as voluntárias da ONG. As mulheres atendidas pelo serviço ambulatorial do Hospital Emílio Carlos, bem como as mulheres que frequentam a ONG Sempre Viva, de Catanduva-SP, apresentaram positiva adesão ao autoexame das mamas e prática de exames periódicos, ainda que a totalidade da população feminina não seja adepta a tais práticas. Observou-se presença do câncer de mama em mulheres de idade jovem, para as quais a mamografia não é disponível o que ressalta a necessidade de incentivo ao autoconhecimento e preocupação para com a saúde nessa população, principalmente através do autoexame das mamas. O tratamento dentro do período ideal é um fator a ser averiguado a fim de que as mulheres tenham seus direitos alcançados e ocorra promoção da saúde e bem-estar dessa população.

**Palavras-chave:** Câncer de mama. Perfil de mulheres. Exames periódicos. Autoexame. Promoção da saúde.

### ABSTRACT

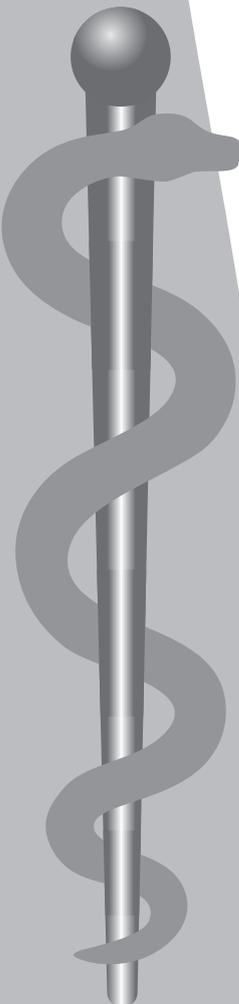
This article's subject is breast cancer. Among women, this is the most incident type of cancer and it represents the first cause of death by cancer in the Brazilian population. The goals was verify the profile of patients with breast cancer treated at the outpatient clinic of Emílio Carlos Hospital located in Catanduva-SP; identify the patient's age in the moment of the diagnose, the disease's degree when it was diagnosed and how long it took for them to start treatment; verify periodic exams and self-examination prior to the discovery of breast cancer, the performance of any surgical procedures related to the disease and positive family history for this type of neoplasia. This is a retrospective longitudinal observational study, quantitative analysis, accomplished from march 2018 through february 2019. It was used data from a questionnaire, applied to the patients from Emílio Carlos and Organização Sempre Viva, a non-governmental organization (NGO) that supports women with breast cancer in Catanduva – SP. The sample was composed by patients of the ambulatory in the period of the research, as the NGOs volunteers. The women attended by the ambulatorial service of Emílio Carlos Hospital and the NGO Sempre Viva's women, in Catanduva city, showed positive adhesion to the breast self-examination and practice of periodical exams, even though the totality feminine population is not adept to those. The breast cancer was observed in young women, whose mammography exam was not available, showing the necessity of incentive to self-knowledge and attention with their health condition, especially through breast self-examination. The treatment within the ideal period is a factor to be ascertained, in order to reach these women's health rights, as the good health condition of this population.

**Keywords:** Breast cancer. Profile of women. Periodical examinations. Self-exam. Health promotion.

\* Acadêmicas do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA).

\*\* Professor Diretor da disciplina de ginecologia do Curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.

\*\*\* Doutora em Sociologia pela Universidade Paulista Júlio de Mesquita Filho (Unesp), docente das disciplinas de Sociologia e Metodologia do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP. Contato: silvia58leite@gmail.com.



## INTRODUÇÃO

O câncer de mama representa a primeira causa de morte por câncer na população feminina brasileira. É a neoplasia maligna mais incidente entre as mulheres de todas as regiões, exceto na região Norte, onde o câncer do colo do útero ocupa a primeira posição<sup>1,2</sup>.

No Brasil, estimam-se 59.700 casos novos de câncer de mama, para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres<sup>2</sup>.

As regiões Sudeste e Sul são as que apresentam as maiores incidências de câncer de mama, com 69,5 e 73,07 a cada 100.000 mulheres, respectivamente. O câncer de mama também acomete homens, porém é raro, representando apenas 1% do total de casos da doença<sup>1,2</sup>.

Outra variável importante é a idade. Relativamente raro antes dos 35 anos, acima desta idade sua incidência cresce progressivamente, especialmente após os 50 anos. Acomete principalmente mulheres na perimenopausa. Quando se desenvolve em mulheres com menos de 30, ou mesmo 50 anos, apresenta pior prognóstico. O acúmulo de exposições ao longo da vida e as próprias alterações biológicas com o envelhecimento aumentam, de modo geral, o risco com a idade<sup>3-5</sup>.

Idade, fatores endócrinos, história reprodutiva, fatores comportamentais, ambientais e fatores genéticos, hereditários são alguns dos diversos fatores relacionados com o aumento da incidência do câncer de mama<sup>3,4</sup>.

O estímulo estrogênico, endógeno ou exógeno, promove aumento do risco quanto maior for a exposição. Como fatores associados a esse estímulo, podem-se destacar história de menarca precoce (idade da primeira menstruação menor que 12 anos), menopausa tardia (após os 55 anos), primeira gravidez após os 30 anos, nuliparidade, uso de contraceptivos orais (estrogênio-progesterona), amamentação e terapia de reposição hormonal pós-menopausa (estrogênio-progesterona)<sup>3,4,6</sup>.

Os fatores comportamentais/ambientais bem estabelecidos incluem a ingestão de bebida alcoólica, realização de exercícios físicos, sobrepeso e obesidade na pós-menopausa, e exposição à radiação ionizante. O tabagismo é atualmente reconhecido como agente carcinogênico com *limitada evidência* de aumento do risco de câncer de mama em humanos<sup>3-5</sup>.

Uma história familiar de câncer de mama ou de ovário aumenta o risco de desenvolvimento da doença. Algumas mutações, particularmente em BRCA1, BRCA2 e p53, resultam em um risco muito aumentado para desenvolvimento do câncer de mama. No entanto, essas mutações são raras e respondem por uma pequena parcela da carga total de câncer de mama, representando 5 a 10% dos casos<sup>3,4</sup>.

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), por meio da alimentação, nutrição, atividade física e gordura corporal adequados é possível reduzir em até 28% o risco de a mulher desenvolver câncer de mama no Brasil<sup>7</sup>. Além disso, estudos revelam que 21% de todas as mortes consequentes desse câncer são atribuíveis ao uso de álcool, sobrepeso e obesidade e inatividade física<sup>3</sup>. Portanto, evitar tais práticas são medidas de prevenção primária da doença.

A amamentação é também um fator protetor<sup>8</sup>. Segundo revisão bibliográfica, em mais de 30 países, maior tempo de amamentação melhora o fator protetor contra o câncer de mama e ele independe de etnia e idade. A cada 12 meses de amamentação, o risco relativo para o câncer de mama pode reduzir em 4,3%<sup>7</sup>.

Além disso, a redução do estágio de apresentação do câncer pode ser promovida pela estratégia da detecção precoce do câncer de mama, que consiste no diagnóstico precoce e no rastreamento. Nessa estratégia, destaca-se a importância da educação da mulher e dos profissionais de saúde para o reconhecimento dos sinais e sintomas do câncer de mama, bem como do acesso rápido e facilitado aos serviços de saúde<sup>9</sup>.

Para o diagnóstico precoce é importante que a mulher realize a autopalpação e observação das mamas, dando ênfase a descoberta casual de pequenas alterações mamárias. Aproximadamente 65% das mulheres identificam o câncer de mama casualmente e 35% por meio do autoexame mensal<sup>10</sup>. Apesar de não haver evidências científicas de que o autoexame das mamas é eficaz como método de rastreamento, sua prática tem sido eficaz na responsabilização das mulheres acerca do cuidado com a própria saúde. Dessa forma, o autoexame é recomendado para levantar questionamento e preocupação da população feminina em relação ao câncer de mama e seu estado de saúde<sup>9</sup>. Este método é considerado como

auxiliar na detecção de câncer de mama.

O rastreamento do câncer de mama é uma estratégia dirigida às mulheres na faixa etária em que o balanço entre benefícios e riscos dessa prática é mais favorável, com maior impacto na redução da mortalidade. Os benefícios são o melhor prognóstico da doença, com tratamento mais efetivo e menor morbidade associada. A rotina de rastreamento preconizada é a realização anual do ECM (exame clínico das mamas) e da mamografia a cada dois anos para mulheres de 50 a 69 anos<sup>10,11</sup>.

Em países que implantaram programas efetivos de rastreamento, com cobertura da população-alvo, qualidade dos exames e tratamento adequado, a mortalidade por câncer de mama vem diminuindo<sup>10</sup>.

Diante dos fatos apresentados, percebe-se a gravidade do câncer de mama sendo, portanto, necessária uma análise minuciosa dos fatores a ele associados. De uma forma mais específica, essa análise feita sobre as mulheres portadoras de câncer de mama residentes de Catanduva-SP, não só permite a obtenção de dados, como o desenvolvimento de uma política mais voltada para a realidade local das mulheres portadoras ou, sob o risco de ter câncer de mama.

## OBJETIVOS

A pesquisa teve por objetivo verificar o perfil das pacientes com câncer de mama atendidas no ambulatório do Hospital Emílio Carlos e na ONG Sempre Viva, localizados em Catanduva-SP. Além deste, também identificar a idade da paciente quando o câncer foi descoberto; o grau da patologia no momento do diagnóstico; quanto tempo depois do diagnóstico iniciaram o tratamento; averiguar a realização de exames periódicos e autoexames antes da descoberta do câncer de mama e se foi realizado algum procedimento cirúrgico em relação à doença e, por último, a existência desta neoplasia na família.

## MÉTODOS E TÉCNICAS DE PESQUISA

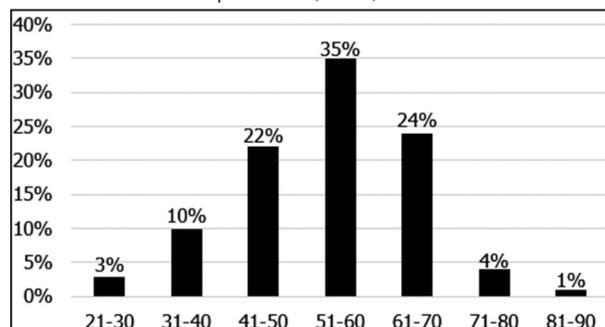
Trata-se de uma pesquisa observacional, longitudinal retrospectiva de análise quantitativa, realizada de março de 2018 a abril de 2019 na cidade de Catanduva-SP. Como fonte de dados aplicou-se um formulário às pacientes do ambulatório do Hospital-Escola Emílio Carlos e da ONG Sempre Viva, sendo a

amostra composta por 89 mulheres. Através da análise destas fontes pôde-se averiguar o nome, idade, cor, nível de escolaridade, quando foi feito o diagnóstico da doença, o estágio do câncer, tratamento, rotina de exames e antecedentes pessoais e familiares. Foram usados endereços eletrônicos e dados bibliográficos que complementam o levantamento de informações e permitiram uma comparação da população alvo com outras populações já observadas. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Padre Albino, sob parecer número 3.268.305, estando de acordo com os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS), Resolução 196/96.

## RESULTADOS

Para compor o perfil das mulheres pesquisadas uma das variáveis foi a idade. A pesquisa revelou idades entre 27 e 72 anos, com predomínio na faixa etária de 51 a 60 anos (31 mulheres ou 35%), ainda que com considerável número entre os 41 e 50 anos (20 mulheres ou 22%) e entre os 61 e 70 anos de idade (21 mulheres ou 24%) (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Idade das pacientes (N=89)



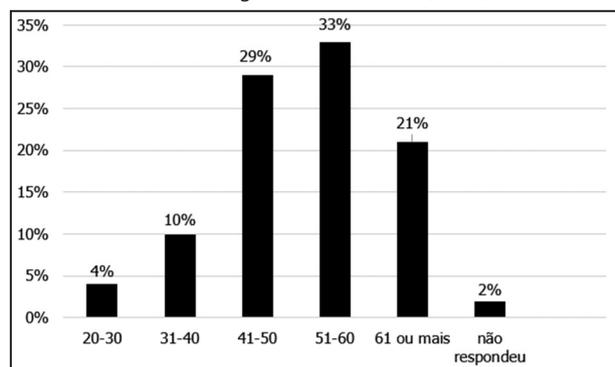
A cor da pele também foi considerada para pesquisa. Dentre as 89 participantes, 63% (56) autodeclararam-se brancas, 24% (21) pardas, 12% (11) pretas e 1% (1) amarela.

Quanto à escolaridade, predominou o Ensino Fundamental Incompleto entre 37% (33) das entrevistadas, seguido por Ensino Médio Completo entre 24% (21) das mulheres, Ensino Fundamental Completo entre 19% (17); Ensino Superior Completo entre 9% (8); Ensino Médio Incompleto entre 7% (6) e Ensino Superior Incompleto entre 2% (2) das entrevistadas. Apenas 2% (2) das

pacientes não frequentaram a escola.

Em relação à idade em que foi feito o diagnóstico, observou-se que 33% (29) das pacientes foram diagnosticadas entre 51 a 60 anos; 29% (26) receberam o diagnóstico entre 41 a 50 anos; 21% (19) aos 61 anos ou mais; 10% (9) entre 31 a 40 anos; 4% (4) entre os 21 a 30 anos. Duas pacientes (2%) não responderam quanto à idade durante diagnóstico (Gráfico 2).

**Gráfico 2** - Idade do diagnóstico do câncer (N=89)

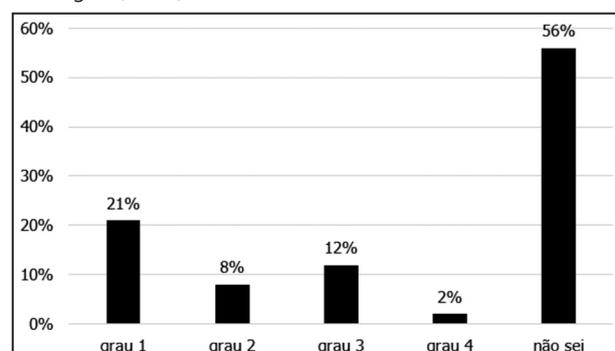


No que diz respeito às medidas de rastreamento do câncer de mama, observou-se que 54% (48) das pacientes afirmaram realizar o autoexame. Em contrapartida, 46% (41) delas relataram não realizá-lo.

Além disso, 76% (68) das mulheres praticavam o exame periódico, enquanto 24% (21) não o faziam.

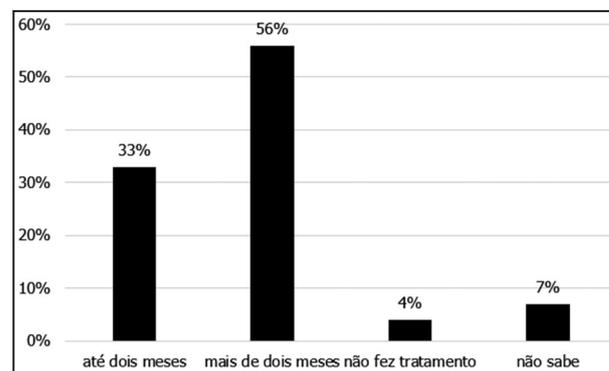
Quanto ao grau do câncer nos diagnósticos, obteve-se que 21% (19) das pacientes apresentaram câncer de mama grau 1; 8% (7) tiveram diagnóstico de grau 2; 12% (11) mulheres tiveram diagnóstico de grau 3 e 2% (2) mulheres grau 4. Mais da metade das pacientes (56%; 50) não sabiam informar o grau do câncer no diagnóstico (Gráfico 3).

**Gráfico 3** - Grau do câncer de acordo com a diferenciação histológica (N=89)



No quesito do tratamento do câncer, 33% (29) das participantes relataram que o iniciaram até dois meses após o diagnóstico e 56% (50) começaram depois de dois meses, enquanto 4% (4) ainda não tinham iniciado o tratamento e 7% (6) não sabiam responder (Gráfico 4).

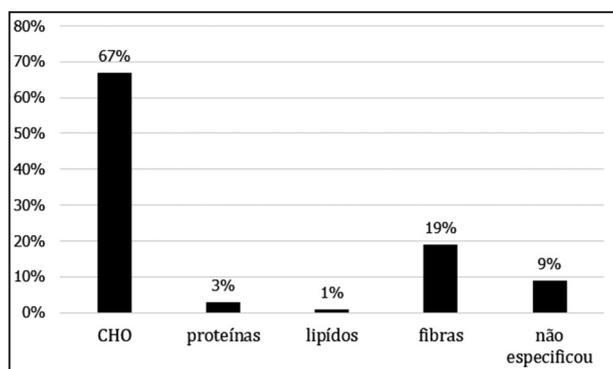
**Gráfico 4** - Tempo de realização do tratamento após o diagnóstico (N=89)



Apenas 7% (6) das mulheres são nulíparas, 19% (17) tiveram uma gestação; 30% (27) tiveram duas gestações; 30% (27) tiveram três gestações e 13% (12) das mulheres, quatro ou mais. Dentre as mulheres que já engravidaram, 7% (6) tiveram a primeira gestação após os 30 anos; e entre as demais, 92% (82) eram mais novas. Quanto à amamentação, 87% (77) das pacientes haviam amamentado e 13% (12) não amamentaram.

Questionadas sobre o uso de anticoncepcional de uso oral 64% (57) das mulheres usaram o medicamento e as demais, 36% (32), nunca usaram este tipo de medicamento. A média de idade da menarca foi de 12,2 anos, sendo a idade mínima 10 anos e a máxima, 17 anos.

Dentre características pesquisadas foi questionado sobre o tabagismo, o etilismo e o sedentarismo. As respostas permitiram identificar que 31% (28) eram tabagistas, enquanto 96% (61) não fumavam. Sobre o uso de álcool, 25% (22) eram etilistas e 75% (67) não ingeriam bebidas alcoólicas. Na pergunta sobre sedentarismo as respostas permitiram identificar que 25% (22) das mulheres praticavam exercícios físicos e 75% (67) não praticavam nenhum tipo de atividade física. Quanto à alimentação, foi observado o predomínio de carboidratos na dieta; no entanto, foi verificada uma grande variedade de macronutrientes ingeridos diariamente pela maioria das mulheres (Gráfico 5).

**Gráfico 5** - Alimento predominante na dieta (N=89)

Quando questionadas sobre outras doenças além do câncer, somente 12% (10) das entrevistadas declararam ter tido outra doença de mama além do câncer, previamente, e 89% (79) não apresentaram nenhuma outra patologia mamária. A cirurgia de mastectomia foi realizada em 91% (81) dos casos, enquanto 9% (8) não foram submetidas ao procedimento cirúrgico. A prótese foi implantada em apenas 11% (10) das mulheres e 89% (79) não a colocaram. De acordo com os dados coletados, 53% (47) das mulheres apresentavam histórico familiar para câncer de mama positivo e 47% (42), negativo.

Usando o resultado das variáveis propostas e que eram o objetivo da pesquisa pode-se finalmente estabelecer o perfil das mulheres diagnosticadas com câncer em Catanduva. A maioria delas tinha idade entre 51 e 60 anos; a cor da pele é branca; a faixa etária quando do diagnóstico era de 41 a 61 anos; faziam autoexame e exames periódicos; o diagnóstico mostrou grau I do câncer; o início do tratamento foi de mais de dois meses depois do diagnóstico; tiveram entre dois e três filhos e os amamentaram; usaram anticoncepcional do tipo oral; não eram tabagistas e nem etilistas; eram sedentárias; em sua alimentação predominavam os carboidratos; não tiveram outra doença nas mamas, mas a maioria declarou que havia outros casos de câncer de mama na família; foram mastectomizadas e não colocaram prótese mamária.

## DISCUSSÃO

As neoplasias mamárias acometem principalmente mulheres na perimenopausa<sup>5</sup>. A conceituação de câncer de mama em mulheres jovens não é consensual. Alguns autores o definem como câncer diagnosticado em mulheres com idade inferior a 40 anos, enquanto outros

autores utilizam como limite a idade de 50 anos<sup>12</sup>. Na pesquisa, considerando a idade de 50 anos como limite, o resultado foi de 31 mulheres jovens diagnosticadas com câncer. Segundo o INCA, mulheres mais velhas, sobretudo a partir dos 50 anos de idade, têm maior risco de desenvolver câncer de mama<sup>4</sup>. Assim como os dados gerais da população feminina brasileira, a pesquisa revelou maior incidência (65%) em mulheres com mais de 50 anos. Este dado relaciona-se com o acúmulo de exposições ao longo da vida e com as próprias alterações biológicas que ocorrem com o envelhecimento<sup>3-5</sup>.

Em relação à cor da pele, a maior parte das mulheres relatou ser branca (63%) ou parda (24%). Alguns estudos revelam que a incidência do câncer de mama pode variar de acordo com a raça. Nos Estados Unidos, mulheres negras apresentam o dobro da incidência de câncer de mama invasivo e o triplo da mortalidade, quando comparadas a mulheres brancas<sup>13</sup>. Muitas das diferenças étnicas nas taxas de câncer de mama estão relacionadas com estilo de vida (IMC, padrões reprodutivos) e acesso a cuidados de saúde, embora fatores genéticos/biológicos também possam contribuir<sup>14</sup>. Entretanto, no Brasil, a classificação da raça é um fator limitante, visto que a população é miscigenada e o dado é autorreferido<sup>5</sup>.

O nível de escolaridade da mulher pode influenciar na realização de medidas preventivas do câncer de mama e conseqüentemente na detecção precoce do tumor<sup>5</sup>. Para avaliar esta influência, comparou-se a escolaridade das pacientes em relação à realização ou não do autoexame e acompanhamento com exames complementares. Dentre as 51 participantes que estudaram até o ensino fundamental ou menos, 31 (60,8%) realizavam o autoexame e 40 (78,4%), os exames periódicos. Já as 37 mulheres que haviam estudado o ensino médio escolar ou feito curso de graduação superior, possuíram adesão parecida ao autoexame (25; 67,6%) e aos periódicos (28; 75,7%). Conclui-se, portanto, que o grau de escolaridade não influenciou na adesão ou não aos métodos de rastreio e prevenção, podendo-se aferir que a conscientização da população tem sido bem distribuída, possivelmente pelo grande alcance das unidades básicas de saúde e outros programas de saúde disponibilizados atualmente.

Ao cruzarmos algumas variáveis se percebeu que dentre as 19 mulheres diagnosticadas com o câncer

ainda de grau I, 68,4% (13) tinham o hábito de realizar o autoexame das mamas e 84,2% (16) delas faziam exames periodicamente. Essas duas práticas demonstram comprometimento e cuidado para com o estado de saúde, sendo métodos de auxílio de rastreamento, podendo ser sinais de alerta à presença do tumor ainda em estágio precoce. Segundo a revisão das evidências publicadas, há uma redução de 20-25% na mortalidade por câncer de mama através da realização do exame mamográfico a cada dois anos em mulheres de 50 a 69 anos, sendo os benefícios maiores que os eventuais danos. Tais estudos corroboram para tal associação e demonstram que estas medidas devem ser encorajadas e mulheres devem ser orientadas quanto à sua prática<sup>15</sup>. Um percentual significativo de mulheres tinha tal preocupação o que se pode associar ao diagnóstico de lesão ainda de caráter bem diferenciado.

Para definir o grau do câncer das mulheres entrevistadas, utilizou-se o sistema de classificação histológica, com base no grau de diferenciação do tumor. De acordo com a *American Cancer Society*, pode-se classificar em grau 1 ou bem diferenciado, grau 2 ou moderadamente diferenciado e grau 3 ou pouco diferenciado. Neoplasia classificada como grau 1 apresenta melhor prognóstico, enquanto que a neoplasia classificada como grau 3 apresenta pior prognóstico<sup>16</sup>. No presente estudo, a maioria das pacientes (50; 56%) não estavam cientes do grau do câncer. Dentre as mulheres que estavam cientes (39; 44%), o grau predominante foi o de melhor prognóstico, grau 1 (19; 48%). Estes dados contrariam os achados da literatura, que demonstram que o diagnóstico nessas pacientes é realizado tardiamente, na presença de grau mais avançado<sup>12</sup>. Entretanto, deve-se considerar, que o desconhecimento do grau pela maioria das mulheres é um fator limitante, e que este fator foi relevante para evidenciar o grau de desinformação das mulheres sobre a própria doença.

A Lei nº 12.732, de 2012, estabelece que pacientes com neoplasia maligna têm direito de se submeterem ao primeiro tratamento no SUS, no prazo de até sessenta dias a partir do diagnóstico. Dentre as pacientes avaliadas, somente 33% (29) iniciaram o tratamento até dois meses após o diagnóstico (período preconizado pelo Ministério da Saúde), enquanto 57,3% (51) obtiveram tratamento após esse período preconizado e, desse grupo, 17,6% (9)

receberam a colocação de prótese precedida de retirada total da mama. Tais dados indicam um grande desvio do padrão esperado pelo governo no que diz respeito à disponibilização de tratamento adequado, explicitando a necessidade de otimização dos serviços hospitalares e melhora no agendamento de consultas e abordagens cirúrgicas, além de orientação das mulheres acerca da importância do seguimento com as consultas médicas.

De acordo com os dados desta pesquisa, a minoria das pacientes entrevistadas (12%) relatou a presença de outra patologia mamária associada ao câncer, explicitando a baixa relação entre ambos.

A técnica de reconstrução mamária tem se mostrado cada vez mais importante, uma vez que afeta diretamente o estado psicológico das pacientes submetidas à mastectomia. Na presente pesquisa, apesar da maioria das pacientes terem passado pelo procedimento de retirada cirúrgica de tecido mamário (91%), uma minoria (11%) teve a possibilidade de colocação de próteses para realização da reconstrução, mostrando a deficitária abordagem pós cirúrgica dessas pacientes<sup>17</sup>.

De acordo com pesquisas recentes, o câncer em mulheres mais jovens está fortemente relacionado com fatores genéticos (mutações nos genes BRCA 1 e BRCA 2) causadores da doença e geralmente são cânceres mais agressivos<sup>18</sup>. O INCA afirma que 4 dentre 5 mulheres que desenvolvem câncer de mama têm 50 anos ou mais. Dentre as mulheres abaixo dos 50 anos de idade (38; 43%), as que possuíam histórico familiar positivo, indicativo de etiologia genética para câncer de mama eram 8 (8,9%) e 3 (3,4%) delas tiveram o diagnóstico no grau avançado (grau 3). Segundo estudo realizado em um hospital do Sul do Brasil, 49,5% (92) das mulheres apresentavam histórico familiar positivo para câncer de mama<sup>18</sup>, enquanto, em Catanduva, 53% (47) das mulheres apresentavam histórico familiar para câncer de mama positivo, dados que ratificam alguns achados que afirmam que até 20% das mulheres com câncer de mama têm história familiar positiva<sup>19</sup>.

A relação entre paridade e risco de câncer de mama é complexa. Sugere-se que o risco de câncer de mama aumenta por vários anos após o parto em relação às mulheres nulíparas e que o efeito protetor da paridade ocorre apenas décadas mais tarde. Porém, a relação ao risco aumentado em mulheres que engravidam

mais tarde na vida não foi observada nas pacientes (7% das entrevistadas são nulíparas e 7% tiveram a primeira gestação após os 30 anos)<sup>14</sup>.

A amamentação, um fator positivo, considerado importante como prevenção de câncer de mama, foi praticada pela maioria das entrevistadas. A partir da análise de estudos sobre fatores de proteção para o câncer de mama, foi possível afirmar o importante papel da amamentação em tal função. Este efeito protetor pode estar associado à diferenciação completa das células mamárias para a lactação, bem como ao menor tempo de exposição a hormônios sexuais<sup>20</sup>. Observando os dados das pacientes avaliadas, é notória a prática de amamentação entre a maioria (77 pacientes afirmaram a prática de amamentação, correspondendo a 87% das entrevistadas). Não apenas a amamentação, mas a prática de exercícios físicos também se mostra como importante fator de proteção, tendo em vista que a maioria das pacientes entrevistadas nesta pesquisa não possuem tal prática em suas rotinas (67 pacientes, correspondendo a 75%).

Quanto ao uso de anticoncepcionais, há controvérsias acerca de seu efeito com relação ao câncer de mama<sup>21</sup>. De acordo com um estudo de coorte prospectivo envolvendo quase dois milhões de mulheres, foi observada relação direta entre o uso prévio de anticoncepcionais e a maior incidência da doença, mesmo que discreta<sup>22</sup>. Dentre as mulheres entrevistadas, 64% havia usado o medicamento, corroborando para o fato de que há uma relação entre tais fatores, ainda que parte delas tenham desenvolvido o câncer sem fazer uso do mesmo.

A menarca precoce está associada com altos riscos de câncer de mama. Mulheres com menarca depois dos 15 anos estão menos suscetíveis ao desenvolvimento de câncer de mama com receptor de estrógeno/progesterona, em relação a mulheres com menarca anterior aos 13 anos<sup>14</sup>. Analisando os dados, tem-se que a média de idade da menarca das entrevistadas foi de 12,2 sendo que 58 (65%) mulheres apresentaram menarca antes dos 13 anos. Portanto, os resultados corroboram com a relação da menarca precoce com maior incidência de câncer de mama, já analisado em pesquisas científicas.

Dentre os fatores apontados como importantes no desenvolvimento de câncer de mama há o sedentarismo e em Catanduva isso se confirma, uma vez que a maioria das

mulheres entrevistadas se declarou sedentárias; mas em relação a álcool e tabaco, que também podem interferir no desenvolvimento da doença, as entrevistadas não tinham estes hábitos. Esta falta de associação é explicada em parte pela homogeneidade no consumo de bebida alcoólica e pelo baixo consumo dos mesmos entre as mulheres da amostra. Além dos achados contraditórios, os dados ainda são inconsistentes no que se refere à associação entre câncer de mama e ingestão de bebida alcoólica, segundo o status dos receptores hormonais, o tipo e a quantidade de bebida alcoólica ingerida e o período de exposição ao álcool. Apesar das controvérsias, existem muitas evidências de que o álcool pode aumentar o risco de câncer de mama por meio de diversos mecanismos, dependentes ou não de hormônios<sup>20</sup>.

No presente estudo, as entrevistadas apresentaram uma dieta com predomínio de consumo de carboidratos e menor consumo de frutas, legumes e grãos. A ingestão de alimentos de alta densidade energética, ricos em gordura e açúcar (carboidratos) está intimamente relacionada com o aumento global da obesidade<sup>23</sup>. Há várias evidências de que a alimentação e a obesidade têm um papel importante nos estágios de iniciação, promoção e propagação do câncer, destacando-se entre outros fatores de risco. Estudos inferem que uma dieta adequada poderia prevenir de três a quatro milhões de casos novos de cânceres gerais a cada ano<sup>24,18</sup>. Além disso, análises revelam uma redução do risco de câncer associada ao consumo de frutas e legumes, fator protetor que não pode ser associado a dieta observada nestas mulheres entrevistadas.

Os resultados apontam, portanto, para uma relação entre a dieta apresentada e riscos para desenvolvimento de obesidade e câncer de mama. Esses fatores podem ser modificados, mas exigem estratégias a longo prazo de prevenção e manutenção que podem ser promovidas por profissionais e unidades básicas de saúde<sup>23</sup>.

## CONCLUSÃO

As mulheres atendidas pelo serviço ambulatorial do Hospital Emílio Carlos, bem como as mulheres que frequentam a ONG Sempre Viva, de Catanduva-SP, apresentaram positiva adesão ao autoexame das mamas e prática de exames periódicos, ainda que a totalidade da população feminina não seja adepta a tais

práticas. Observou-se presença do câncer de mama em mulheres de idade jovem, para as quais a mamografia não é disponibilizada, o que demonstra a necessidade de incentivo ao autoconhecimento e preocupação para com a saúde nessa população, principalmente através do autoexame das mamas. Outro fator positivo foi a prática da amamentação e a não utilização de álcool e tabaco, no entanto, a falta de exercícios físicos, uma alimentação inadequada e a genética familiar foram características negativas ou importantes para o desenvolvimento de câncer de mama encontradas na pesquisa. Como se pode perceber, a maioria das mulheres não recebeu o tratamento dentro do período ideal, o que é um fator a ser

averiguado a fim de que as mulheres tenham seus direitos alcançados e ocorra promoção da saúde e bem-estar dessa população como garante a lei.

No Brasil, atualmente, verifica-se que a não realização de mamografia, a presença de história familiar de câncer de mama e o intervalo temporal alongado entre o diagnóstico e o tratamento destacados neste estudo são importantes fatores que podem permitir ou não a cura da doença. Precisamos de políticas públicas eficientes, a fim de que não haja atraso nos diagnósticos e no tratamento dos casos de câncer de mama atendidos nos serviços públicos e que o diagnóstico precoce e a cura sejam rotinas mais frequentes no país.

## REFERÊNCIAS

- 1 Instituto Nacional de Câncer. Conceito e Magnitude do câncer de mama. [Internet]. 2017 [citado em 15 jan. 2019]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>
- 2 Instituto Nacional de Câncer. Incidência do câncer no Brasil. [Internet]. 2017 [citado em 15 jan. 2019]. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/rbc/n\\_64/v01/pdf/15-resenha-estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf](http://www1.inca.gov.br/rbc/n_64/v01/pdf/15-resenha-estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf)
- 3 World Health Organization. Breast cancer: prevention and control. [Internet]. 2017 [citado em 15 jan. 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>
- 4 Instituto Nacional de Câncer. Fatores de risco para o câncer de mama. [Internet]. 2019 [citado em 15 jan. 2019]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/fatores-de-risco>
- 5 Pinheiro AB, Lauter DS, Medeiros GC, Cardozo IR, Menezes LM, Souza RMB, et al. Câncer de mama em mulheres jovens: análise de 12.689 casos. Rev Bras Cancerol [Internet]. 2013 [citado em 15 jan. 2019]; 59(3):351-9. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/rbc/n\\_59/v03/pdf/05-artigo-cancer-mama-mulheres-jovens-analise-casos.pdf](http://www1.inca.gov.br/rbc/n_59/v03/pdf/05-artigo-cancer-mama-mulheres-jovens-analise-casos.pdf)
- 6 World Health Organization. Cancer prevention [Internet]. 2017 [citado em 15 jan. 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/cancer/prevention/en>
- 7 Rea MF. Os benefícios da amamentação para a saúde da mulher. J Pediatr. 2004; 80(5 Supl):142-6.
- 8 Ministério da Saúde (BR). Políticas e ações para prevenção do câncer no Brasil - alimentação, nutrição e atividade física [Internet]. Rio de Janeiro: Coordenação de Educação (CEDC); 2009 [Acesso em 2019 Jan 15]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sumario\\_executivo\\_politicas\\_acoes\\_prevencao\\_cancer.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sumario_executivo_politicas_acoes_prevencao_cancer.pdf)
- 9 World Health Organization. Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2007 [citado em 15 jan. 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/cancer/modules/Prevention%20Module.pdf>
- 10 Ministério da Saúde (BR), Instituto Nacional de Câncer. Parâmetros para o rastreamento do câncer de mama: recomendações para gestores estaduais e municipais. [Internet] [citado em 15 jan. 2019]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/parametros\\_rastreamento\\_cancer\\_mama.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/parametros_rastreamento_cancer_mama.pdf)
- 11 Gebrim LH, Quadros LGA. Rastreamento do câncer de mama no Brasil. Rev Bras Ginecol Obstet. 2006; 28(6):319-23.
- 12 Alves Pereira FB, Viapiana PS, Torres Silva KL. Aspectos clínicos e patológicos do câncer de mama em mulheres jovens atendidas na FCEcon entre 2003 e 2013 [Internet]. 2017 [citado em 15 jan. 2019]. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/rbc/n\\_63/v02/pdf/03-artigo-aspectos-clinicos-e-patologicos-do-cancer-de-mama-em-mulheres-jovens-atendidas-na-fcecon-entre-2003-e-2013.pdf](http://www1.inca.gov.br/rbc/n_63/v02/pdf/03-artigo-aspectos-clinicos-e-patologicos-do-cancer-de-mama-em-mulheres-jovens-atendidas-na-fcecon-entre-2003-e-2013.pdf)
- 13 Johnson ET. Breast cancer racial differences before age 40 - implications for screening. J Natl Med Assoc. 2002; 94(3):149-56. [citado em 15 jan. 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2594112/>
- 14 Chen WY. Factors that modify breast cancer risk in women. UpToDate [Internet]. 2013 [citado em 22 fev. 2019]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/factors-that-modifybreastcan...young+women&selectedTitle=1%7E150&view=print&displayedView=full>
- 15 Silva IS. Políticas de controle do câncer de mama no Brasil: quais são os próximos passos? Cad Saúde Pública [Internet] 2018 [Acesso em 2019 Mar 10]; 34(6):e00097018. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2018000600201&lng=pt&nrn=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018000600201&lng=pt&nrn=iso)
- 16 American Cancer Society. Breast cancer grades. [Internet]. [citado em 18 mar. 2019]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-grades.html>
- 17 Claro Jr. F, Costa DV, Pinheiro AS, Pinto-Neto AM. Complicações em reconstrução mamária total em pacientes mastectomizadas por câncer de mama: análise comparativa de longo prazo quanto a influência de técnica, tempo de cirurgia, momento da reconstrução e tratamento adjuvante. Rev Bras Cir Plást [Internet]. 2013 [citado em 15 jan. 2019]; 28(1):85-91. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbcp/v28n1/15.pdf>

- 18 Dugno MLG, Soldatelli JS, Daltoé T, Rosado JO, Spada P, Formolo F. Perfil do câncer de mama e relação entre fatores de risco e estadiamento clínico em hospital do Sul do Brasil. *Rev Bras Oncol Clín* [Internet]. 2014 [citado em 12 abr. 2019]; 10(36). Disponível em: <https://www.sboc.org.br/sboc-site/revista-sboc/pdfs/36/artigo3.pdf>
- 19 Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, Merajver SD, Rebbeck TR, Garber JE, et al. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. *JAMA* [Internet]. 1995 [citado em 15 abr. 2019]; 273(7):577-85. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/387019>
- 20 Inumaru LE, Silveira ÉA, Naves MMV. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2011 [citado em 15 abr. 2019]; 27(7):1259-70. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2011000700002&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011000700002&lng=en)
- 21 Bartz DA, Roe A. Combined estrogen-progestin contraception: Side effects and health concerns. *UpToDate* [Internet]. 2019 [citado em 15 abr. 2019]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/risks-and-side-effects-associated-with-combined-estrogen-progestin-oral-contraceptives?search=cancer%20de%20mama%20e%20anticoncepcionais&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/risks-and-side-effects-associated-with-combined-estrogen-progestin-oral-contraceptives?search=cancer%20de%20mama%20e%20anticoncepcionais&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
- 22 Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:2228-39. [citado em 15 abr. 2019]. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1700732>
- 23 Martins ÉM, Alves MA, Arantes BFR. Obesidade como fator de risco para o câncer: uma nova visão para a enfermagem. *Revista Educação, Meio Ambiente e Saúde* [Internet] 2017 [citado em 15 abr. 2019]; 7(3):24-41. Disponível em: <http://www.faculdadedofuturo.edu.br/revista1/index.php/remas/article/view/146>
- 24 Ferreira IB, Marinho EC, Custódio IDD, Gontijo CA, Paiva CE, Crispim CA, et al. Consumo alimentar e estado nutricional de mulheres em quimioterapia. *Ciênc saúde coletiva* [Internet]. 2016 [citado em 15 abr. 2019]; 21(7):2209-18. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232016000702209&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232016000702209&lng=en)

## FTA - A IMPORTÂNCIA NA VALIDAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS

### FTA - THE IMPORTANCE IN VALIDATION OF SYPHILIS DIAGNOSIS

Anielle Abegão de Godoi Bueno\*, Adalgisa Cristina de Campos\*, Daniel Henrique Gonçalves\*\*

#### RESUMO

A partir de um não diagnóstico e um não tratamento, a sífilis pode causar graves sequelas. Laboratórios de análises clínicas têm optado em diagnosticar a sífilis pelos testes de VDRL e FTA. No entanto, o VDRL não é um teste treponêmico podendo se positivar entre cinco e seis semanas após a infecção e entre duas e três semanas após o surgimento do cancro. O VDRL é considerado positivo quando sua titulação de anticorpos for igual ou superior a 1/16. Títulos inferiores são considerados falso-positivos. A baixa titulação pode estar relacionada a doenças como a mononucleose, o lúpus, a malária, a hanseníase, além de algumas infecções e até mesmo transfusões sanguíneas. Devido a esse fato faz-se necessário a realização de exame complementar, o exame de FTA. Este por sua vez é utilizado para confirmação do *Treponema pallidum* em pacientes com hipótese diagnóstica de sífilis, já que o VDRL é um teste não treponêmico. O objetivo do trabalho é de um estudo descritivo do número de casos de sífilis em Catanduva-SP no ano de 2017, diagnosticados pela associação das técnicas de VDRL e FTA. Inicialmente, a revisão se deu por intermédio de bases de dados eletrônicas, tais como PubMed, Medline, LILACS, Google Acadêmico e SciELO. Em 2017 foram realizados 6531 exames de VDRL, sendo 603 casos positivos. Dentre esses casos, 559 exames obtiveram resultados de FTA positivos e apenas 44 casos com FTA negativos, ou seja, o VDRL mostrou-se um excelente método de triagem para sífilis, pois quando comparado ao padrão ouro (FTA positivo) obteve uma sensibilidade de 92,7%. Mesmo assim, o FTA é importante para sua validação, visto que mesmo com VDRL positivo tivemos 44 casos com FTA negativos podendo ser reação para outras doenças.

**Palavras-chave:** VDRL. Treponêmico. FTA. Sífilis. Cancro.

#### ABSTRACT

From non-diagnosis and non-treatment, syphilis can cause severe sequelae. Clinical analysis laboratories have opted to diagnose syphilis by the VDRL and FTA tests. However, the VDRL is not a treponemal test and can be positive between five and six weeks after infection and between two and three weeks after the onset of cancer. VDRL is considered positive when its antibody titre is equal to or greater than 1/16. Lower titles are considered false positives. Low titration may be related to diseases such as mononucleosis, lupus, malaria, leprosy, as well as some infections and even blood transfusions. Due to this fact it is necessary to perform the complementary exam, the FTA exam. This in turn is used to confirm *Treponema pallidum* in patients with a hypothetical diagnosis of syphilis, since the VDRL is a non-treponemal test. The objective of this work is a descriptive study of the number of cases of syphilis in Catanduva-SP in 2017, diagnosed by the association of VDRL and FTA techniques. Initially, the review took place through electronic databases such as PubMed, Medline, LILACS, Google Scholar and SciELO. In 2017, 6531 VDRL tests were performed, of which 603 were positive. Among these cases, 559 exams obtained positive FTA results and only 44 cases with negative FTA, ie, the VDRL proved to be an excellent syphilis screening method, because when compared to the gold standard (positive FTA) it obtained a sensitivity of 92,7%. Even so, FTA is important for its validation, since even with positive VDRL we had 44 cases with negative FTA and could be a reaction to other diseases.

**Keywords:** VDRL. Treponemal. FTA. Syphilis. Cancer.

\* Acadêmicos do curso de Biomedicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.

\*\* Mestre em Patologia Experimental e Comparada pela Universidade de São Paulo (USP), docente do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP. Contato: danhengon@me.com



## INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Treponema pallidum* que possui a capacidade de invadir as mucosas ou a pele em áreas de abração<sup>1</sup>. Sua transmissão ocorre através de via sexual (sífilis adquirida) ou verticalmente (via congênita), pela placenta da mãe para o feto<sup>2,3</sup>. A sífilis congênita é decorrente da disseminação hematogênica do *Treponema pallidum* da gestante não tratada ou inadequadamente tratada para o seu conceito, por via transplacentária. A transmissão pode ocorrer em qualquer fase da gestação e em qualquer estágio da doença, com probabilidades de 50% a 100% na sífilis primária e secundária, 40% na sífilis latente precoce e 10% na sífilis latente tardia. É possível transmissão direta no canal do parto. Ocorrendo a transmissão da sífilis congênita, cerca de 40% dos casos podem evoluir para aborto espontâneo, natimorto e óbito perinatal<sup>2,4</sup>.

Atualmente, as formas clínicas da sífilis adquirida podem ser classificadas de acordo com o tipo de manifestação clínica como sífilis primária, secundária, latente e tardia ou terciária<sup>1,4</sup>.

No estágio primário aparecem as primeiras lesões em três semanas após a infecção, desaparecendo sozinha em algumas semanas. Nesse estágio surge o cancro duro, que é uma pápula de cor rósea, indolor e sem inflamação<sup>4</sup>.

A fase secundária aparece cerca de seis a oito semanas depois do desaparecimento das lesões causadas pela primária. Nesta fase os sintomas podem afetar o corpo todo, causando febre, mal estar, falta de apetite, dores musculares e ínguas inflamadas<sup>4</sup>.

A fase latente acontece após o desaparecimento dos sinais e sintomas da sífilis secundária quando não houver tratamento, considerando recente no primeiro ano e tardio após esse período, não apresenta qualquer manifestação clínica<sup>4</sup>.

A sífilis tardia ou terciária ocorre após o primeiro ano de evolução, podendo se manifestar posteriormente como sífilis terciária, em um período de 40 anos depois do contágio, nesta situação aparecem lesões mais graves e maiores na boca, na pele, no nariz e podem ocorrer também problemas cardíacos, no sistema nervoso, nos ossos, no músculo e no fígado<sup>4</sup>.

O diagnóstico da sífilis é realizado pela técnica de *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL) que é um

teste não treponêmico, positivando-se entre cinco e seis semanas após a infecção e entre duas e três semanas após o surgimento do cancro. O VDRL quando positivo é titulado e são considerados positivos quando 1/16 ou superiores são detectados. Títulos inferiores são considerados falso-positivos<sup>5</sup>.

Todo teste de VDRL tem que ser diluído até 1/8 para se ter certeza do resultado, pois a presença de grande quantidade de anticorpos pode evitar que haja floculação no soro puro (falso-negativo), pois estes podem ser reativos em baixa titulação com doenças como hanseníase, malária, lúpus, mononucleose ou podem ser temporários em algumas infecções, vacinações, medicamentos e até transfusões sanguíneas. Nessas ocasiões, a diluição do soro tornará a reação positiva. Esse fenômeno é chamado de "efeito prozona" e acontece em 1% dos doentes com secundarismo sífilítico, não sendo observado nos testes treponêmicos<sup>5,6</sup>.

Devido a este fato é feito como complemento o exame FTA (*Fluorescent Treponemal antibody absorption*) para confirmação do *Treponema pallidum*.

Assim, o objetivo do trabalho é levantar os casos de sífilis na cidade de Catanduva/SP juntamente com a análise da importância da associação dos métodos, VDRL e FTA, no diagnóstico da sífilis.

## MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo do número de casos de sífilis em Catanduva-SP no ano de 2017, diagnosticados pela associação das técnicas de VDRL e FTA. Inicialmente, a revisão se deu por intermédio de bases de dados eletrônicas, tais como PubMed, Medline, LILACS, Google Acadêmico e SciELO. Como descritores foram utilizados "sífilis", "sífilis na gestação", "sinais e sintomas", "diagnósticos" e "tratamento", bem como seus respectivos correspondentes na língua inglesa.

Para ter o acesso ao banco de dados do Hospital Emílio Carlos, localizado na cidade de Catanduva-SP, o projeto foi submetido e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) do Centro Universitário Padre Albino, com número do parecer 2.422.451. Com os dados obtidos, os valores de VDRL e FTA foram comparados. Todos os resultados foram expressos em média±DP. As diferenças estatisticamente significativas foram analisadas pelo teste

t de *Student* não pareado entre duas medidas. O grau de significância foi definido com  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após coleta de dados, verificou-se que em 2017 foram realizados 6531 exames de VDRL, sendo 603 casos positivos. Dentre esses casos, 559 exames obtiveram resultados de FTA positivos e apenas 44 casos com FTA negativos, ou seja, o VDRL mostrou-se um excelente método de triagem para sífilis, pois quando comparado ao padrão ouro (FTA positivo) obteve uma sensibilidade de 92,7%. Mesmo assim o FTA é importante para sua validação, visto que mesmo com VDRL positivo tivemos 44 casos com FTA negativos podendo ser reação para outras doenças.

De acordo com nossos resultados, podemos mostrar que o exame de FTA-Abs realizado pela técnica de imunofluorescência indireta tem grande importância na validação do diagnóstico da sífilis, pois ele é um método confirmatório para a presença do *Treponema pallidum* pela sua alta sensibilidade e especificidade<sup>6</sup>.

Outra questão é o “efeito prozona”, ou seja, nem todo VDRL positivo pode ser considerado sífilis. Nestas

situações, a grande quantidade de anticorpos pode evitar que haja a interação anticorpo-antígeno de modo que não seja proporcionado a floculação no soro puro. Além disto, a reatividade em baixa titulação podem estar presentes em certas doenças ou temporários em algumas infecções, vacinas, medicamentos e até transfusões sanguíneas, sendo necessária a realização do exame de FTA<sup>5</sup>.

## CONCLUSÃO

O exame de FTA, por ser um teste treponêmico, tem grande importância na validação do diagnóstico da sífilis, pois ele é um teste de alta sensibilidade e especificidade para detectar o *Treponema pallidum*. Apesar de o VDRL ser um excelente método de triagem, vimos que pode ocorrer resultado positivo e o paciente não apresentar sífilis, sendo encaminhado para investigação de outras patologias.

## Agradecimento

Agradecemos ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Emílio Carlos pela disponibilização dos resultados de análises realizadas.

## REFERÊNCIAS

- 1 Serviço de Vigilância Epidemiológica. Sífilis congênita e sífilis na gestação. Rev Saúde Pública 2008; 42(4):768-72.
- 2 Domingues RMSM, Leal MC. Incidência de sífilis congênita e fatores associados à transmissão vertical da sífilis: dados do estudo nascer no Brasil. Cad Saúde Pública [Internet]. 2016 [citado em 22 mar. 2019]. 32(6):e00082415. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v32n6/1678-4464-csp-32-06-e00082415.pdf>
- 3 Magalhães DMS, Kawaguchi IAL, Dias A, Calderon IMP. Sífilis materna e congênita: ainda um desafio. Cad Saúde Pública [Internet]. 2013 [citado em 22 mar. 2019]; 29(6):1109-20. Disponível em: Rio de Janeiro June 2013 Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2013000600008](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013000600008)
- 4 Guinsburg R, Santos AMN. Critérios diagnósticos e tratamento da sífilis congênita. [Internet]. 2010 [citado em 22 mar. 2019]. Disponível em: [http://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/2015/02/tratamento\\_sifilis.pdf](http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/tratamento_sifilis.pdf)
- 5 Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle, 2006. Critérios diagnósticos e tratamento da sífilis congênita. An Bras Dermatol [Internet]. 2006 [citado em 22 mar. 2019]; 81(2):111-26. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v81n2/v81n2a02.pdf>
- 6 Jung DL, Becker D, Renner JDP. Efeito prozona no diagnóstico de sífilis pelo método VDRL: experiência de um serviço de referência no sul do Brasil. Rev Epidemiol Control Infect [Internet]. 2014. [citado em 22 mar. 2019]; 4(1):2-6. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/download/3959/3377>

## CEFALEIA E TENSÃO PRÉ-MENSTRUAL

## HEADACHE AND PREMENSTRUAL TENSION

Eliana Meire Melhado\*, Alfeu Cornélio Accorsi Neto\*\*, Amanda Silva Lino de Matos\*\*\*, Ana Carolina Raimondi\*\*\*, Ana Clara Volpato de Matos\*\*\*, Beatriz Monteiro de Carvalho\*\*\*, Bruna Stangherlin\*\*\*, Guilherme Martins Tahan\*\*\*, Jéssica Bidurin Pícolo\*\*\*, Mariana Arantes Santos\*\*\*, Rafael Dias Maria\*\*\*, Túlio Ruiz Eschiapati\*\*\*

## RESUMO

A cefaleia é um sintoma comum relatado por mulheres, inclusive durante o ciclo menstrual. Em mulheres migranosas, estudos clínicos mostram que a frequência de migrânea associada à menstruação varia entre 50% - 70%. Síndrome pré-menstrual (TPM) é prevalente entre as mulheres, chegando acometer até 80 a 90% das mulheres ao longo da vida. É um distúrbio cíclico com uma constelação de sintomas que começam durante a fase lútea e se resolve nos primeiros dias do ciclo menstrual. Os objetivos do estudo foram verificar em mulheres com cefaleia no ambulatório de Neurologia a prevalência de TPM e as características da síndrome; e demonstrar em mulheres atendidas na Ginecologia se a queixa de cefaleia é prevalente e sua associação com a TPM neste grupo. Pesquisa descritiva, com abordagem quantitativa, realizada no Hospital-Escola Emílio Carlos (HEEC) nos ambulatórios de Neurologia e de Ginecologia, com amostragem de mulheres entre 18 e 52 anos. A coleta de dados foi realizada através de 87 questionários autoaplicados distribuídos ao longo do ano de 2018, constituídos de 27 perguntas com relação à vida cíclica da mulher e às cefaleias. Os critérios diagnósticos para cefaleia e enxaqueca foram os da Sociedade Internacional de Cefaleia de 2018. Os critérios da Síndrome pré-menstrual foram preenchidos de acordo com o questionário sobre qualidade de vida. Dentre as 87 mulheres incluídas, 26% tinham entre 26 e 30 anos, 42% eram solteiras, 30% não trabalhavam, 50% utilizavam contraceptivos, 49% tinham ensino médio. Apenas 9% das pacientes da Ginecologia não apresentavam cefaleia. Na Ginecologia, 76% apresentavam TPM e na Neurologia, 79%. Quanto à presença de TPM na cefaleia, 78% das pacientes da Ginecologia e 79% da Neurologia com cefaleia têm TPM. A presença de cefaleia na TPM, 94% das pacientes da Ginecologia tiveram TPM. Há grande percentual de TPM em ambos os grupos, mostrando que não é uma associação espúria.

**Palavras-chave:** Síndrome pré-menstrual. Dor de cabeça. Cefaleia. Mulher.

## ABSTRACT

Headache is a common symptom reported by women, including during the menstrual cycle. In migraine women, clinical studies show that the frequency of migraine associated with menstruation ranges from 50% to 70%. Premenstrual syndrome (PMS) is prevalent among women, affecting up to 80 to 90% of women throughout their lives. It is a cyclic disorder with a constellation of symptoms that begin during the luteal phase and resolve in the early days of the menstrual cycle. The objectives of the study were to verify in women with headache in the outpatient clinic of Neurology the prevalence of PMS and the characteristics of the syndrome; and demonstrate in women treated at the Gynecology outpatient clinic whether headache complaint is prevalent and its association with PMS in this group. Descriptive research with quantitative approach, carried out at the Emílio Carlos Hospital-School (HEEC) in the Neurology and Gynecology outpatient clinics, with a sample of women between 18 and 52 years old. Data were collected through 87 self-administered questionnaires distributed throughout 2018, consisting of 27 questions regarding women's cyclical life and headaches. The diagnostic criteria for headache and migraine were those of the 2018 International Headache Society. The criteria for premenstrual syndrome were fulfilled according to the quality of life questionnaire. Among the 87 women included, 26% were between 26 and 30 years old, 42% were single, 30% did not work, 50% used contraceptives, 49% had high school. Only 9% of the gynecology outpatients had no headache. In the Gynecology outpatient clinic, 76% had PMS and in the Neurology outpatient clinic, 79%. Regarding the presence of PMS in headache, 78% of patients in the Gynecology outpatient clinic and 79% of the Headache Neurology outpatient clinic have PMS. Regarding the presence of headache on PMS, 94% of patients in the Gynecology outpatient clinic had PMS. There is a high percentage of PMS in both groups, showing that it is not a spurious association.

**Keywords:** Pre-menstrual syndrome. Headache. Migraine. Woman.

\*Doutora em Ciências Médicas pela UNICAMP, área de Neurologia; docente nível I do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP, Brasil. Contato: neuroeliana@hotmail.com

\*\*Doutor em Ginecologia pela Universidade Federal de São Paulo. Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP, Brasil.

\*\*\* Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.

## INTRODUÇÃO

A dor de cabeça no período menstrual é conhecida como migrânea menstrual ou ainda cefaleia menstrual. Migrânea acomete entre duas e três vezes mais mulheres que homens<sup>1</sup>. Prevalência de migrânea é semelhante na infância entre meninos e meninas e sua incidência aumenta depois da menarca, momento em que as flutuações hormonais influenciam a ocorrência de migrânea nas diferentes fases reprodutivas, tais como menstruação, gravidez, pós-parto e amamentação, perimenopausa e menopausa<sup>2,3</sup>. Migrânea que ocorre em torno de uma semana antes da menstruação pode ser considerada migrânea pré-menstrual e está associada à Síndrome da Tensão Pré-Menstrual.

Migrânea também é afetada pelo uso de contraceptivos, terapia de reposição hormonal, ooforectomia e outras alterações hormonais<sup>4,5</sup>. Desde a década de 1970 foi postulado que um declínio na concentração de estrogênio plasmático na fase lútea do ciclo menstrual deflagra migrânea após níveis estáveis mais altos e sustentados<sup>6</sup>.

A cefaleia é um sintoma comum relatado por mulheres, inclusive durante o ciclo menstrual. Em mulheres migranosas, estudos clínicos mostram que a frequência de migrânea associada à menstruação varia entre 50% - 70%<sup>7</sup>. Uma das principais causas dessa associação é a produção cíclica de hormônios sexuais ovarianos, que podem afetar a expressão clínica da migrânea, segundo evidências científicas<sup>8</sup> que correlacionam a influência destes hormônios com as vias nociceptivas (trigeminais)<sup>9</sup>, que possuem alterações em períodos como gravidez, período menstrual e pré-menstrual ou menopausa<sup>10</sup>.

A definição para o diagnóstico da migrânea relacionada à menstruação é muito discutida<sup>11</sup> e diverge quanto a período antecedente e consequente entre os autores<sup>12,13</sup>, sendo que a Sociedade Internacional de Cefaleia (SIC)<sup>14</sup> considera o diagnóstico "razoável se 90% dos ataques estiverem compreendidos entre dois dias antes do início do fluxo até três dias após o início do fluxo".

Como foi referido, a mulher com enxaqueca menstrual, em geral, possui maior sensibilidade ao declínio fisiológico das concentrações séricas de estrógeno. Partindo deste princípio, estudos testaram terapêuticas hormonais na profilaxia da enxaqueca menstrual, por meio

de suplementação hormonal e consequente estabilização das concentrações séricas de estrogênios<sup>15</sup>. A aplicação percutânea de estrogênios em gel mostrou benefícios clínicos<sup>16</sup>, reduzindo, assim, as crises de enxaqueca menstrual associadas a maior incapacidade funcional e a uma maior probabilidade de recorrência quando comparadas a outros tipos de cefaleia<sup>17</sup>.

Migrânea com aura apresenta um risco de acidente vascular em mulheres jovens que varia entre 3,2 a 6,5 entre estudos<sup>18</sup>, as diretrizes determinam a contraindicação dos contraceptivos combinados à base de etinilestradiol para estas mulheres<sup>19</sup>.

Síndrome pré-menstrual (TPM) é prevalente entre as mulheres, chegando a acometer até 80 a 90% das mulheres ao longo da vida<sup>20</sup>.

É um distúrbio cíclico com uma constelação de sintomas que começam durante a fase lútea e se resolve nos primeiros dias do ciclo menstrual<sup>21</sup>.

A associação entre mulheres com enxaqueca menstrual e síndrome pré-menstrual é provavelmente alta, mas ainda não verificada claramente em estudos. Pretendeu-se, neste trabalho, estudar a associação de Síndrome Pré-menstrual e enxaqueca na mulher.

## OBJETIVOS

Verificar em mulheres com cefaleia no ambulatório de Neurologia a prevalência de TPM e as características da síndrome; demonstrar em mulheres atendidas na Ginecologia se a queixa de cefaleia é prevalente e a prevalência de TPM nestas mulheres.

## MÉTODO

Pesquisa descritiva, com abordagem quantitativa, realizada no Hospital-Escola Emílio Carlos (HEEC), nos ambulatórios de Neurologia e de Ginecologia, com amostragem de mulheres entre 18 e 52 anos.

A coleta de dados foi realizada através de 100 questionários autoaplicados distribuídos ao longo do ano de 2018, constituídos de 27 perguntas com relação à vida cíclica da mulher e às cefaleias.

Os critérios diagnósticos para cefaleia e enxaqueca foram os da Sociedade Internacional de Cefaleia de 2018<sup>14</sup>. Os critérios da Síndrome pré-menstrual foram preenchidos de acordo com o DSM-V<sup>22</sup>.

A população foi constituída de 87 mulheres que se enquadraram nos seguintes pré-requisitos: idade entre 18 a 55 anos; uso de anticoncepcionais hormonais; estar ou não em tratamento da síndrome pré-menstrual ou cefaleia; e ter comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), asma, hipotireoidismo controlado e outras patologias com bom controle clínico.

Foram excluídos desta pesquisa os participantes com doenças como tuberculose, HIV, câncer, lúpus ou doenças semelhantes ao lúpus, ou doenças endocrinológicas com alterações hormonais importantes, ou mesmo uma doença cardíaca ou renal sem controle; outras doenças com imunossupressão ou autoimune; estar em uso de quimioterápicos ou em tratamento hormonal; gravidez e menopausa.

Uma vez estabelecidos os critérios de seleção, os pesquisadores deste estudo abordaram as mulheres que chegavam ao ambulatório de Neurologia do HEEC para consultas de enxaquecas, e também, no ambulatório de Ginecologia, com queixas diversas, solicitando a sua participação na pesquisa no preenchimento do questionário sobre Dor de Cabeça. Foi esclarecido a estas mulheres, de ambos os ambulatórios, os objetivos e finalidades do estudo, garantindo-lhes o anonimato e que as informações seriam utilizadas unicamente na pesquisa. Assim que concordaram, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), com número do CAAE: 84943718.0.0000.5430.

## RESULTADOS

Dos 100 questionários distribuídos para a pesquisa, apenas 87 mulheres foram incluídas no estudo. Destas, 42 mulheres com cefaleia no ambulatório de Neurologia e 45 mulheres com queixas ginecológicas diversas no ambulatório de Ginecologia. Das 13 mulheres eliminadas do estudo, 10 estavam grávidas, 1 na menopausa (63 anos) e 2 desistiram durante o preenchimento do questionário.

A idade das participantes encontra-se na Tabela 1 e as características demográficas das participantes estão demonstradas na Tabela 2.

**Tabela 1-** Idade das mulheres

IDADE		%
16-20	7	8,04
21-25	14	16,09
26-30	22	25,28
31-35	16	18,39
36-40	11	12,64
41-45	8	9,19
maior de 46	7	8,04
sem informação	2	2,29
<b>87</b>		

**Tabela 2 -** Características demográficas

Estado Civil	N	%
<b>Solteiro</b>	36	41,37
<b>Casada</b>	24	27,58
<b>União estável</b>	20	22,98
<b>Separado</b>	4	4,59
<b>Divorciada</b>	3	3,44
<b>87</b>		
Renda R\$	N	%
0 a 260,00	3	3,44
521,00 a 1.300	16	18,39
1.301 a 2.600,00	25	28,73
2.601 a 5.200,00	23	26,43
5.201 a 7.800,00	11	12,64
7.801 a 15.000,00	6	6,89
mais de 15.000,00	1	1,14
NS	2	2,29
<b>87</b>		
Ocupação		%
Financeira/comercial	9	10,34
Técnica e prática dos cuidados de saúde	9	10,34
Manutenção e limpeza de imóveis	5	5,74
Do lar	17	19,54
Não trabalha	9	10,34
Educacional, de treinamento e bibliotecária	6	6,89
<b>87</b>		
Cidade de Procedência	N	%
Catanduva-SP	35	40,22
Santa Adélia-SP	6	6,89
Tabapuã-SP	6	6,89
Palmares-SP	5	5,74
Itajobi-SP	4	4,59
Urupês-SP	4	4,59
Pindorama-SP	4	4,59
Catiguá-SP	3	3,44
Novo Horizonte-SP	3	3,44
Paraíso-SP	2	2,29
Outras	15	17,24
<b>87</b>		

Uso de contraceptivos		
Não	43	49,4
Sim	44	50,6
<b>87</b>		
Nível de Escolaridade	N	%
Ensino Fundamental	11	12,64
Ensino Médio	42	48,27
Ensino Superior	22	25,28
Ensino Técnico	5	5,74
Pós-graduação	7	8,04
<b>87</b>		

Apenas 4 (8,9%) pacientes do ambulatório de Ginecologia não apresentavam cefaleia. A prevalência de cefaleia na Ginecologia para pacientes que procuraram o ambulatório foi de 91,1%.

Quanto à presença de TPM, nota-se que 77% das mulheres de ambos os grupos apresentavam queixas de TPM. A divisão entre os grupos mantém a mesma proporção, não havendo diferenças significativas entre ambos (Tabela 3).

**Tabela 3** – Presença de TPM dentre as mulheres estudadas

TPM Geral	%	TPM-Neurologia	%	TPM-Ginecologia	%
NÃO	20 22,98	Não	9 21,42	Não	11 24,44
SIM	67 77,01	Sim	33 78,57	Sim	34 75,55
87		42		45	

A classificação internacional de cefaleia segundo a SIC 2018 é mostrada a seguir (Tabela 4). Há o predomínio da enxaqueca sem aura em ambos os grupos.

**Tabela 4** - Classificação das Cefaleias das mulheres estudadas de acordo com a SIC 2018

Classificação das cefaleias	%		Classificação cefaleias	Neurologia		Classificação cefaleias	Ginecologia %	
Migrânea sem aura	46	55,42	Cefaleia tipo tensional	1	2,38	Cefaleia tipo tensional	3	7,31
Migrânea com aura	29	34,93	Migrânea com aura	12	28,57	Migrânea sem aura	17	41,46
Migrânea provável	4	4,81	Migrânea sem aura	29	69,04	Migrânea com aura	17	41,46
Cefaleia tipo tensional	4	4,81		42		Migrânea provável	4	9,75
<b>83</b>						<b>41</b>		

A associação de cefaleia e síndrome pré-menstrual é clara em ambos os grupos, pois 65 de 67 pacientes com TPM têm cefaleia e 65 de 83 pacientes com cefaleia têm TPM (Tabela 5).

**Tabela 5** – Associação de TPM e Cefaleia dentre as mulheres do estudo

Geral	TPM ausente	TPM presente	Total
Cefaleia ausente	2	2	4
Cefaleia presente	18	65	83
			20 67 87
Ginecologia	TPM ausente	TPM presente	Total
Cefaleia ausente	2	2	4
Cefaleia presente	9	32	41
			11 34 45
Neurologia	TPM ausente	TPM presente	Total
Cefaleia ausente	0	0	0
Cefaleia presente	9	33	42
			9 33 42

#### presença de cefaleia na TPM

65 de 67 pacientes com TPM têm cefaleia	97,01%
32 de 34 da Ginecologia	94,11%
33 de 33 da Neurologia	100%

#### presença de TPM na cefaleia

65 de 83 geral	78,31%
32 de 41 Ginecologia	78,04%
33 de 42 da Neurologia	78,57%

Todas as mulheres com TPM apresentam sintomas que variavam na frequência e são mostrados na Tabela 6.

**Tabela 6** – Sintomas de TPM e sua frequência

Número de sintomas	%	5 sintomas	5	7,462687	10 sintomas	4	5,970149	
1 sintoma	2	2,985075	6 sintomas	10	14,92537	11 sintomas	7	10,44776
2 sintomas	4	5,970149	7 sintomas	8	11,9403	12 sintomas	2	2,985075
3 sintomas	7	10,44776	8 sintomas	6	8,95224	14 sintomas	1	1,492537
4 sintomas	8	11,9403	9 sintomas	3	4,477612			
	21			32			14	67

**Sintomas de TPM estudados**

agitação	comportamento impulsivo	juízo
agressividade	falta de vontade	autocontrole
ansiedade	choro fácil	violência
aumento de peso	desejo por sexo	depressão
cansaço	sono	

Apresentavam cefaleia tipo migrânea com aura (34,9%) e 16 mulheres de 29 com aura usam contraceptivos combinados (55,17%).

**DISCUSSÃO**

O estudo é inovador no quesito de verificar a associação de problemas incidentes e prevalentes nas mulheres.

Grande parte das mulheres relaciona a cefaleia ao período menstrual. A migrânea traz impactos negativos à qualidade de vida da mulher, mas não é vista com a ansia e o vigor que essa doença exige. Assim, o trabalho buscou associar a cefaleia ao ciclo menstrual, relacionando fatores agravantes, levantando a possibilidade de orientações aos profissionais neurologistas e ginecologistas quanto às possíveis formas de tratamento<sup>23</sup>.

O trabalho demonstrou que a prevalência de cefaleia na Ginecologia para pacientes que procuraram o ambulatório foi de 91,1%. Necessário entender que essas pacientes foram ao ambulatório por outra queixa, ou dor abdominal, ou rotina de Papanicolau, e caso não fossem questionadas, elas não iriam se queixar da cefaleia ao seu ginecologista. Estudos mostram esta falta de comunicação entre a Ginecologia e as mulheres desde 1999<sup>24</sup>. É necessário chamar atenção do mundo científico para que tome providências através de programas de educação continuada e outras formas de educação desta classe de médicos, a fim de melhorar o atendimento a essas mulheres e encaminhá-las ao neurologista em caso

de apresentarem mais de 3 crises de cefaleia por mês.

Por outro lado, 78,6% das mulheres da Neurologia apresentavam queixas de TPM. Novamente, esses profissionais não questionam essas queixas para as pacientes, que também não imaginam que o neurologista possa orientá-las e tratá-las ou encaminhá-las ao ginecologista já que é o médico “da cabeça”. Esses mitos precisam ser desfeitos e programas de educação para a melhora da qualidade da vida da mulher do ponto de vista multidisciplinar são necessários.

A prevalência de TPM e cefaleia, sobretudo enxaqueca, é alta individualmente e entre as patologias mostrando associação entre as doenças. Na literatura, poucos estudos mostram associações entre as patologias, citando rapidamente que a migrânea menstrual é associada com síndrome pré-menstrual<sup>21,24</sup> e comentando sobre os sintomas e da importância do transtorno disfórico pré-menstrual, que é a forma mais severa de TPM<sup>20,22,24</sup>.

Outro alerta é a questão de mulheres usando contraceptivos combinados na migrânea com aura. É bem conhecido o risco de AVC em mulheres que usam contraceptivos combinados e que têm enxaqueca com aura, e os riscos aumentam na presença de outros fatores de risco<sup>24</sup>.

Esse estudo mostra a grande necessidade de orientação aos profissionais que atendem saúde básica sobre os riscos, novamente pensando na saúde global e na qualidade de vida da mulher<sup>24</sup>.

E ainda há as novas terapias (anticorpos monoclonais anti-CGRP)<sup>25</sup> e terapias com procedimentos como a toxina botulínica que necessitam do neurologista para sua prescrição<sup>24</sup>. Baseados nisso, os médicos ginecologistas que atendem estas mulheres precisam conhecer as opções terapêuticas a fim de encaminhar suas pacientes para ter acesso a tais procedimentos e tratamentos.

## CONCLUSÕES

Na compilação dos dados deste estudo, verificou-se que há grande prevalência de TPM, bem como um percentual elevado de cefaleia e enxaquecas nas mulheres consultadas nos ambulatórios de Neurologia e de Ginecologia do HEEC.

A associação não é provavelmente espúria (falso-positivo). Também, um número expressivo de mulheres com enxaqueca com aura que usam contraceptivos combinados foi detectado.

Os resultados encontrados indicam a necessidade de orientar os médicos ginecologistas a encaminharem suas pacientes para terem acesso ao tratamento especializado em cefaleia e, eventualmente, os neurologistas necessitam encaminhar suas pacientes aos ginecologistas para tratarem sintomas de TPM. Desta forma, será mais fácil visualizar caminhos para enfrentar as consequências geradas pela TPM, melhorando a qualidade de vida no cotidiano das mulheres.

## REFERÊNCIAS

- Buse DC, Loder EW, Gorman JA, Stewart WF, Reed ML, Fanning KM, et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache*. 2013; 53(8):1278-99.
- Pavlović JM, Allshouse AA, Santoro NF, Crawford SL, Thurston RC, Neal-Perry GS, et al. Sex hormones in women with and without migraine: evidence of migraine-specific hormone profiles. *Neurology*. 2016; 87(1):49-56.
- Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM, Buse DC, Reed ML, Lipton RB. Perimenopause and menopause are associated with high frequency headache in women with migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache*. 2016; 56(2):292-305.
- Shuster LT, Faubion SS, Sood R, Casey PM. Hormonal manipulation strategies in the management of menstrual migraine and other hormonally related headaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011; 11(2):131-8.
- Martin V, Wernke S, Mandell K, Zoma W, Bean J, Pinney S, et al. Medical oophorectomy with and without estrogen add-back therapy in the prevention of migraine headache. *Headache*. 2003; 43(4):309-21.
- Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972; 22(4):355-65.
- Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M. Sex-hormone-related events in migrainous females: a clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia*. 1995; 15(2):140-4.
- Loder E, Rizzoli P, Golub J. Hormonal management of migraine associated with menses and the menopause: a clinical review. *Headache*. 2007; 47(2):329-40.
- Puri V, Puri S, Svojanovsky SR, Mathur S, Macgregor RR, Klein RM, et al. Effects of oestrogen on trigeminal ganglia in culture: Implications for hormonal effects on migraine. *Cephalalgia*. 2006; 26(1):33-42.
- Calhoun AH. Migraine and menopause. *Headache* [Internet]. 2004 [citado em 22 mar. 2019]; 44:106. Disponível em: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1526-4610.2004.04020.x>
- Miziara L, Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Cefaléia menstrual: estudo semiológico de 100 casos. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2003; 61(3A):596-600.
- Szekeley B, Botwin D, Eidelman BH, Becker, M, Elman N, Schemm R. Nonpharmacological treatment of menstrual headache: relaxation-biofeedback behavior therapy and person-centered insight therapy. *Headache*. 1986; 26(2):86-92.
- Lignieres B, Vincens M, Mauvais-Jarvis P, Mas JL, Touboul PJ, Bousser MG. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. *BMJ*. 1986; 293(6561):1540.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1):1-211.
- Calhoun AH, Hutchinson S. Hormonal therapies for menstrual migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2009 Oct;13(5):381-5.
- Martin VT, Wernke S, Mandell K, Ramadan N, Kao L, Bean J, et al. Defining the relationship between ovarian hormones and migraine headache. *Headache*. 2005 Oct;45(9):1190-201.
- Ribeiro HJ. Influência hormonal na enxaqueca. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2012.
- Calhoun AH. Hormonal contraceptives and migraine with aura - is there still a risk? *Headache*. 2017; 57(2):184-93.
- Summary Chart of U.S. Medical eligibility criteria for contraceptive use. [Internet]. [citado em 22 mar. 2019]. Disponível em: [https://www.cdc.gov/reproductivehealth/unintendedpregnancy/pdf/legal\\_summary-chart\\_english\\_final\\_tag508.pdf](https://www.cdc.gov/reproductivehealth/unintendedpregnancy/pdf/legal_summary-chart_english_final_tag508.pdf)
- Reid RL, Soares CN. Premenstrual dysphoric disorder: contemporary diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018; 40(2):215-23.
- Warnock JK, Cohen LJ, Blumenthal H, Hammond JE. Hormone-related migraine headaches and mood disorders: treatment with estrogen stabilization. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(1):120-8.
- American Psychiatric Association. DSM-5: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. São Paulo: Artmed Editora; 2014.
- Rodrigues IC, De Oliveira E. Prevalência e convivência de mulheres com síndrome pré-menstrual. *Arq Ciênc Saúde* 2006;13(3):61-7.
- Melhado EM. Cefaleia na mulher. São Paulo: Atheneu; 2011.
- Labastida-Ramirez A, Rubio-Beltrán E, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Gender aspects of CGRP in migraine. *Cephalalgia*. 2019; 39(3):435-44.

## TRAUMA ENCEFÁLICO - AVALIAÇÃO DA NECESSIDADE DA SEGUNDA TOMOGRAFIA

### BRAIN INJURY - NEEDS ASSESSMENT OF SECOND TOMOGRAPHY

Carolina Damasceno Tomazella\*, Bianca Luiza Katsuda de Luca\*, Danielly Gaspareti dos Santos\*, Carolina Riscalla Bonini\*, Ricardo Alessandro Teixeira Gonsaga\*\*

#### RESUMO

O trauma cranioencefálico (TCE) tem grande impacto na saúde da população em geral, tendo notória importância tanto na morbidade quanto na mortalidade. A gravidade do TCE é mais comumente classificada usando a Escala de Coma de Glasgow-GCS, avaliada após a ressuscitação inicial e dentro de 48 horas após a lesão. Com exceção da lesão leve de baixo risco que existem critérios para a indicação de Tomografia Computadorizada (TC), em todos os outros tipos de lesões o paciente deve ser submetido à TC de crânio, sendo que os pacientes com TCE classificados como moderado precisam ser internados em unidade de terapia intensiva (UTI) sob constante avaliação médica, e recomenda-se realizar TC de controle após 12h da primeira TC e 24h após, a fim de descartar lesões cerebrais secundárias. Este trabalho tem por objetivo fazer uma revisão da literatura sobre o uso da TC de crânio seriada de rotina após TCE, pois sua recomendação prática vem sendo questionada. Não se sabe se os pacientes com lesões na cabeça se beneficiam com uma repetição da rotina de TC de crânio. O intuito é definir e atualizar protocolos de atendimento a vítimas de TCE na emergência médica, visando o diagnóstico e tratamento precoce.

**Palavras-chave:** Trauma trauma cranioencefálico. Tomografia computadorizada de crânio. Glasgow.

#### ABSTRACT

Traumatic brain injury (TBI) has a major impact on the health of the general population and is of significant importance in both morbidity and mortality. The severity of TBI is most commonly rated using the Glasgow-GCS Coma Scale, assessed after initial resuscitation and within 48 hours after injury. With the exception of the low-risk mild lesion, which has criteria for the indication of computed tomography (CT), in all other types of lesions the patient should be submitted to head CT, and patients with TBI classified as Moderate patients need to be admitted to an intensive care unit (ICU) under constant medical evaluation, and control CT is recommended after 12h of the first CT and 24h afterwards in order to rule out secondary brain injuries. This study aims to review the literature on the use of routine serial skull CT after TBI, as its practical recommendation has been questioned. It is not known whether patients with head injuries benefit from a repetition of the skull CT routine. The purpose is to define and update protocols of care for traumatic brain injury (TBI) victims in the medical emergency, aiming at early diagnosis and treatment.

**Keywords:** Traumatic brain injury. Computed tomography of brain. Glasgow.

\* Acadêmicas do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.

\*\*Mestrado em Ciências da Cirurgia pela Universidade Estadual de Campinas. Doutorando em Ciências da Cirurgia pela Universidade Estadual de Campinas. Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA). Contato: novo02@uol.com.br



## INTRODUÇÃO

O trauma cranioencefálico (TCE) é qualquer lesão decorrente de um trauma externo, que tenha como consequência alterações anatômicas do crânio, como fratura ou laceração do couro cabeludo, bem como o comprometimento funcional das meninges, encéfalo ou seus vasos, resultando em alterações cerebrais, momentâneas ou permanentes, de natureza cognitiva ou funcional<sup>1</sup>. O TCE tem grande impacto na saúde da população em geral, tendo notória importância tanto na morbidade quanto na mortalidade, representando aproximadamente 15% a 20% das mortes em pessoas com idade entre 5 e 35 anos e é responsável por 1% de todas as mortes em adultos<sup>2</sup>.

Nos Estados Unidos estima-se que anualmente ocorra 1,7 milhão de casos de TCE, dos quais 52 mil resultarão em mortes, 275 mil em hospitalizações e 1.365.000 receberão atendimento hospitalar de urgência e emergência, com posterior liberação<sup>3</sup>. No Brasil, os dados não são diferentes e as ocorrências aumentam a cada ano, sendo mais prevalente em jovens do sexo masculino, tendo como principal causa os acidentes com meios de transporte<sup>4</sup>. Em 1993, no Estado de São Paulo, foram constatados 57 mil óbitos decorrentes de TCE<sup>5</sup>.

Múltiplos são os fatores que determinam as lesões causadas pelo TCE. Há mecanismos que começam a agir tão logo o TCE ocorre, bem como outros que vão se estender por dias, semanas ou meses após o evento. Há ainda fatores sistêmicos que podem agravar o quadro neurológico, levando a um pior prognóstico. Assim, pode-se dividir as lesões cerebrais por dois mecanismos ou estágios diferentes: lesão primária (ocorrida no momento do trauma); e lesão secundária (sendo o processo patológico iniciado no momento do trauma com manifestações clínicas tardias<sup>2</sup>).

A gravidade do TCE é mais comumente classificada usando a Escala de Coma de Glasgow-GCS, avaliada após a ressuscitação inicial e dentro de 48 horas após a lesão<sup>6</sup>. Esta é uma escala mundialmente aceita, já que constitui um método fácil para avaliar não só a gravidade do TCE, mas também da deterioração do quadro neurológico à medida que se deve repetir a aplicação da escala ao longo do atendimento clínico. Os TCEs podem ser classificados como leve (13 a 15 pontos), moderado (9 a 12 pontos) e

grave ( $\leq 8$  pontos). Pela gradação obtida com a aplicação da Escala de Glasgow (GCS), pode-se ter uma indicação dos cuidados assistenciais requeridos pela pessoa com TCE<sup>7</sup>. Aproximadamente 80% dos pacientes com TCE são classificados como trauma leve e geralmente evoluem com recuperação sem intercorrências. Alguns desses pacientes apresentam piora do quadro com disfunção neurológica grave<sup>2</sup>.

Nos TCEs leves de baixo risco, os pacientes que apresentam GCS de 15 e são assintomáticos não têm indicação de realizar tomografia computadorizada (TC), podendo ser indicados apenas à realização de radiografia simples de crânio que, ao apresentar alterações, é indicativo de TC. Já os pacientes com GCS menor do que 15 é essencial a realização de um exame de imagem do crânio como a TC, a fim de se descartar lesões ou fazer diagnóstico considerando-se o fato de que parte dos pacientes com TCE no momento inicial da avaliação não apresentam manifestações clínicas evidentes de TCE<sup>2</sup>.

A TC é uma tecnologia de diagnóstico útil, particularmente em departamentos de acidentes e emergências. Um dos objetivos da tomografia de crânio é ser uma solução que fornece, por si só, diagnósticos precisos de males que afetem a região, dispensando outros testes ou procedimentos complementares. As indicações para a tomografia computadorizada podem ser diferentes com base nas principais medidas de desfecho<sup>8,9</sup>. É uma técnica amplamente disponível, rápida e fornece uma visão detalhada dos órgãos internos e estruturas, que foi utilizada para aplicações clínicas ainda no início da década de 1970. Ela torna possível examinar o encéfalo e, com maior clareza, os limites do sistema ventricular e as partes ósseas do crânio<sup>10</sup>.

Os critérios para indicação de TC no traumatismo de crânio leve de baixo risco são: GCS menor de 15, vômitos, amnésia, uso de álcool ou drogas ilícitas, idosos com mais de 60 anos, crianças pequenas e pacientes com coagulopatias, ou em uso sabido de anticoagulantes<sup>2</sup>.

Os pacientes com risco médio a alto de desenvolver lesão neurológica devem ser internados e mantidos em observação constante pela equipe multiprofissional e devem ser submetidos à TC de crânio<sup>2</sup>.

Todos os pacientes com TCE classificado como moderado precisam ser internados em unidade de

terapia intensiva (UTI) sob constante avaliação médica, necessitando de reavaliação dentro das primeiras 12h e nas 24h após o trauma. Recomenda-se realizar TC de controle após 12h da primeira TC e 24h após, a fim de descartar lesões cerebrais secundárias<sup>2</sup>.

Este trabalho tem por objetivo fazer uma revisão da literatura sobre o uso da TC de crânio seriada de rotina após TCE. Apesar de ser recomendada por alguns autores, é uma prática que está sendo questionada<sup>11,12</sup>. Como consequência, estudos<sup>13-17</sup> foram realizados com o objetivo de identificar se os pacientes com lesões na cabeça se beneficiavam com uma repetição da rotina de TC da cabeça.

## DISCUSSÃO

A TC da cabeça é o padrão atual para o diagnóstico de patologia intracraniana após trauma cranioencefálico contuso. É prática comum repetir a TC da cabeça para avaliar qualquer progressão da lesão<sup>13</sup>. No entanto, a opinião está dividida sobre o papel da tomografia computadorizada de repetição de rotina para orientar o tratamento clínico em pacientes<sup>14</sup>.

Segundo a literatura, a tomografia computadorizada de repetição em pessoas com hemorragia intracraniana e uma escala de coma de Glasgow de 13 a 15, sem progressão clínica de sintomas neurológicos, não afeta a necessidade de intervenção neurocirúrgica. O mesmo ocorre em pacientes com lesão cerebral significativa, ou seja, não contribui para o atendimento ao paciente<sup>15</sup>.

Em um estudo prospectivo de dois anos (2003 e 2004) de todos os pacientes com traumatismo contuso admitidos em um centro de trauma Nível I urbano que apresentavam TC cranioencefálica anormal, os resultados da TC inicial da cabeça e as indicações para repetição da TC da cabeça foram registrados. Após a admissão, 163 pacientes foram submetidos a um total de 241 repetidas tomografias. Dos exames de repetição obtidos, 102 exames (43%) ficaram inalterados, 54 exames (22%) foram melhores e 85 exames (35%) foram piores. A deterioração neurológica levou a 45 exames de repetição (19%) e 196 exames de repetição (81%) foram obtidos rotineiramente após a admissão sem alteração no estado neurológico. As 45 tomografias obtidas por alteração neurológica levaram

a intervenção médica ou cirúrgica, enquanto as varreduras obtidas levaram a uma intervenção em apenas dois pacientes (1%). Ambos os pacientes que foram submetidos a uma intervenção após uma varredura de rotina tiveram um escore GCS  $\leq 8$  na admissão e no momento da rotina de repetição da TC da cabeça. Nenhum paciente com traumatismo cranioencefálico leve ou moderado foi submetido a uma intervenção após uma repetição da rotina de TC da cabeça<sup>16</sup>.

Na pesquisa prospectiva de Brown et al.<sup>13</sup>, pacientes traumatizados com TC craniana anormal foram internados em um centro de trauma Nível I de janeiro de 2003 a setembro de 2003. Durante o período de nove meses, houve 128 pacientes admitidos, dos quais 100 compõem a população do estudo. Dos exames de TC de repetição, 81 (90%) foram realizados rotineiramente sem alteração neurológica. Os 9 restantes (10%) foram realizados devido alguma alteração neurológica. Apenas 3 pacientes tiveram seus cuidados alterados após a repetição da TC da cabeça<sup>13</sup>.

Um estudo prospectivo de coorte acompanhou todos os pacientes que compareceram a um centro de trauma Nível I urbano com hemorragia intracraniana e um escore GCS de 13 a 15, de fevereiro de 2010 a dezembro de 2010. Os indivíduos foram divididos em dois grupos: aqueles nos quais a tomografia foi realizada rotineiramente e aqueles em quem foi realizada seletivamente com base em alterações no exame clínico. Cento e quarenta e cinco pacientes preencheram os critérios de inclusão (ROTINA, n = 92; SELETIVA, n = 53). Dos pacientes Seletivos, seis (11%) necessitaram de uma nova TC de cabeça devido uma alteração neurológica. No grupo Rotina, 26 (28%) mostraram alguma progressão radiográfica após a TC de repetição. Nenhum paciente em qualquer grupo necessitou de intervenção médica ou neurocirúrgica com base na repetição da varredura<sup>17</sup>.

Entre março de 2007 a outubro de 2008 foi realizado um estudo com os pacientes admitidos com TCE no Royal Melbourne Hospital, um centro metropolitano de trauma Nível I. Após a TC inicial, qualquer TC de crânio subsequente foi avaliada e registrada como "cl clinicamente indicada" ou "rotina" e consequente tratamento clínico e cirúrgico. Cento e noventa pacientes foram submetidos a um total de 305 repetições cerebrais, dos quais 149 foram

cl clinicamente indicados, enquanto 156 foram obtidos como uma investigação “de rotina”, sem deterioração no estado neurológico dos pacientes. Dos exames repetidos, 71 foram melhorados, 169 permaneceram inalterados e 64 foram piores. Nenhum dos 156 pacientes que receberam uma TC “de rotina” exigiu uma mudança no manejo. As 149 TC realizadas por deterioração clínica resultaram em uma mudança no manejo em 28 pacientes (19%). Os pacientes que realizaram tomografias computadorizadas “indicadas” e subsequentemente necessitaram de uma mudança no manejo foram, em média, mais jovens e mais gravemente feridos na cabeça<sup>11</sup>.

## CONCLUSÃO

A tomografia computadorizada da cabeça é parte integrante do diagnóstico e tratamento do paciente com traumatismo cranioencefálico, mas a utilidade de TC de repetição, realizada apenas para acompanhamento de rotina no paciente com trauma cranioencefálico contuso, tem algumas ressalvas.

Pacientes com qualquer traumatismo craniano

(leve, moderado ou grave) devem ser submetidos à repetição da TC da cabeça após a deterioração neurológica, porque leva à intervenção em mais de um terço dos pacientes. TC de crânio de repetição em pacientes com um escore GCS  $\leq 8$  pode levar a uma intervenção sem alteração neurológica. No entanto, de acordo com os estudos, a maioria dos exames de TC de cabeça repetida é realizada rotineiramente sem alteração neurológica. Poucos pacientes com TCE têm seu manejo alterado após repetir a TC da cabeça, e esses pacientes apresentam deterioração neurológica antes da repetição da TC da cabeça. Pacientes tratados sem a rotina de TC de repetição têm desfechos neurológicos semelhantes e menor tempo de internação hospitalar quando comparados aos pacientes tratados com a rotina de TC de repetição.

Sendo assim, a prática da rotina de TC de crânio de repetição deve ser limitada a pacientes com GCS de oito ou menos (inexaminável) ou com deterioração neurológica. A TC inicial seguida do exame neurológico deve ser o padrão de tratamento.

---

## REFERÊNCIAS

- 1 Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010; 91(11):1637-40.
- 2 Gentile JKA, Himuro HS, Rojas SSO, Veiga VC, Amaya LEC, Carvalho JC. Condutas no paciente com trauma crânioencefálico. *Rev Bras Clin Med.* São Paulo. 2011; 9(1):74-82.
- 3 Faul M, Xu L, Eald MM, Coronado VG. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2010.
- 4 Koizumi MS, Lebrao ML, Mello-Jorge MHP, Primerano V. Morbimortalidade por traumatismo crânio-encefálico no município de São Paulo, 1997. *Arq Neuropsiquiatr.* 1997; 58(1):81-9.
- 5 Andrade AF, Manreza LA, Giudicissi Filho M, Miura FK. Normas de atendimento ao paciente com traumatismo cranioencefálico. *Temas Atuais Neurocir.* 1996; 2(1):1-22.
- 6 Venkatakrishna Rajajee MBBS. Management of acute severe traumatic brain injury. [Internet]. [citado em 22 mar. 2019]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-severe-traumatic-brain-injury>
- 7 Ministério da Saúde (BR). Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com traumatismo cranioencefálico. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2015.
- 8 Sharif-Alhoseini M, Khodadadi H, Chardoli M, Rahimi-Movaghar V. Indications for brain computed tomography scan after minor head injury. *J Emerg Trauma Shock.* 2011; 4(4):472-6.
- 9 Jame SZB, Reza Majdzadeh, Akbari Sari AA, Rashidian A, Arab M, Rahmani H. Indications and overuse of computed tomography in minor head trauma. *Iran Red Crescent Med J.* 2014; 16(5):e13067.
- 10 Amaro Júnior E, Yamashita H. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Rev Bras Psiquiatr.* 2001; 23(suppl. 1):2-3.
- 11 Connon FF, Namdarian B, Ee JL, Drummond KJ, Miller JA. Do routinely repeated computed tomography scans in traumatic brain injury influence management? A prospective observational study in a level 1 trauma center. *Ann Surg.* 2011; 254(6):1028-31.
- 12 Haider AA, Rhee P, Orouji T, Kulvatunyou N, Hassanzadeh T, Tang A, et al. A second look at the utility of serial routine repeat computed tomographic scans in patients with traumatic brain injury. *Am J Surg.* 2015; 210(6):1088-93.

- 13 Brown CV, Weng J, Oh D, Salim A, Kasotakis G, Demetriades D, et al. Does routine serial computed tomography of the head influence management of traumatic brain injury? A prospective evaluation. *J Trauma*. 2004; 57(5):939-43.
- 14 Aziz H, Rhee P, Pandit V, Ibrahim-Zada I, Wynne J, Zangbar B, et al. Mild and moderate pediatric traumatic brain injury: replace routine repeat head computed tomography with neurologic examination. *J Trauma Acute Care Surgery*. 2013; 75(4):550-4.
- 15 Kaups KL, Davis JW, Parks SN. Routinely repeated computed tomography after blunt head trauma: does it benefit patients? *J Trauma*. 2004; 56(3):475-80.
- 16 Brown C, Nada G, Salim A, Inaba K, Kasotakis G, Hadjizacharia P, et al. Indications for routine repeat head computed tomography (CT) stratified by severity of traumatic brain injury. *J Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2007; 62(6):1339-45.
- 17 Abdel Fattah KR, Eastman AL, Aldy KN, Wolf SE, Minei JP, Scott WW, et al. A prospective evaluation of the use of routine repeat cranial CT scans in patients with intracranial hemorrhage and GCS score of 13 to 15. *J Trauma Acute Care Surgery*. 2012; 73(3):685-8.

## PROTOCOLO DE TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA EM UM HOSPITAL-ESCOLA DO NOROESTE PAULISTA

### MULTIPLE SCLEROSIS TREATMENT PROTOCOL IN A NORTHWEST PAULIST HOSPITAL-SCHOOL

Eliana Meire Melhado\*, Ana Luisa Stefane Fonseca\*\*, Beatriz Brandão Vasco\*\*, Gabriel Francisco\*\*, Jessica Bidurin Picolo\*\*, Júlia Franco\*\*, Túlio Ruiz Eschiapati\*\*

#### RESUMO

A Esclerose Múltipla é uma doença neurológica crônica e progressiva que acomete, principalmente, jovens adultos com idade inferior a 40 anos. Os objetivos do estudo foram estabelecer uma revisão sobre a Esclerose Múltipla e seus protocolos e *guidelines* a fim de se redigir um protocolo local para ser implantado num hospital-escola do noroeste paulista. A análise dos protocolos e *guidelines*, assim como a história natural da doença e suas características epidemiológicas, foi realizada através de uma revisão de artigos científicos publicados entre 2000 e 2018, nas bases de dados *on-line* PubMed e BVS, comparando-os quanto à eficácia e elegibilidade. Cerca de 10-15% dos pacientes com Esclerose Múltipla apresentam a doença na forma progressiva primária e 80% do número restante desenvolvem, a partir da forma remite-recorrente, dentro de vinte anos, a Esclerose Múltipla progressiva secundária. O diagnóstico da Esclerose Múltipla é baseado no quadro clínico e evolutivo, segundo os Critérios de McDonald, com o suporte dos exames complementares. Após revisão das recomendações brasileiras, europeias e americanas, o protocolo definido para o hospital do noroeste paulista coloca que para síndrome clinicamente isolada (CIS), a terapia consiste em prevenir a conversão para Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR); contudo, as terapias de modificação de doença só devem ser utilizadas nos casos de CIS de alto risco e consistem em beta-interferons, cladribine, acetato de glatiramer e teriflunomida. Para EMRR, o foco é reduzir a recorrência da EM e o aparecimento de novas lesões, sendo importante a identificação dos casos de alto risco, ou seja, aqueles com alto risco de evolução para formas mais agressivas, antes da definição da Terapia Modificadora da Doença (TMD). Nos casos de baixo risco, utiliza-se beta-interferon 1a e 1b, acetato de glatirâmer, pegylato interferon beta-1a, dimetilfumarato ou teriflunomida. Já nos casos de alto risco ou com fatores de mau prognóstico, são recomendadas drogas com maior potência: alentuzumabe, natalizumabe, ocrelizumabe, cladribine, fingolimode. Para o tratamento das recidivas ou surtos, a recomendação inicial é metilprednisolona 1g/dia, com infusão por 30 a 60 minutos por 3 dias consecutivos. É necessário o diagnóstico correto e o tratamento racional do mal. No geral, destaca-se a necessidade de iniciar dimetilriptamina (DMT) precocemente no curso da Esclerose Múltipla, e alterá-los prontamente no caso de falha do tratamento para evitar mais recaídas e acúmulo de incapacidades. É imprescindível ter flexibilidade no manejo de DMT, para que ele possa ser adaptado às circunstâncias individuais (especialmente a atividade da doença), em vez de aderir a uma sequência rígida de linhas de tratamento. Reconhece-se que as recomendações são incapazes de cobrir todas as situações que ocorrem nesta doença, mas são necessários referenciais para o manejo da Esclerose Múltipla.

**Palavras-chave:** Esclerose múltipla. Protocolo. Tratamento.

#### ABSTRACT

Multiple sclerosis is a chronic and progressive neurological disease affecting mainly young adults under 40 years of age (10 to 59 years of age). The objectives of the study were to establish a review on Multiple Sclerosis disorder and to review the protocols and guidelines of Multiple Sclerosis in order to elaborate a local protocol to be implanted in a university hospital in the northwest of São Paulo state. The analysis of the protocols and guidelines, as well as the natural history of the disease and its epidemiological characteristics was carried out through a review of scientific articles published between 2000 and 2018, in the online PubMed and BVS databases, comparing them for efficacy and eligibility. About 10-15% of patients with Multiple sclerosis present the disease in the primary progressive form and 80% of the remaining number, develop secondary recurrent Multiple sclerosis from the remitting-form, within 20 years. The diagnosis of MS is based on the clinical and evolutionary picture according to the McDonald Criteria with the support of the complementary tests. After reviewing Brazilian, European and American recommendations, the protocol defined for the hospital in northwest of São Paulo state places for CIS, that the therapy consists of preventing conversion to relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS); however, disease-modifying therapies should only be used in cases of high-risk CIS and consist of beta-interferons, cladribine, glatiramer acetate and teriflunomide. For RRMS, the focus is to reduce the recurrence of Multiple sclerosis and the appearance of new lesions, being important the identification of the high risk cases, that is, those with high risk of evolution to more aggressive forms, before the definition of Disease Modifying Therapy (TMD). In low-risk cases, beta-interferon 1a and 1b, glatiramer acetate, pegylate interferon beta-1a, dimethylfumarate or teriflunomide are used. In cases of high risk or with factors of poor prognosis, drugs with higher potency are recommended: alentuzumab, natalizumab, ocrelizumab, cladribine, fingolimode. For the treatment of relapses or outbreaks, the initial recommendation is methylprednisolone 1g/day, with infusion for 30 to 60 minutes for 3 consecutive days. In general, the need to initiate dimethyltriptamina (DMT) early in the course of Multiple sclerosis, and to change them promptly in case of treatment failure to avoid more relapses and accumulation of disabilities, is highlighted. It is imperative to have flexibility in the management of DMT, so that it can be adapted to individual circumstances (especially disease activity), rather than adhering to a rigid sequence of treatment lines. It is recognized that the recommendations are unable to cover all the situations that occur in this disturbance, but reference points are necessary for the management of Multiple sclerosis.

**Keywords:** Multiple sclerosis. Protocol. Treatment.

\* Doutora em Ciências Médicas pela UNICAMP, área de Neurologia; docente nível I do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP, Brasil. Contato: neuroeliana@hotmail.com

\*\* Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.



## INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurológica crônica e progressiva que acomete principalmente jovens adultos com idade inferior a 40 anos (podendo ocorrer entre 10 e 59 anos)<sup>1</sup>. Consiste em uma doença autoimune que acomete o sistema nervoso central (SNC), mais especificamente a substância branca, causando desmielinização e inflamação<sup>2</sup>. A hipótese patogênica mais aceita é a de que a EM ocorra pela junção de uma determinada predisposição genética a um fator ambiental desconhecido que, ao se apresentarem num mesmo indivíduo, originariam uma disfunção do sistema imunológico, desenvolvendo uma ação autolesiva dirigida fundamentalmente contra a substância branca, com perda de oligodendrócitos e mielina, o que ocasiona um defeito na condução dos impulsos nervosos condicionando o aparecimento dos sintomas<sup>3</sup>. Além da perda da mielina, há evidência de que a doença provoque dano axonal, responsável pela persistência dos défices e conferindo-lhe um carácter também neurodegenerativo<sup>4</sup>. As áreas do sistema nervoso central atacadas pelo sistema imunológico do indivíduo tornam-se cicatrizadas dando origem ao nome da doença: áreas de endurecimento (esclerose) no cérebro e na medula espinhal<sup>5</sup>.

Há quatro formas de evolução clínica: para Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR), primariamente progressiva (EMPP), primariamente progressiva com surto (EMPP com surto) e secundariamente progressiva (EMSP). A forma mais comum é a EMRR (85% de todos os casos no início de sua apresentação); em 50% dos casos após dez anos do diagnóstico a forma EMSP é uma evolução da forma EMRR (em casos sem tratamento – história natural). As formas EMPP e EMPP com surto correspondem a 10%-15% de todos os casos<sup>6,7</sup>. O tratamento é preconizado apenas para as formas EMRR e EMSP, pois não há evidência de benefício para as demais<sup>8</sup>.

Assim, diante do acometimento predominante de faixas etárias jovens, ao curso progressivo e imprevisível e à ausência de cura conhecida, o impacto da doença em termos pessoais, familiares e socioeconômicos é considerável<sup>9</sup>. Entretanto, é importante acentuar que, mesmo sem ter cura, a EM é, desde há quase vinte anos, uma doença tratável com medicamentos específicos e genericamente designados imunomoduladores, os

quais alteram a sua história natural e têm como alvo diferentes fases do processo imunológico e inflamatório característicos da EM<sup>4</sup>. Enfim, a busca por melhores tratamentos certamente continuará crescendo em direção à maior eficácia a fim de obter um estado livre de doença.

## OBJETIVOS

Os objetivos do estudo foram estabelecer uma revisão sobre a EM e revisar os mais importantes protocolos e *guidelines* da doença no mundo, através da análise da eficácia e elegibilidade destes, a fim de se redigir um protocolo local para ser implantado num hospital-escola e ambulatorios da cidade de Catanduva, localizada no noroeste paulista.

## MÉTODO

A análise dos protocolos e *guidelines*, assim como a história natural da doença e suas características epidemiológicas, foi realizada através de uma revisão de artigos científicos publicados entre 2000 e 2018, nas bases de dados *on-line* PubMed e BVS, comparando-os quanto à eficácia e elegibilidade.

Os protocolos e *guidelines* comparados foram publicados em 2018 pela *American Academy of Neurology* (AAN), *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS), Portaria Conjunta nº 10, de 02 de abril de 2018 (Ministério da Saúde), e o *Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis*<sup>10</sup>. A revisão e escrita ocorreu entre os meses de março a novembro de 2018.

## RESULTADOS

### Epidemiologia

Existem poucos estudos que analisam a epidemiologia da EM. A maioria das análises da evolução da doença carece de algumas informações, como, por exemplo, relação entre idades dos pacientes, análise da etnia dos portadores de EM e também algumas regiões não apresentam notificação da doença para compor a estatística global. O que se verifica, então, é que os números apresentados podem subestimar o impacto da EM. Estima-se que o número de pessoas com EM vem

aumentando, ainda que não se possa afirmar se isso ocorre pela melhora no diagnóstico, pelo desenvolvimento de novas fontes de notificação ou por outros motivos<sup>11</sup>.

A prevalência de pessoas com EM é mais alta em países norte americanos e europeus e menor em regiões da África Subsaariana e na Ásia Oriental<sup>12</sup>. Acredita-se que a prevalência de EM se altere com a latitude, contudo a posição geográfica por si só não é fator preditivo de susceptibilidade da doença<sup>12</sup>.

Ainda não foi encontrada uma explicação para a diferença no acometimento da EM entre os gêneros feminino e masculino, porém, é possível observar que, em média, as mulheres são em maior número entre os portadores de EM.

Com relação às quatro apresentações da doença, é notável que cerca de 10-15% dos pacientes com EM apresentam a doença na forma progressiva primária (EM-PP) e 80% do número restante desenvolvem, dentro de vinte anos, a EM progressiva secundária (EM-SP)<sup>13</sup>.

### Quadro clínico

Até o momento presente, a EM não apresenta um biomarcador específico associado ao seu diagnóstico<sup>14</sup>. Na avaliação do doente com suspeita de EM é necessário procurar dados clínicos e paraclínicos a favor da doença,

excluindo outros tipos de patologias. Logo, o diagnóstico da doença é realizado por exclusão, a partir de critérios que estão sendo revistos há anos. Nomeiam-se tais critérios de McDonald<sup>15</sup>, os quais reforçam essa ideia de que o diagnóstico de EM deve excluir outros processos patológicos que possam explicar a desmielinização.

O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides. Algumas áreas podem ser mais acometidas e por isso os sinais e sintomas mais frequentes são: **sensitivos**, parestesias podem estar acompanhadas de hipoestesia superficial e profunda em um ou mais membros; **ópticos**, cujos principais distúrbios são diminuição da acuidade visual, diplopia e escotomas; **piramidais**, os quais englobam: fraqueza, espasticidade, sinais de liberação piramidal (hiperreflexia, sinal de Babinski, clônus uni ou bilateral); **medulares**; **de tronco encefálico** (comprometimento do equilíbrio e pares cranianos); **cerebelares** (comprometimento da coordenação); **acometimento esfinteriano**, apresenta-se como incontinência ou retenção urinária e fecal; e **disfunção sexual**<sup>16</sup>. Os sinais e sintomas podem ser divididos em iniciais, evolutivos e incomuns (Tabela 1)<sup>17</sup>.

**Tabela 1** - Sinais e sintomas da EM

Iniciais	Evolutivos	Incomuns
Fraqueza, monoparesia, paraparesia	Motores: monoparesia, hemiparesia e tetraparesia	paraparesia, Convulsões
Neurite óptica	Sensitivos	Rebaixamento do nível da consciência
Parestesias	Polaciúria, urgência, incontinência, retenção urinária e esvaziamento incompleto	neuralgia do trigêmio
Diplopia	Atrofia óptica, turvação visual, escotomas	Mimetismo de tumor cerebral
Vertigem	Diplopia	Surdez
Instabilidade de marcha	Sinal de Lhermitte	Narcolepsia
Dificuldades de equilíbrio estático	Incoordenação e perda do balanço	Movimentos anormais
Polaciúria, urgência e incontinência urinárias	Disfunção cognitiva	
	Disfunção sexual	
	Depressão	
	Fadiga	
	Espasticidade	
	Vertigem e osciloscopia	

Fonte: Lynch e Rose<sup>17</sup>.

Geralmente, os sintomas iniciais são revertidos mais rapidamente no início do que no decorrer da forma surto-remissão até que passa a não ocorrer mais uma remissão após o surto. Assim, mesmo que a doença costume se estender por décadas, a incapacitação aumenta com a evolução natural da EM. A estimativa de incapacidade na EM tem importância na diferenciação das formas clínicas da doença e no direcionamento de estudos com medicamentos.

### Escalas de incapacitação

A escala de incapacidade funcional de Kurtzke (DSS) e a escala de incapacidade funcional ampliada (EDSS) são os métodos de avaliação clínica mais utilizados na EM. A escala original tinha 11 graus (de 0 a 10) e cada grau foi dividido em 2, permitindo a formação da escala EDSS, com 20 graus e maior sensibilidade<sup>18</sup>.

### Critérios diagnósticos

O diagnóstico da EM é baseado no quadro clínico e evolutivo, segundo os Critérios de McDonald, com o suporte dos exames complementares. O exame de ressonância magnética (RM) do encéfalo tem alta sensibilidade para detectar lesões características, é amplamente disponível e fornece medidas objetivas da atividade da doença (Quadro 1).

**Quadro 1** - Critérios diagnósticos de EM<sup>19</sup>

<b>Critérios McDonald, revisões 2017</b>
A disseminação espacial pode ser demonstrada por uma ou mais lesões características de EM T2-hiperintensas em duas ou mais de quatro áreas do SNC*: <ul style="list-style-type: none"><li>• Periventricular</li><li>• Lesão cortical ou justacortical</li><li>• Infratentorial</li><li>• Lesão medular</li></ul>
A disseminação temporal pode ser demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"><li>• Nova(s) lesão(s) T2 e/ou gadolínio realçada na ressonância magnética de seguimento*, com referência a uma varredura de linha de base, independentemente do tempo da linha de base da ressonância magnética ou;</li><li>• Presença simultânea de lesões realçadas e não realçadas por gadolínio a qualquer momento.</li></ul>
Na esclerose múltipla progressiva primária:  Um ano de progressão da incapacidade independente de recaída clínica (pode ser determinado retrospectiva ou prospectivamente). Mais dois dos três critérios: <ul style="list-style-type: none"><li>• Evidência de disseminação espacial no cérebro com base em uma ou mais lesões T2 em pelo menos uma área característica da EM (periventricular, cortical ou justacortical ou infratentorial).</li><li>• Duas ou mais lesões hiperintensas em T2* na medula espinhal.</li><li>• Presença de líquido cefalorraquidiano (LCR) - bandas oligoclonais específicas.</li></ul>

\* não é necessária distinção entre a lesão sintomática e a assintomática

Alguns exames laboratoriais devem ser realizados para excluir outras doenças de apresentação semelhante à EM, como anti-HIV, VDRL e dosagem sérica de vitamina B12. O exame do líquido e o Potencial Evocado Visual serão exigidos apenas no sentido de afastar outras doenças quando houver dúvida do diagnóstico e do envolvimento do nervo óptico pela doença, respectivamente.

Como consequência do processo imunológico de inflamação local com desmielinização da EM, surgem alterações no líquido (LCR) características da doença: presença de bandas IgG oligoclonais e aumento do índice de IgG, indicando a síntese intratecal de imunoglobulinas<sup>20</sup>.

O exame do LCR tem sido utilizado como apoio ao diagnóstico de EM, conforme critério de Poser et al.<sup>21</sup>, por meio de estudo qualitativo e quantitativo da resposta imunológica intratecal. Ele também contribui para diferenciação da EM de outras doenças, como neurosífilis, infecção por HTLV I/II, Lyme, dentre outras<sup>21</sup>.

A avaliação qualitativa da resposta imune intratecal é realizada por meio de detecção de bandas oligoclonais - imunoglobulinas (geralmente IgG) definidas como duas ou mais bandas discretas na região gama, que estão ausentes ou em menor intensidade na eletroforese concomitante de proteínas séricas e estão relacionadas à síntese intratecal de anticorpos. Bandas oligoclonais de IgG são exclusivos do LCR e estão presentes em aproximadamente 95% dos pacientes com EM, sendo detectados por focalização isoeletrica. Embora não específicas da EM, essas bandas possuem elevada sensibilidade na doença – quase 95% - e a especificidade é superior a 86%<sup>22</sup>.

As proteínas totais estão elevadas no líquido em aproximadamente 40% dos portadores de EM e esta elevação demonstra a disfunção da barreira hematoencefálica<sup>2</sup>.

Além disso, foi demonstrada correlação entre o uso de corticosteróides e a menor frequência de síntese intratecal de IgG, avaliada pelo índice de IgG, independente da forma clínica, tempo de doença e estado clínico, além de redução da contagem de células com decréscimos de até 50% após o uso de metilprednisolona e ciclofosfamida e duração de até dois anos<sup>23</sup>. Em relação a imunossupressores do grupo da azatioprina, ciclofosfamida e imunomoduladores como interferon-beta, nenhum efeito foi demonstrado na IgG oligoclonal<sup>24</sup>.

## Recomendações de tratamento

A sumarização das recomendações de tratamentos dos protocolos é descrita abaixo. Foram estudadas as seguintes recomendações dos protocolos e diretrizes:

- Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas esclerose múltipla<sup>25</sup>.
- *Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis*<sup>10</sup>.
- *AAN Summary of Practice Guideline for Patients and their Families Starting Disease-modifying Therapies for Multiple Sclerosis*<sup>26</sup>.

O tratamento inicial deve ser feito com uma das opções entre o glatirâmer, betainterferonas (1a ou 1b) ou com teriflunomida.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento adequado para o atendimento especializado dá à Atenção Básica um caráter indispensável para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

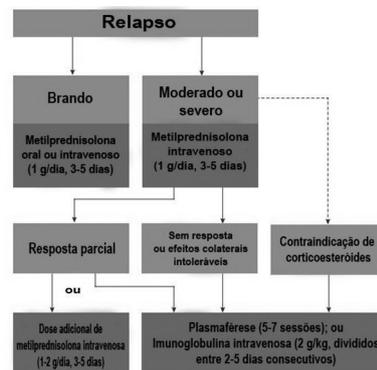
## Tratamento

### Tratamento agudo e manejo em surtos

A metilprednisolona é indicada para o tratamento de surto de EM durante 3-5 dias, devendo-se suspender nesse período o uso de outros medicamentos.

Surtos (Figura 1): devem ser tratados com metilprednisolona em pulsoterapia 1g IV por 3 a 5 dias com infusão por 30 a 60 minutos por 3 dias consecutivos, seguida de prenisona VO (por mais 4 a 8 semanas)<sup>25</sup>. Realizar terapia oral com albendazol 400 mg -1 comprimido ao dia por 3 dias, antes de iniciar a metilprednisolona. Durante o uso de metilprednisolona, administrar protetor gástrico (omeprazol IV ou ranitidina IV). Caso não haja recuperação satisfatória, repete-se a dose novamente por 3 a 5 dias. Pacientes com resposta falha aos corticosteroides são elegíveis para terapias com plasmaferese ou infusão endovenosa de imunoglobulina G (1g/kg/dia por 2 dias ou 0,4g/kg/dia por 5 dias). O uso de corticosteroides a longo prazo não é recomendado no tratamento de EM<sup>27</sup>, e não associar medicamentos devido à falta de evidências de benefício terapêutico<sup>28</sup>.

Figura 1 – Surtos da EM<sup>25</sup>



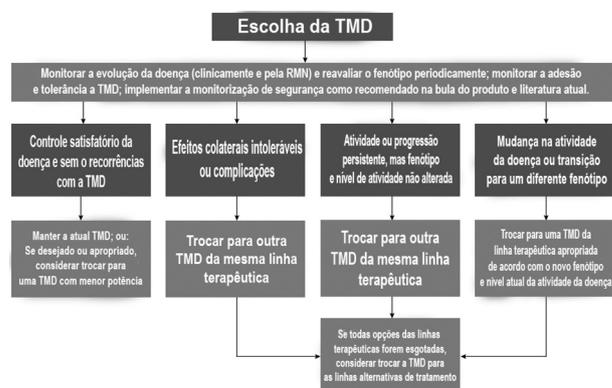
### Protocolo para o tratamento da esclerose múltipla dos hospitais do Centro Universitário Padre Albino e hospitais da cidade de Catanduva do noroeste paulista

Baseado no Consenso Brasileiro de especialistas do Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla e do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia, personaliza-se o tratamento de cada paciente por meio da elaboração de terapias modificadoras da doença (TMDs).

A escolha de uma TMD (ou a decisão de mantê-la ou mudá-la) depende de fatores dentre os quais incluem-se fenótipo, fatores prognósticos, status de atividade e de progressão da doença, comorbidades, tolerância, preferência do paciente, disponibilidade e custo. A Figura 2 mostra as recomendações do Consenso a respeito de quando usar ou manter uma TMD em diferentes contextos.

Há uma tendência atual em avaliar cada caso segundo suas características, sendo o protocolo uma forma de nos guiar, mas não engessar nossa conduta.

Figura 2 - Princípios gerais que orientam a gestão de TMD em EM



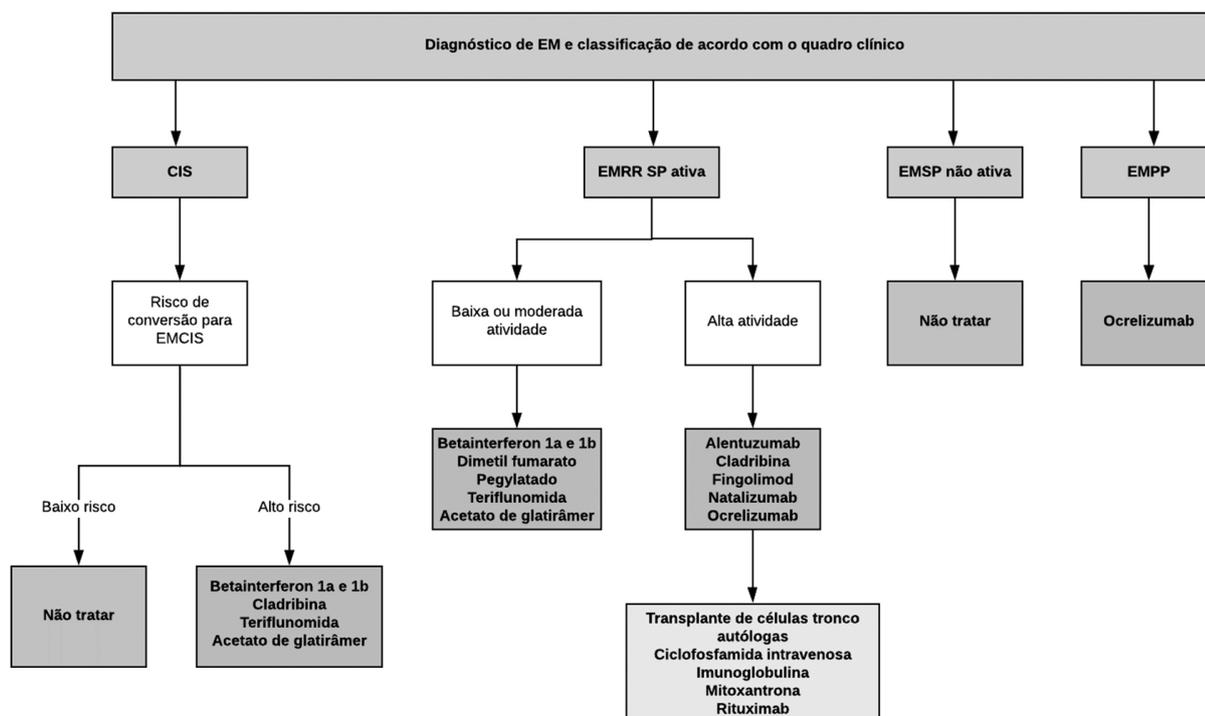
Síndrome clinicamente isolada (CIS): a terapia nesses casos consiste em prevenir a conversão para EMRR; contudo, as TMD só devem ser utilizadas nos casos de CIS de alto risco e consistem em beta-interferons, cladribine, acetato de glatirâmer e teriflunomide (ainda não há literatura de comparação entre as drogas) (Figura 3).

EMRR: o foco é reduzir a recorrência da EM e o aparecimento de novas lesões. É importante a identificação dos casos de alto risco, ou seja, aqueles com alto risco de evolução para formas mais agressivas, antes da definição da TMD. Nos casos de baixo risco, utiliza-se beta-interferon 1a e 1b, acetato de glatirâmer, pegylato interferon beta-1a, dimetilfumarato ou teriflunomida. Já nos casos de alto risco ou com fatores de mal prognóstico, são recomendadas drogas com maior potência: alentuzumabe, natalizumabe, ocrelizumabe, cladribine, fingolimode (Tabela 2). Essas

drogas podem estar associadas a infecções oportunistas ou doenças autoimunes secundárias. Há ainda um subgrupo de pacientes com EMRR que não respondem ao tratamento com as drogas de alto risco, aos quais a terapia consiste em ciclofosfamida, imunoglobulina endovenosa, mitoxantrone, rituximabe e transplante de células hematopoiéticas<sup>10</sup>.

A suplementação com vitamina D3 (colecalférol) em pacientes portadores de EM tem mostrados resultados promissores, contudo, sem resultados clínicos significativos na redução da atividade da doença. Recomenda-se, portanto, a análise do nível sérico de 25-OH vitamina D3 e a suplementação a níveis fisiológicos em caso de baixos níveis desse hormônio. A suplementação com níveis acima dos fisiológicos (acima de 100ng/ml) não é recomendada<sup>10</sup>.

**Figura 3** - Organização em fluxograma do protocolo



EM: Esclerose Múltipla. CIS: Síndrome Clínica isolada. EMRR: Esclerose Múltipla Remitente Recorrente. SP: Secundariamente progressiva. EMPP: Esclerose Primariamente Progressiva.

## Critérios de inclusão e exclusão

<b>Critérios de inclusão</b>
Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem:
- Diagnóstico de EM pelos Critérios de McDonald revisados e adaptados;
- EM-RR (remitente recorrente) ou EM-SP (forma secundariamente progressiva);
- Lesões desmielinizantes à RM;
- Diagnóstico diferencial com exclusão de outras causas.
<b>Critérios de exclusão</b>
Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem:
- EM-PP ou EM-PP com surto;
- Incapacidade de adesão ao tratamento e de monitorização dos efeitos adversos; ou
- Intolerância ou hipersensibilidade aos medicamentos.

## Estratégia terapêutica

<b>Primeira Linha (betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida)</b>
Betainterferona, glatirâmer e teriflunomida são os fármacos de primeira escolha terapêutica. Azatioprina - opção menos eficaz - pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa) <sup>25</sup> .
<b>Segunda Linha (betainterferona, glatirâmer, teriflunomida, fumarato de dimetila ou fingolimode)<sup>29-31</sup></b>
a) Em casos de intolerância, reações adversas ou falta de adesão a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento - trocar por qualquer outro medicamento entre os de primeira linha (betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida) ou por fumarato de dimetila <sup>10,25</sup> .
b) Em casos de falha terapêutica ou resposta sub-ótima a qualquer medicamento da primeira linha de tratamento, é permitida a troca por qualquer outro medicamento entre os de primeira linha (betainterferonas, glatirâmer ou teriflunomida) ou por fumarato de dimetila ou por fingolimode.
<b>Terceira Linha (fingolimode)<sup>32</sup></b>
Em casos de falha terapêutica após tratamento preconizado na segunda linha de tratamento, preconiza-se o uso do fingolimode, caso não tenha sido utilizado em segunda linha.
<b>Quarta Linha (natalizumabe, alentuzumabe, ocrelizumabe e cladribina)<sup>33</sup></b>
Em casos de falha terapêutica ao tratamento da terceira linha ou contraindicação ao fingolimode após falha terapêutica ao tratamento preconizado, indica-se o natalizumabe.
Cladribina – Ainda não disponível no Brasil, mas em vias de aprovação. Aprovada para EM RR de alta atividade e CIS com alto risco de conversão para EM.
Alentuzumab – 4° linha de tratamento. Dividida em 2 ciclos – no 1° ano o paciente recebe a medicação por 5 dias intravenosa juntamente com todo um preparo de eventos adversos e treinamento do pessoal no local da aplicação. E no 2° ano mais 3 dias intravenoso.
Ocrelizumabe – Aprovado no Brasil, ciclos intravenosos a cada 6 meses indicado para a forma remitente-recorrente e primariamente progressiva.
<b>Outros tratamentos.<sup>34,35</sup></b>
Nos casos de falha terapêutica e após todas as possibilidades de migração entre drogas terem se esgotado, podem ser considerados: Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas, mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina. São consideradas terapias <i>off-label</i> : daclizumab, rituximab, medicamentos que ainda não são aprovados no Brasil para o tratamento da EM.

**Tabela 2** - Medicamento, formas de apresentação e via de administração de drogas para EM<sup>10,25</sup>

Medicamento	Forma de apresentação	Via de administração
Glatirâmer	Frasco-ampola ou seringa preenchida de 20mg	Via subcutânea, 1 vez ao dia
Betainterferonas (1a ou 1b)	Seringa preenchida de betainterferona 1a - 6.000.000 UI (22 mcg)	Via subcutânea, 3 vezes por semana
	Seringa preenchida de betainterferona 1a - 12.000.000 UI (44 mcg)	Via subcutânea, 3 vezes por semana
	Frasco-ampola ou seringa preenchida de betainterferona 1a - 6.000.000 UI (30 mcg)	Via intramuscular, 1 vez por semana
	Frasco-ampola de betainterferona 1b - 9.600.000 UI (300mcg)	Via subcutânea, de 48 em 48 horas
Teriflunomida	Comprimidos de 14mg	Via oral, 1 vez ao dia
Azatioprina	Comprimidos de 50mg	Via oral, 1 vez ao dia
Metilprednisolona	Frasco-ampola de 500mg	Via intravenosa durante 3-5 dias
Fumarato de dimetila	Comprimidos de 120 mg e 240 mg	Via oral, duas vezes por dia; após 7 dias, a dose deve ser aumentada para 240 mg, duas vezes ao dia
Fingolimodes	Cápsulas de 0,5 mg	Via oral, uma vez ao dia
Natalizumabe	Frasco-ampola de 300mg	Via intravenosa, 1 vez ao mês
Alemtuzumab	Frasco-ampola de 12mg	Via intravenosa, em dois ciclos. Primeiro ciclo de tratamento: 12 mg/dia durante 5 dias consecutivos (dose total de 60 mg). Segundo ciclo de tratamento: 12 mg/dia durante 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg) administrados 12 meses após o primeiro ciclo de tratamento.
Ocrelizumab	Frasco-ampola de 300mg	Via intravenosa. Dose inicial: 600 mg administrada em duas perfusões intravenosas separadas; uma primeira perfusão de 300 mg, seguida de uma segunda perfusão de 300 mg, 2 semanas. Doses subsequentes: administradas numa única perfusão intravenosa de 600 mg a cada 6 meses.
Cladribina	Comprimidos de 10mg	Via oral, cada ciclo consiste em 2 semanas de tratamento, uma no início do primeiro mês e outra no início do segundo mês do respetivo ano de tratamento. Cada semana de tratamento consiste em 4 ou 5 dias nos quais o doente recebe 10 mg ou 20 mg (um ou dois comprimidos) como dose única diária, em função do peso corporal.

### Benefícios esperados

- Melhora clínica e melhora sintomática.
- Diminuição da frequência e gravidade das recorrências e agudizações.
- Redução do número e custo de internações hospitalares<sup>10</sup>.

### Tratamento sintomático e reabilitação

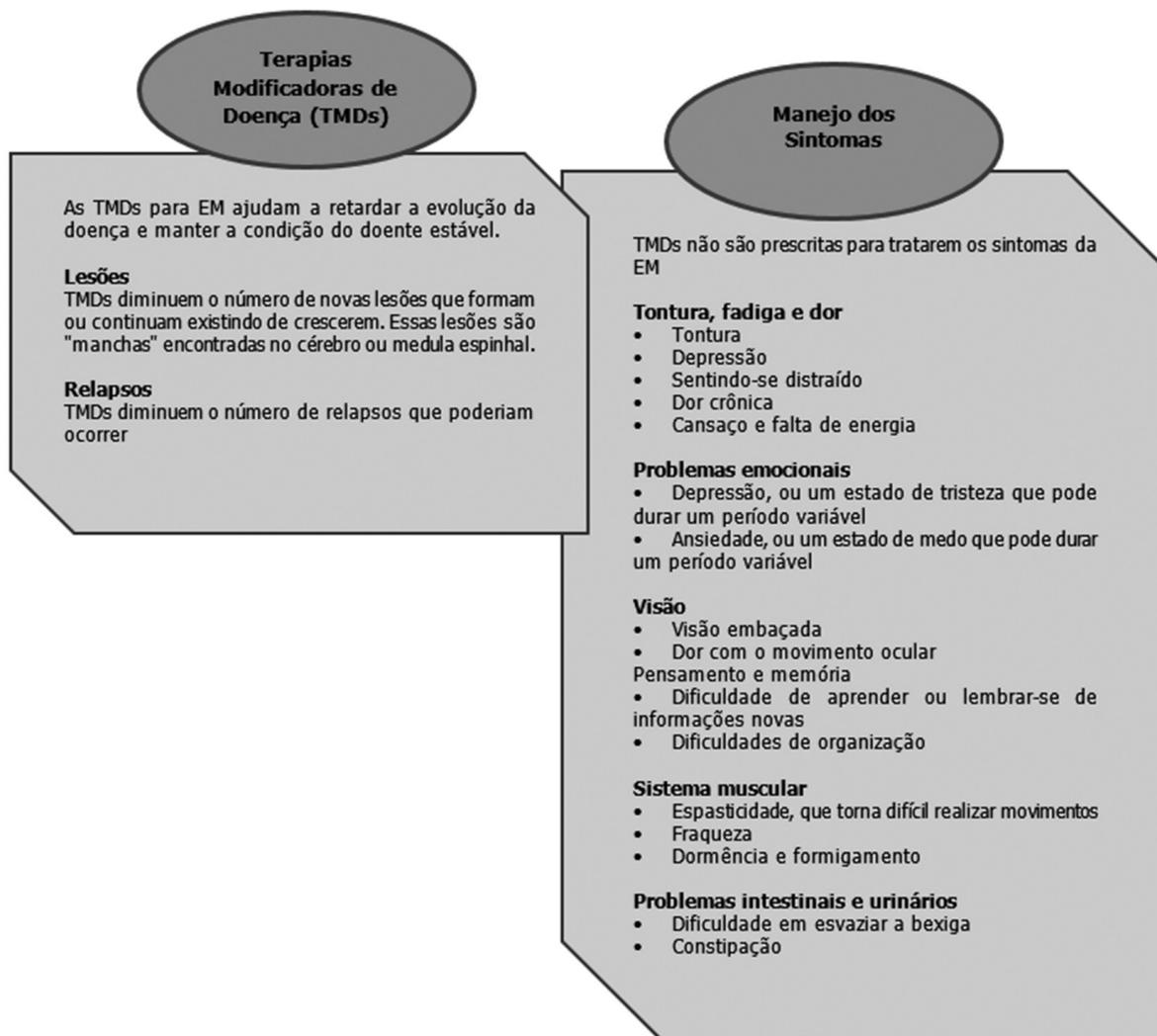
Destaca-se a necessidade de considerar o tratamento sintomático e reabilitação aos pacientes com alguma incapacidade ou sintomas de outras naturezas, sempre que possível de acordo com as recomendações da Academia Brasileira de Neurologia.

Os sintomas e a incapacidade no contexto da EM, como a disfunção neurogênica da bexiga e do intestino, condições neuropsicológicas, distúrbios do sono, dor neuropática e espasticidade, são geralmente administrados semelhantemente a outras condições neurológicas, incluindo medidas não medicamentosas como fisioterapia, psicoterapia, acupuntura, exercício físico, cateterismo intermitente e outras técnicas.

É importante ressaltar que algumas drogas sintomáticas específicas para EM estão disponíveis, como o tetrahydrocannabinol + canabidiol para espasticidade refratária e a fampridina para disfunção da marcha.

Vale ressaltar o que orienta o Consenso americano (Figura 4)<sup>26</sup>.

**Figura 4** – Orientações do Consenso Americano Tratamento da EM



## CONCLUSÕES

A EM causa grande incapacitação, sequelas e morbidades sendo necessários o diagnóstico correto e o tratamento racional do mal.

No geral, destaca-se a necessidade de iniciar DMTs precocemente no curso da EM, sempre em conformidade com o fenótipo clínico, e alterá-los prontamente no caso de falha do tratamento para evitar mais recaídas e acúmulo de incapacidades.

É imprescindível ter flexibilidade no manejo

de DMTs, para que eles possam ser adaptados às circunstâncias individuais (especialmente a atividade da doença), em vez de aderir a uma sequência rígida de linhas de tratamento.

Reconhece-se que as recomendações são incapazes de cobrir todas as situações que os neurologistas podem enfrentar no manejo da EM. Revisões periódicas são necessárias, à medida que a compreensão da doença e novos medicamentos se tornam mais rapidamente disponíveis.

## REFERÊNCIAS

- 1 Matthews WB. Clinical aspects. In: Compston DAS, editors. *McAlpine's multiple sclerosis*. London: Churchill Livingstone; 1998. 6-55.
- 2 Ministério da Saúde (BR). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas esclerose múltipla. Portaria nº 493. [Internet] [citado em 23 set. 2010]. Disponível em: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/PDF/2014/fevereiro/07/pcdt-esclerose-multipla-2013.pdf>
- 3 Tsareva EY, Favorova OO, Boyko NA, Kulakova OG. Genetic markers for personalized therapy of polygenic diseases: pharmacogenetics of multiple sclerosis. *Mol Biol*. 2019; 53(4):513-34. <https://doi.org/10.1134/S0026893319040149>
- 4 Abreu P, Mendonça MT, Guimarães J, Sá M. A esclerose múltipla: epidemiologia, etiopatogenia, fisiopatologia e diagnóstico diferencial. [Internet]. [citado em 11 mar. 2019]. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/264973301\\_Esclerose\\_Multipla\\_epidemiologia\\_etiopatogenia\\_fisiopatologia\\_e\\_diagnostico\\_diferencial](https://www.researchgate.net/publication/264973301_Esclerose_Multipla_epidemiologia_etiopatogenia_fisiopatologia_e_diagnostico_diferencial).
- 5 Mead J, Mayes A, Grant R. Multiple sclerosis: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and second care. Royal College of Physicians. [Internet]. [citado em 11 mar. 2019]. Disponível em: [https://books.google.com.br/books?id=XI3dv3jTlksC&printsec=frontcover&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.br/books?id=XI3dv3jTlksC&printsec=frontcover&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false)
- 6 Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000; 343(13):938-52.
- 7 Chaves LMF, Finkelsztejn, Stefani MA. Rotinas em neurologia e neurocirurgia. Porto Alegre: Artmed; 2008.
- 8 Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, Petrucco L, E C. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009.
- 9 Costa D, Sá MJ, Calheiros JM. The effect of social support on the quality of life of patients with MS. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012; 70(2):108-13.
- 10 Marques VD, Passos GRD, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018; 76(8):539-54.
- 11 Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014; 83(11):1022-4.
- 12 Evans C, Beland SG, Kulaga S, Wolfson C, Kingwell E, Marriott J, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the americas: a systematic review. *Neuroepidemiology*. 2013; 40(3):195-210.
- 13 Setting new standards in multiple sclerosis care and research. Editorial. *Lancet Neurol*. 2012; 11(10):835.
- 14 Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008; 14(9):1157-74.
- 15 Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69(2):292-302.
- 16 Oliveira EML, Souza NA. Esclerose múltipla. *Rev Neurociências*. 1998; 6(3):114-8.
- 17 Lynch SG, Rose JW. Multiple sclerosis. *Disease-a-Month.*, 1996; 42(1):
- 18 Kurtzke JF. On the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 1961; 11(8):686-94.
- 19 Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17(2):162-73.
- 20 Reiber H, Ungefehr S, Jacobi C. The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1998; 4:11-117.
- 21 Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983; 13(3):227-31.
- 22 Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*. 2005; 62(6):865-70.
- 23 Lamers KJB, Frequin STFM, Hommes OR. Effects of immunotherapeutic strategies on cerebrospinal fluid parameters in multiple sclerosis. In: Thompson EJ, Trojano M, Livrea P. *Cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis*. Milano: Springer-Verlag; 1996. p. 113-22.
- 24 Barnes D, Munro PM, Youl BD, Prineas JW, McDonald WI. The longstanding MS lesion: a quantitative MRI and electron microscopic study. *Brain*. 1991; 114:1271-80.
- 25 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde (BR). Portaria conjunta nº 10, de 02 de abril de 2018 Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas esclerose múltipla. *Diário Oficial União*. 09 abr 2018; Seção 1:27.
- 26 Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology*. 2018; 90(17):777-88.
- 27 Edan G, Comi G, Le Page E, Leray E, Rocca MA, Filippi M, et al. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82(12):1344-50.
- 28 Bosca I, Pascual AM, Casanova B, Coret F, Sanz MA. Four new cases of therapy-related acute promyelocytic leukemia after mitoxantrone. *Neurology*. 2008; 71(6):457-8.
- 29 Linker RA, Haghikia A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016; 7(4):198-207.
- 30 Bompreszi R. Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an overview. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015; 8(1):20-30.
- 31 Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Tecfidera™ fumarato de dimetila. 2016. Modelo de Bula - Anvisa. [Internet]. [citado em 26 jan. 2019]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12393452016&pldAnexo=3094437](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12393452016&pldAnexo=3094437)
- 32 Chun J, Hartung H-P. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010; 33(2):91-101.
- 33 Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting

- multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet]. 2015 [citado em 18 dez. 2018]. Disponível em: [https://www.cochrane.org/CD011381/MS\\_immunomodulators-and-immunosuppressants-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-network-meta-analysis](https://www.cochrane.org/CD011381/MS_immunomodulators-and-immunosuppressants-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-network-meta-analysis)
- 34 Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2016 [citado em 18 dez. 2018]; 9:23-30. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27645339>
- 35 Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Fox RJ, Zhang A, Marantz JL. Sustained effect of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 6-year interim results from an extension of the define and confirm studies. *Neurol Ther* [Internet]. 2016 [citado em 18 dez 2018]; 5(1):45-57. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26932146>

## NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A **Ciência, Pesquisa e Consciência** do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino de Catanduva, com periodicidade anual, tem por objetivo proporcionar à comunidade científica a publicação de artigos relacionados à área da saúde. Objetiva também publicar suplementos sob a forma de coleções de artigos que abordem tópicos ou temas relacionados à saúde. O artigo deve ser inédito, isto é, não publicado em outros meios de comunicação. As normas de um periódico estabelecem os princípios éticos na condução e no relatório da pesquisa e fornecem recomendações com relação aos elementos específicos da edição e da escrita. Visa melhorar a qualidade e a clareza dos textos dos artigos submetidos à revista, além de facilitar a edição. Os Editores recomendam que os critérios para autoria sejam contribuições substanciais à concepção e ao desenho, ou à coleta, análise e à interpretação de dados; redação do artigo ou revisão crítica visando manter a qualidade do conteúdo intelectual; e aprovação final da versão a publicar.

### CATEGORIAS DE ARTIGOS DA REVISTA

**ARTIGOS ORIGINAIS:** trabalho de pesquisa com resultados inéditos que agreguem valores à área da saúde. Sua estrutura deve conter: resumo, descritores (palavras-chave), introdução, objetivos, material e métodos, resultados, discussão, conclusões e referências. Sua extensão limita-se a 15 páginas. O artigo original não deve ter sido divulgado em nenhuma outra forma de publicação ou em revista nacional.

**ARTIGOS DE REVISÃO:** avaliação crítica e abrangente sobre assuntos específicos e de interesse da área médica, já cientificamente publicados. Os artigos deverão conter até 15 páginas. Recomenda-se que o número de referências bibliográficas seja de, no mínimo, 30.

**ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO OU DIVULGAÇÃO:** trabalhos descritivos e interpretativos sobre novas técnicas ou procedimentos globais e atuais em que se encontram determinados assuntos investigativos. Os artigos deverão conter até 10 páginas.

**ESPAÇO ACADÊMICO:** destinado à divulgação de estudos desenvolvidos durante a graduação, em

obediência às mesmas normas exigidas para os artigos originais. O nome do orientador deverá ser indicado em nota de rodapé e deverão conter, no máximo, 10 páginas.

**RELATO DE CASO:** descrição de casos envolvendo pacientes, ou situações singulares, doenças raras ou nunca descritas, assim como formas inovadoras de diagnóstico ou tratamento. O texto em questão aborda os aspectos relevantes que devem ser comparados com os disponíveis na literatura. Deverá ser enviada cópia do Parecer do CEP.

**RESENHAS E REVISÕES BIBLIOGRÁFICAS:** análise crítica da literatura científica, publicada recentemente. Os artigos deverão conter até 3 páginas.

**Os artigos devem ser encaminhados ao editor-chefe da revista, especificando a sua categoria.**

**DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE E TRANSFERÊNCIA DE DIREITOS AUTORAIS:** Eu (nós), abaixo

assinado(s) transfiro(erimos) todos os direitos autorais do artigo intitulado (título) à **Ciência, Pesquisa e Consciência** Revista de Medicina Declaro(amos) ainda que o trabalho é original e que não está sendo considerado para publicação em outra revista, quer seja no formato impresso ou eletrônico. Data e Assinatura(s).

Cada artigo deverá indicar o nome do autor responsável pela correspondência junto à Revista e seu respectivo endereço, incluindo telefone e e-mail, e a este autor será enviado um exemplar da revista.

**ASPECTOS ÉTICOS:** todas as pesquisas envolvendo estudos com seres humanos deverão estar de acordo com a Resolução CNS-196/96, devendo constar o consentimento por escrito do sujeito e a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Caso a pesquisa não envolva humanos, especificar no ofício encaminhado. Deverá ser enviada cópia do Parecer do CEP. Quando relatam experimentos com animais, os autores devem mencionar se foram seguidas as diretrizes institucionais e nacionais para os cuidados e a utilização dos animais de laboratório.

**ENVIO DE ORIGINAL:** ao Editor-Chefe responsável pela **Ciência, Pesquisa e Consciência** Revista de Medicina O artigo deve ser enviado pelo endereço eletrônico (e-mail: edupa@unifipa.com.br) digitado no programa Microsoft Office Word da

versão 2007 ou 2010. Recomenda-se que os autores retenham uma cópia do artigo. Após o recebimento do material será enviado e-mail de confirmação ao autor responsável.

**SELEÇÃO DOS ARTIGOS:** inicialmente, todo artigo submetido à Revista será apreciado pelo Conselho Científico nos seus aspectos gerais, normativos e sua qualidade científica. Ao ser aprovado, o artigo será encaminhado para avaliação de dois revisores do Conselho Científico com reconhecida competência no assunto abordado. Caso os pareceres sejam divergentes o artigo será encaminhado a um terceiro conselheiro para desempate (o Conselho Editorial pode, a seu critério, emitir o terceiro parecer). Os artigos aceitos ou sob restrições poderão ser devolvidos aos autores para correções ou adequação à normalização segundo as normas da Revista. Artigos não aceitos serão devolvidos aos autores, com o parecer do Conselho Editorial, sendo omitidos os nomes dos revisores. Aos artigos serão preservados a confidencialidade e sigilo, assim como, respeitados os princípios éticos.

#### PREPARAÇÃO DO ARTIGO

**Formatação do Artigo:** a formatação deverá obedecer às seguintes características: impressão e configuração em folha A4 (210 X 297 mm) com margem esquerda e superior de 3 cm e margem direita e inferior de 2 cm. Digitados em fonte Times New Roman tamanho 12, espaço 1,5 entrelinhas, com todas as páginas numeradas no canto superior direito. Devem ser redigidos em português. Se for necessário incluir depoimentos dos sujeitos, estes deverão ser em itálico, em letra tamanho 10, na sequência do texto. Citação *ipsis litteris* usar aspas na sequência do texto.

**Autoria, Título e Subtítulo do Artigo:** apresentar o título do trabalho (também em inglês) conciso e informativo, contendo o nome dos autores (no máximo 6). No rodapé, deverá constar a ordem em que devem aparecer os autores na publicação, a maior titulação acadêmica obtida, filiação institucional, onde o trabalho foi realizado (se foi subvencionado, indicar o tipo de auxílio e nome da agência financiadora) e o endereço eletrônico.

**Resumo:** deverá ser apresentado em português e inglês (Abstract). Deve vir após a folha de rosto, limitar-se ao máximo de 250 palavras e conter: objetivo do estudo, procedimentos básicos (seleção dos sujeitos, métodos

de observação e análise, principais resultados e as conclusões). Redigir em parágrafo único, espaço simples, fonte 10, sem recuo de parágrafo.

**Palavras-chave:** devem aparecer abaixo do resumo, fonte tamanho 10, conter no mínimo 3 e, no máximo, 6 termos que identifiquem o tema, limitando-se aos descritores recomendados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e apresentados pela BIREME na forma trilingue, disponível à página URL: <http://decs.bvs.br>. Apresentá-los em letra inicial maiúscula, separados por ponto. Ex: Palavras-chave: Genética. Coração fetal. Pesquisa fetal.

**Tabelas:** as tabelas (fonte 10), devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que forem citadas no texto, com a inicial do título em letra maiúscula e sem grifo, evitando-se traços internos horizontais ou verticais. Notas explicativas deverão ser colocadas no rodapé das tabelas. Seguir Normas de Apresentação Tabular do IBGE. Há uma diferença entre Quadro e Tabela. Nos quadros colocam-se as grades laterais e são usados para dados e informações de caráter qualitativo. Nas tabelas não se utilizam as grades laterais e são usadas para dados quantitativos.

**Ilustrações:** deverão usar as palavras designadas (fotografias, quadros, desenhos, gráficos etc) e devem ser limitadas ao mínimo, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que forem citadas no texto, e inseridas o mais próximo da citação. As legendas devem ser claras, concisas e localizadas abaixo das ilustrações. Figuras que representem os mesmos dados que as tabelas não serão aceitas. Para utilização de ilustrações extraídas de outros estudos, já publicados, os autores devem solicitar a permissão, por escrito, para reprodução das mesmas. As autorizações devem ser enviadas junto ao material por ocasião da submissão. Figuras coloridas não serão publicadas.

As ilustrações, além de inseridas no texto, deverão ser enviadas juntamente com os artigos em uma pasta denominada figuras, no formato BMP ou TIF com resolução mínima de 300 DPI. A revista não se responsabilizará por eventual extravio durante o envio do material.

**Abreviações/Nomenclatura:** o uso de abreviações deve ser mínimo e utilizadas segundo a padronização da literatura. Indicar o termo por extenso, seguido da

abreviatura entre parênteses, na primeira vez que aparecer no texto. Quando necessário, citar apenas a denominação química ou a designação científica do produto.

**Citações no Texto:** devem ser numeradas com algarismos arábicos sobrescritos, de acordo com a ordem de aparecimento no texto. Quando o autor é novamente citado manter o identificador inicial. No caso de citação no final da frase, esta deverá vir antes do ponto final e no decorrer do texto, antes da vírgula. Exemplo 1: citações com numeração sequencial "...de acordo com vários estudos<sup>1-9</sup>". – Exemplo 2: citações com números intercalados "...de acordo com vários estudos<sup>1,3,7-10,12</sup>". Excepcionalmente pode ser empregado o nome do autor da referência como, por exemplo, no início de frases, destacando sua importância.

**Agradecimentos:** deverão, quando necessário, ocupar um parágrafo separado antes das referências.

**Referências:** as referências devem estar numeradas consecutivamente na ordem que aparecem no texto pela primeira vez e de acordo com o "Estilo Vancouver" Requisitos Uniformes do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE). Disponível em: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) ou também disponível em: <http://www.bu.ufsc.br/bccsm/vancouver.html> traduzido e adaptado por Maria Gorete M. Savi e Eliane Aparecida Neto.

## EXEMPLOS DE REFERÊNCIAS

Devem ser citados até seis autores, acima deste número, citam-se apenas os seis primeiros autores seguidos de et al.

### Livro

Baird SB, Mccorkle R, Grant M. Cancer nursing: a comprehensive textbook. Philadelphia: WB. Saunders; 1991.

### Capítulo de livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p.465-78.

### Artigo de periódico com mais de 6 autores

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. Br J Cancer. 1996; 73:1006-12.

### Artigo de periódico

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002 Jul 25;347(4):284-7.

### Artigo de periódico em formato eletrônico

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [periódico na Internet]. 2002 Jun [acesso em 2002 Aug 12];102(6):[aproximadamente 3 p.]. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

### Trabalho apresentado em congresso

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editores. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

### Documentos jurídicos

Brasil. Lei No 7.498, de 25 de junho de 1986. Dispõe sobre a regulamentação do exercício da enfermagem e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 26 jun 1986. Seção 1, p.1.

### Tese/Dissertação

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertação]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

### Material eletrônico

Foley KM, Gelband H, editores. Improving palliative care for cancer [monografia na Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [acesso em 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>

## ENDEREÇO PARA ENCAMINHAMENTO DE ARTIGOS

AO EDITOR CHEFE



Atendimento do Centro Universitário Padre Albino - UNIFIPA  
Rua dos Estudantes, 225 - Parque Iracema  
Catanduva - SP  
CEP 15809-144  
Contato: e-mail: [edupa@unifipa.com.br](mailto:edupa@unifipa.com.br)

Fone: (17) 3311-3328





**Ramon Nobalbos**  
Gráfica e Editora

Tel.: (17) 3522-4453

E-mail: [atendimento@nobalbos.com.br](mailto:atendimento@nobalbos.com.br)

Rua 7 de Setembro, 342 - Higienópolis - CATANDUVA - SP