

§ Ciência, Pesquisa e Consciência

§ Revista de Medicina

ISSN 1984-6177

Volume 1 Número 1 p. 01-78 janeiro/dezembro 2009

Publicação com periodicidade anual, editada pelo Curso de Medicina das Faculdades Integradas 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 Curadores

Presidente: **Antonio Hércules**

Diretoria Administrativa

Presidente: **Geraldo Paiva de Oliveira**

FACULDADES INTEGRADAS PADRE ALBINO

Diretor Geral: **Nelson Jimenes**

Núcleo Gestor de Educação: **Antonio Carlos de Araújo**

Coordenadora Pedagógica: **Dulce Maria Silva Vendruscolo**

CURSO DE MEDICINA

Coordenador: **José Alves de Freitas**

EDITOR CHEFE

Maria Luiza Nunes Mamede Rosa

CONSELHO EDITORIAL

Adriana Paula Sanchez Schiaveto

Alfeu Cornélio Accorsi Neto

Ayder Anselmo Gomes Vivi

Carlos Elysio Castro Correa

Celina Santaella Rosa

Emílio Herrera Júnior

Ivan Humberto Sanches

Jorge Luis dos Santos Valiatti

José Alves de Freitas

Luciana Bernardo Miotto

Luiz Lázaro Ayusso

Manzêlio Cavazzana Junior

Marino Cattalini

Nilce Barril

Raul José de Andrade Vianna Júnior

Ricardo Santaella Rosa

Terezinha Soares Biscegli

BIBLIOTECÁRIA E ASSESSORA TÉCNICA

Marisa Centurion Stuchi

CONSELHO CIENTÍFICO

André Lopes Carvalho – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

Antonio Carlos Leitão de Campos Castro – Casa de Saúde Campinas. Faculdade de Ciências Médicas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Disciplina de Nefrologia

Antonio Carlos Lerario – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP

Carlos Renato Tirapelli - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto – EERP-USP

Cláudia Maria Padovan - Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto – FFCLRP-USP

Cláudio Elias Kater – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

Cristina Antoniali Silva – Faculdade de Odontologia, Campus de Araçatuba, Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho – UNESP

Grazielle Edilaine Crippa - Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – FORP-USP

João Tadeu Ribeiro-Paes - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Ciências e Letras de Assis, Departamento de Ciências Biológicas - UNESP

José Fernando de Castro Figueiredo – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Marcela Bermúdez Echeverry – Universidad de Murcia, Murcia - Espanha

Rômulo Leite - Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP

NÚCLEO DE EDITORAÇÃO DE REVISTAS

Componentes do Núcleo:

Prof. Dr. Marino Cattalini (Coordenador)

Prof^a. Dr^a. Luciana Bernardo Miotto

Prof^a. Dr^a. Virtude Maria Soler

Marisa Centurion Stuchi - Bibliotecária e Assessora Técnica

Antonio Marcio Paschoal – Técnico em Informática



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

Annual.
ISSN 1984-6177

1. Medicina - periódico. I. Faculdades Integradas Padre Albino. Curso de Medicina.

CDD610

- 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
- Capa: Ato Comunicação
- Impressão deste periódico: Ramon Nabalbos Gráfica e Editora Ltda.
- Início de circulação: janeiro de 2009 / *Circulation start: January 2009*
- Data de impressão: junho de 2009 / *Printing date: June 2009*



05 EDITORIAL

José Alves de Freitas

ARTIGOS ORIGINAIS

07 ESTRESSE AFETIVO APLICADO DURANTE O PERÍODO DE DESENVOLVIMENTO CEREBRAL INDUZ REDUÇÃO NA MEDIAÇÃO GLUTAMATÉRGICA NO HIPOCAMPO

AFFECTIVE STRESS DURING THE BRAIN DEVELOPMENT INDUCES A DECREASE IN GLUTAMATERGIC TRANSMISSION IN THE HIPPOCAMPUS

Rodrigo Serpa Sestito, Lucas Botossi Trindade, Lucila Nassif Kerbauy, Rodrigo Guimarães de Souza, Melina Mizusaki Iyomasa, Maria Luiza Nunes Mamede Rosa

14 EFEITOS DA INTERVENÇÃO EDUCACIONAL NO QUADRO BIOQUÍMICO E CARDIOVASCULAR DE PORTADORES DE SÍNDROME METABÓLICA

EFFECTS OF EDUCATIONAL INTERVENTION ON BIOCHEMICAL AND CARDIOVASCULAR PATTERNS OF PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Marino Cattalini, Celso Henrique Bucalon, Claudia Alten Carpi, Carla César Cury, João Alarcon Junior, Otavio de Freitas Morato, Juliana Cavalieri Tibúrcio, Alexandre Teso

23 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE CRIANÇAS MATRICULADAS EM UMA CRECHE BENEFICENTE DA CIDADE DE CATANDUVA-SP

NUTRITIONAL STATUS OF CHILDREN ENROLLED IN A NONPROFIT DAY CARE CENTER IN CATANDUVA-SP, BRAZIL

Terezinha Soares Biscegli, João Romera, André Binotti Candido, Gracy Helen Gaetan Afonso

28 FATORES RELACIONADOS À PREDISPOSIÇÃO PARA ANOMALIAS HEREDITÁRIAS EM ALUNOS DE INSTITUIÇÕES PARA PORTADORES DE NECESSIDADES ESPECIAIS

SURVEY OF THE FACTORS MADE A LIST TO THE PREDISPOSITION FOR HEREDITARY ANOMALIES IN STUDENTS OF INSTITUTIONS FOR CARRIERS OF SPECIAL NECESSITIES

Nilce Barril, Luis Valério Filho

33 DESENVOLVIMENTO DO FENÓTIPO OSTEoblástico EM CÉLULAS-TRONCO DERIVADAS DA MEDULA ÓSSEA MARCADAS COM CFDA

DEVELOPMENT OF THE OSTEOLASTIC PHENOTYPE IN BONE MARROW STEM CELLS LABELED WITH CFDA

Luciana Gonçalves Sicchieri, Amanda Buosi de Biagi, Paulo Tambasco de Oliveira, Marcio Mateus Beloti, Adalberto Luiz Rosa

37 ANÁLISE DOS RESULTADOS PROMOVIDOS PELO PROGRAMA MUNICIPAL DE CONTROLE DE ASMA EM CATANDUVA-SP

ANALYSIS OF THE RESULTS PROMOTED BY THE MUNICIPAL PROGRAM OF CONTROL OF ASTHMA IN CATANDUVA-SP

Victor Martins Tonso, Louize Maria Brandão Galletti, Renato Eugênio Macchione



44 MODELO EXPERIMENTAL DE ESQUIZOFRENIA MOSTRA EXPRESSÃO DE β -AMILÓIDE REDUZIDA NO CÉREBRO

EXPERIMENTAL MODEL OF SCHIZOPHRENIA SHOWS REDUCED EXPRESSION OF β -AMYLOID IN THE BRAIN

Lucila Nassif Kerbauy, Rodrigo Guimarães de Souza, Rodrigo Serpa Sestito, Lucas Botossi Trindade, Melina Mizusaki Iyomasa e Maria Luiza Nunes Mamede Rosa

51 PERFIL SOCIOECONÔMICO DE FAMÍLIAS COM FILHOS MATRICULADOS NUMA CRECHE BENEFICENTE DE CATANDUVA-SP

SOCIAL-ECONOMICAL PROFILE OF CHILDREN'S FAMILIES ENROLLED IN A NON PROFIT DAY CARE CENTER IN CATANDUVA, SÃO PAULO, BRAZIL

Terezinha Soares Biscegli, João Romera, Jaine Maria dos Santos, Gracy Helen Gaetan Afonso

56 BENEFÍCIOS DE UM PROGRAMA DE EDUCAÇÃO NUTRICIONAL E MUDANÇA NO ESTILO DE VIDA EM PESSOAS QUE APRESENTAM FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

BENEFICIALS OF A NUTRITIONAL EDUCATION PROGRAM AND LIFESTYLE CHANGES ON PEOPLE AT RISK OF DEVELOPING TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Kátia Cristina Portero-McLellan, Marino Cattalini, Sandra Maria Barbalho, Miriam Coelho de Souza, Marie Oshiiwa, Antonio Carlos Lerario

ARTIGO DE REVISÃO

63 TERAPIA MÉDICA LITOLÍTICA E *PHYLLANTHUS NIRURI* EM PACIENTES PORTADORES DE UROLITÍASE

MEDICAL LITOLITHIC THERAPY AND *PHYLLANTHUS NIRURI* IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS

Luis Lázaro Ayusso, Ana Paula Hernandez Antunes, Ana Paula Viana de Siqueira, Ariane Fernanda Justulin, Renata Shiota Cunha, Roberta Natália Medina

RELATO DE CASO

68 MELANOMA MALIGNO EXTENSIVO SUPERFICIAL METASTATIZANTE EM ADULTO JOVEM: RELATO DE CASO

MALIGNANT SUPERFICIAL SPREADING METASTASIZING MELANOMA IN A YOUNG ADULT: CASE REPORT

Sinval Malheiros Pinto Junior, Celina Santaella Rosa, Fernanda Bertino, Izabela Dias Brugugnolli, Leandro Criscuolo Miksche, Mariana Boldrin Tristão, Mariana Farina Valiatti, Thaisa Buraschi Sene

75 NORMAS PARA PUBLICAÇÃO



Editorial

José Alves de Freitas*

Na qualidade de Coordenador do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), é com satisfação que apresento o primeiro número da **Ciência, Pesquisa e Consciência** Revista de Medicina. A crescente exigência da comunidade científica nacional e internacional apontou a necessidade de mudanças na apresentação do conteúdo e principalmente em relação à qualidade das publicações.

O nascimento deste periódico coincide com a celebração dos 40 anos da Faculdade de Medicina de Catanduva - FAMECA, hoje parte integrante das Faculdades Integradas Padre Albino - curso de Medicina, e, alinhado com a visão do núcleo gestor das FIPA, é chegado o momento de evoluir para outro patamar acadêmico, de forma a agregar as atividades de ensino, pesquisa e extensão.

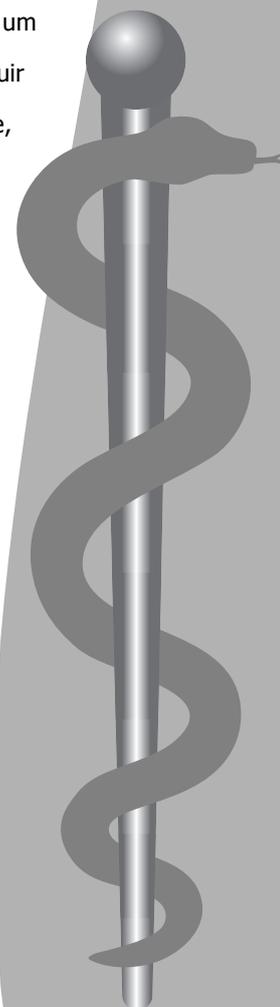
Dando continuidade a este tipo de atividade na instituição de ensino, após o período ocupado pela Revista Klinikos, enquanto um periódico científico, a **Ciência, Pesquisa e Consciência** Revista de Medicina, órgão oficial de comunicação científica do curso de Medicina, vem oferecer aos docentes e discentes um canal para a divulgação de suas variadas realizações técnico-científicas, bem como, propõe-se a contribuir para o aumento do impacto da produção científica dos professores, profissionais da área da saúde, alunos de pós-graduação e de graduação dos cursos de Medicina e áreas afins.

Os artigos apresentados nesta primeira edição foram elaborados por professores e alunos. Alguns artigos vinculam-se a linhas de pesquisa institucionais nas quais os autores estão engajados.

É preciso destacar e agradecer a todos os que estão trabalhando neste projeto, especialmente os professores Dr^a Maria Luiza Nunes Mamede Rosa e Dr. Marino Cattalini, além da imprescindível colaboração da bibliotecária Marisa Centurion Stuchi.

Ampliar os horizontes da revista é um dos objetivos dos seus responsáveis, que contam com o apoio de docentes e discentes do curso e a colaboração de pesquisadores da área de saúde de outras instituições nacionais e internacionais.

* Doutor em Gastroenterologia Clínica pela Escola Paulista de Medicina (EPM). Coordenador do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.



ESTRESSE AFETIVO APLICADO DURANTE O PERÍODO DE DESENVOLVIMENTO CEREBRAL INDUZ REDUÇÃO NA MEDIAÇÃO GLUTAMATÉRGICA NO HIPOCAMPO¹

AFFECTIVE STRESS DURING THE BRAIN DEVELOPMENT INDUCES A DECREASE IN GLUTAMATERGIC TRANSMISSION IN THE HIPPOCAMPUS

Rodrigo Serpa Sestito*, Lucas Botossi Trindade**, Lucila Nassif Kerbauy*, Rodrigo Guimarães de Souza*, Melina Mizusaki Iyomasa***, Maria Luiza Nunes Mamede Rosa****

Laboratório de Neurociências do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP

RESUMO

A mediação glutamatérgica reduzida pode contribuir para a disfunção cognitiva que ocorre na esquizofrenia. As sinapses glutamatérgicas podem ser o sítio das anormalidades primárias nesta patologia, com as alterações dopaminérgicas sendo secundárias a estas. Ratos criados em isolamento a partir do desmame têm sido utilizados como modelo experimental de desordens afetivas como a esquizofrenia. Este estudo teve como objetivo avaliar as alterações na expressão dos receptores AMPA, GluR1 e GluR2, induzidas pela criação em isolamento, no hipocampo de ratos. Dois grupos de ratos Wistar (n=6/cada) foram usados. Em ambos os grupos os filhotes permaneceram com suas mães (6 filhotes/mãe) até o desmame (21 dias - 40g) quando foram randomicamente alocados a uma das 2 condições: 1) agrupados, 3 animais/caixa e manipulados 3 vezes/semana; 2) isolados, 1 animal/caixa e manipulados 1 vez/semana apenas para limpeza. Após 10 semanas todos os animais foram profundamente anestesiados, perfundidos e seus cérebros removidos. Secções de 40µm foram usadas para os experimentos de imunistoquímica. Utilizando microscópio óptico e programa de análise de imagem, as células imunopositivas foram contadas no hipocampo, bilateralmente e em 3 secções/rato. Os dados foram comparados através do teste "t" Student ($p < 0,05$). O isolamento a partir do desmame induziu uma redução significativa nas células imunopositivas para GluR1 e GluR2 no hipocampo. Para GluR1 a redução foi 31% no hilus ($p=0,02$) e 47% na área CA3 ($p=0,002$). Embora o número de células imunopositivas para GluR2 no hipocampo tenha sido menor, uma maior redução (57%) foi induzida pelo isolamento somente no hilus ($p=0,001$). Células imunopositivas não foram observadas na área CA3 para GluR2 ou nas áreas CA1 e CA2 para GluR1 ou GluR2 nos animais agrupados e isolados. Os resultados sugerem que o isolamento afetivo de ratos durante todo o período do desenvolvimento cerebral induz alterações na expressão dos receptores AMPA do glutamato no hipocampo, semelhante àquelas descritas para o cérebro de pacientes com esquizofrenia.

Palavras-chave: Glutamato. Receptores AMPA. Hipocampo. Estresse. Isolamento social. Imunistoquímica.

ABSTRACT

Reduced glutamatergic signaling may contribute to cognitive dysfunction in schizophrenia. Glutamatergic synapses might be the site of primary abnormalities in this disorder with the dopaminergic changes being secondary to altered glutamatergic transmission. Isolation rearing of rats from weaning has been used as experimental model of affective disorders like schizophrenia. This study aimed at evaluating the changes in the expression of GluR1 and GluR2 AMPA receptors induced by isolation rearing in the hippocampus of rats. Two groups of Wistar rats (n=6/each) were used. In both groups the pups remained with their mothers (6 pups per mother) until weaning (21 days - 40g) when they were allocated randomly to one of two conditions: 1) grouped, housed 3 per cage and handled 3 times a week; 2) isolated, housed individually and handled once a week for cleaning purpose. After 10 weeks all animals were deeply anaesthetized, perfused and their brains removed. 40µm sections were used for the immunohistochemistry experiments. By using light microscope and image analysis software, immunopositive cells were counted in hippocampus, bilaterally and in 3 sections/rat. Data were compared by Student t-test ($p < 0.05$). Isolation rearing induced a significant decrease in GluR1- and GluR2- immunopositive cells in hippocampus. For GluR1 the reduction was 31% in the hilus ($p=0.02$) and 47% in CA3 ($p=0.002$). Although the number of GluR2- immunopositive cells in hippocampus was smaller, a higher reduction (57%) was induced by isolation rearing only in the hilus ($p=0.001$). Immunopositive cells were not seen in CA3 for GluR2 or in CA1 and CA2 for either GluR1 or GluR2 in grouped and isolated rats. The results suggest that isolation rearing from weaning induces changes in AMPA glutamate receptors expression in hippocampus similar to those reported for human brains with schizophrenia.

Keywords: Glutamate. AMPA receptors. Hippocampus. Stress. Isolation rearing. Immunohistochemistry.

¹ Este projeto contou com o apoio financeiro da FAPESP (05/01501-7; 06/53343-9; 06/53345-1; 06/53342-2; 06/53344-5).

* Descendentes do 6º ano do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

** Médico formado pelo Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

*** Bióloga e Auxiliar Técnica do Laboratório de Neurociências, Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

**** Professora. Doutora na área de concentração em Farmacologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP). Pós-doutora em Neurociência pela Universidade de Sheffield - Inglaterra e pela USP. Coordenadora do Núcleo de Pesquisa das FIPA e Editor Chefe da Revista "Ciência, Pesquisa e Consciência", Revista do Curso de Medicina das FIPA. Docente da Disciplina de Bioquímica do Curso de Medicina das FIPA, Catanduva-SP.



INTRODUÇÃO

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC). Através da interação com receptores específicos, participa de inúmeros processos fisiológicos como a formação de redes neurais durante o desenvolvimento, as alterações da transmissão sináptica envolvida nas funções de aprendizado e memória, entre outros. Entretanto, em situações de estresse para o cérebro, a excessiva ativação da neurotransmissão glutamatérgica pode ativar mecanismos altamente neurotóxicos como aqueles observados nas alterações cerebrais que ocorrem nas doenças neurodegenerativas.¹

Os receptores glutamatérgicos (GluRs) são classificados em metabotrópicos (mGluRs) e inotrópicos (iGluRs). Os mGluRs modulam a formação de mensageiros intracelulares através do acoplamento a proteínas-G. Os iGluRs determinam a abertura de canais iônicos específicos e são subdivididos em três grupos: NMDA (N-metil-D-aspartato), AMPA (α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato) e KA (cainato). Os receptores AMPA e KA são também chamados de receptores não NMDA.² Especificamente os receptores AMPA são compostos de quatro subunidades conhecidas como GluR1-GluR4,³ presentes como duas isoformas, "flip" e "flop", que diferem em suas propriedades cinéticas e farmacológicas.⁴

Evidências experimentais sugerem que a mediação glutamatérgica no hipocampo está envolvida nas alterações plásticas neuronais induzidas por estresse. O isolamento social é considerado um estressor afetivo crônico⁵ e tem sido largamente empregado como um modelo de depressão patológica.⁶ Este tipo de estresse aplicado em ratos durante todo o período de desenvolvimento cerebral induz alterações semelhantes àquelas que ocorrem no cérebro de humanos esquizofênicos. Esta similaridade tem sido demonstrada por alterações morfológicas, comportamentais e neuroquímicas como hiperatividade em um novo ambiente,⁷ dificuldade de aprendizado discriminativo,⁸ redução na inibição pelo prepulso – PPI,^{9,10} atrofia dendrítica no estriado,¹¹ funções dopaminérgica e serotoninérgica aumentadas na área mesolímbica,^{12,13,14} entre outras alterações que mostram similaridade aos aspectos clínicos

da esquizofrenia.¹⁵ Entretanto, mais recentemente tem sido demonstrado que uma redução na mediação glutamatérgica pode contribuir para a disfunção cognitiva que ocorre na esquizofrenia. Adicionalmente, tem sido sugerido que as sinapses glutamatérgicas podem ser o sítio das anormalidades primárias que ocorrem nesta patologia, com as alterações dopaminérgicas sendo secundárias às alterações glutamatérgicas.¹⁶ Estudos realizados em cérebros de esquizofrênicos demonstram que estas anormalidades podem envolver diferentes classes de receptores (NMDA e não-NMDA) e que as alterações mais consistentes ocorrem em estruturas do lobo temporal medial, mais precisamente na região hipocampal. Foram também demonstradas alterações na neurotransmissão aminérgica clássica em áreas cerebrais que recebem projeções do hipocampo como o complexo amigdalóide, córtex prefrontal e entorrinal e núcleo acumbens.^{17,18}

A participação do glutamato nos mecanismos cerebrais ativados por estresse assim como nas alterações que ocorrem no cérebro de humanos esquizofrênicos não é conhecida até o momento. Com o objetivo de contribuir para o esclarecimento destes mecanismos, o presente trabalho estudou a expressão dos receptores AMPA, subunidades GluR1 e GluR2, no hipocampo de ratos criados em condições de isolamento durante todo o período do desenvolvimento cerebral.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados ratos Wistar machos, oriundos do Biotério Central do Campus de Ribeirão Preto, USP. No dia do nascimento os animais foram transferidos para o biotério setorial das Faculdades Integradas Padre Albino, Catanduva-SP, em temperatura controlada ($23 \pm 1^\circ\text{C}$), ciclo claro escuro de 12/12h e livre acesso a água e ração. Os filhotes permaneceram com suas mães (6/mãe) até o desmame (21 dias), quando foram randomicamente alocados a uma das 2 condições por 10 semanas: 1) Agrupados (n=6), alocados 3/caixa e manipulados 3 vezes/semana; 2) Isolados (n=6), alocados 1/caixa e manipulados 1 vez/semana para limpeza da caixa. A manipulação consistia em pegar os animais pela cauda e transferi-los para uma caixa limpa (máximo 5s). Nestas caixas plásticas,

medindo 48,5x25,8x15,6cm, os animais podiam ver, ouvir e sentir a presença dos outros animais. Os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas da Sociedade Brasileira de Neurociência e Comportamento para cuidados e uso de animais experimentais. Todos os esforços foram feitos para minimizar o sofrimento dos animais.

Imunoistoquímica

Após 10 semanas os animais foram anestesiados com uretana (25 mg/kg, i.p.) e perfundidos transcardialmente com 100 ml de PBS 0,1M pH 7,4, seguido por 100 ml de paraformaldeído (PFA) 4% em PBS. Os cérebros foram retirados, pós-fixados em PFA 4% (2h), crioprotetidos em sacarose 30% em PBS (48 a 72h a 4°C) e congelados em isopentana. Secções de 40µm de cada região cerebral foram retiradas em criostato, estocadas em solução anti-congelante e mantidas a -20°C até sua utilização.

As secções foram tratadas com H₂O₂ 0,3% em PBS (15 minutos), lavadas em PBS (4x5'), incubadas com BSA 2% em PBS (1h), lavadas em PBS (1x5') e incubadas com o Ac 1º Rabbit Anti Glutamate Receptor 1 (GluR1, 1:500, Chemicon) ou Mouse Anti Glutamate Receptor 2 (GluR2, 1:50, Invitrogen) à temperatura ambiente, overnight. As secções foram lavadas em PBS (3x5'), incubadas com o Ac 2º biotilado anti-rabbit ou anti-mouse (1:250, Dako) por 1:30h, lavadas em PBS (3x5'), incubadas com ABC (1:125, VectaStain) por 2h e lavadas em PBS (3x5'). Em seguida as secções foram incubadas com DAB + H₂O₂ 30% (5-10') e então lavadas (TBS 0,25M), desidratadas (etanol 70%, 80%, 95% e 100%, 5'/cada), clareadas em xilol e montadas em lâminas com Permout e lamínulas.

Quantificação e análise

O "número de células imunopositivas" (neurônios marcados) foi contado em área pré-fixada do hipocampo, bilateralmente e em triplicata, para cada animal e tratamento. Utilizando microscópio óptico "Axioskop 40" com câmera AxioCam ICc3, Zeiss (Oberkochen, Germany) e o programa de análise de imagem "AxioVision Release 4.6.3 (04-2007)", Zeiss, foi feita a captura das imagens de cada área, bilateralmente, de todas as secções

utilizadas nos experimentos. As imagens foram posteriormente abertas no programa "Adobe Photoshop CS" para a contagem das células. Esta contagem foi feita por 2 examinadores independentes, nas 3 secções de cada área cerebral, para cada animal (agrupado ou isolado), utilizando o recurso "ferramenta pincel" do Adobe para marcar as células imunopositivas.

A média dos dados obtidos pelos 2 examinadores foi utilizada para fazer as comparações estatísticas entre os grupos controle (agrupado) e isolado, utilizando o teste "t" de Student. As diferenças foram consideradas significantes quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

1 - Expressão dos receptores AMPA, subunidade GluR1, no hipocampo

As Figuras 1 e 2 mostram as alterações induzidas pelo isolamento afetivo durante o desenvolvimento cerebral na expressão da subunidade GluR1 do receptor AMPA, na região hipocampal. O número de células imunopositivas para GluR1 foi significativamente reduzido no hilus do giro denteado (31%, $p = 0,02$) e na área CA3 (47%, $p = 0,002$) do hipocampo de ratos criados em isolamento a partir do desmame quando comparados aos animais agrupados (Figura 1 e Figuras 2A-D). Não foram observadas células imunopositivas para GluR1 nas áreas CA1 e CA2 do hipocampo de animais controles (agrupados) ou isolados (resultados não mostrados). Foi observada completa ausência de células imunopositivas quando o Ac primário foi omitido do meio de incubação (Figura 2E).

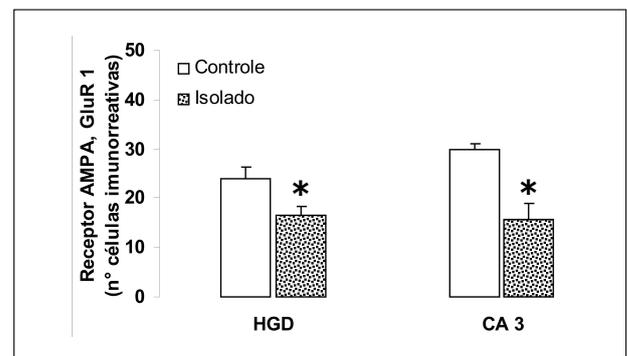


Figura 1 - Imunorreatividade para o receptor AMPA, subunidade GluR1 no hipocampo (hilus do giro denteado-HGD e CA3) de ratos controle (agrupados) ou isolados (n=6/grupo). Os valores representam a média ± EPM do número de células imunopositivas em 3 secções de cada animal, quantificadas bilateralmente. * ($p = 0,02$, HGD; $p = 0,002$, CA3; teste "t" Student).

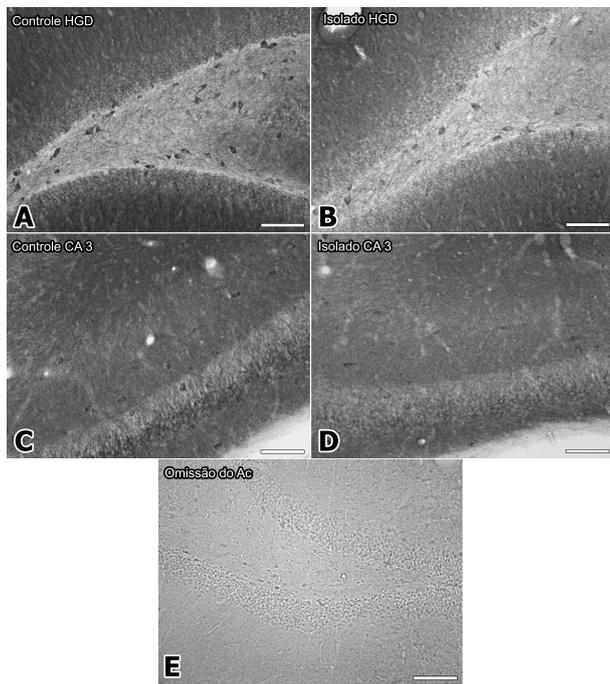


Figura 2 - Imunistoquímica para o receptor de glutamato AMPA (GluR1) no hipocampo de ratos controles (A e C) e isolados (B e D). Seções incubadas com Ac primário anti-GluR1, Chemicon (1:500) e Ac secundário, Dako. (E) Seção incubada na ausência do Ac primário. Barra = 200 µm.

2 - Expressão dos receptores AMPA, subunidade GluR2, no hipocampo

Uma análise quantitativa das lâminas de imunistoquímica mostrou que o número de células imunopositivas para GluR2 no hipocampo foi menor que aquele encontrado para GluR1 (10,6 ± 0,8 - agrupados; 4,5 ± 0,3 - isolados, Figura 3). Entretanto, uma redução altamente significativa na expressão de GluR2 foi observada apenas no hilus do giro denteado dos animais isolados quando comparados aos animais agrupados (57%, $p = 0,001$; Figuras 3 e 4A e B). A Figura 4C mostra completa ausência de marcação quando o anticorpo primário foi omitido do meio de incubação.

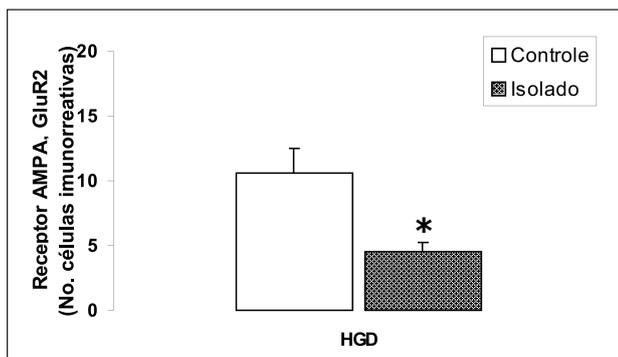


Figura 3 - Imunorreatividade para o receptor AMPA, subunidade GluR2 no hipocampo (hilus do giro denteado-HGD) de ratos controle (agrupados) ou isolados (n=6/grupo). Os valores representam a média ± EPM do número de células imunopositivas em 3 seções de cada animal, quantificadas bilateralmente. * ($p = 0,001$; teste "t" Student).

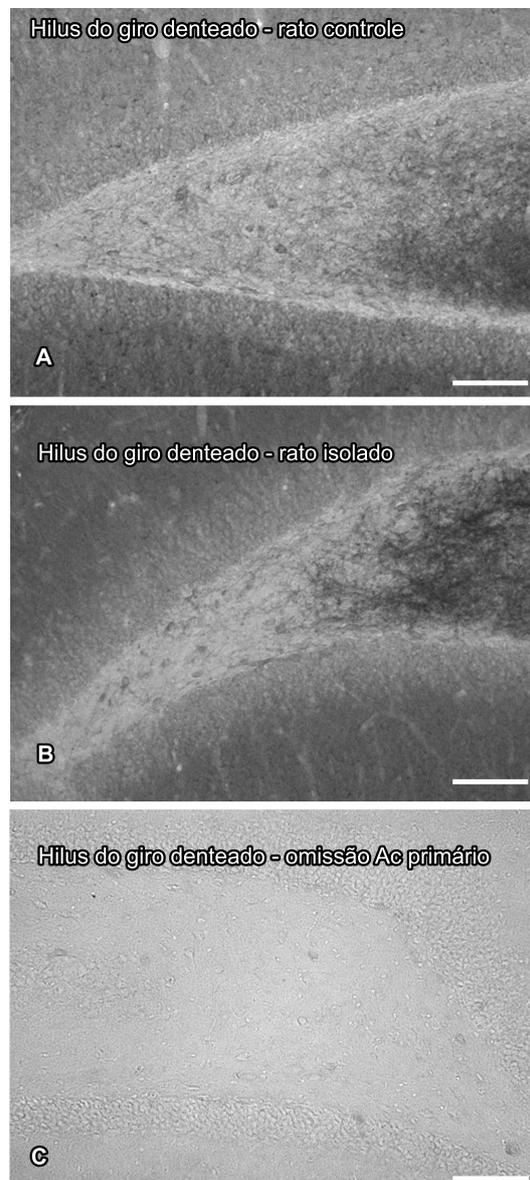


Figura 4 - Imunistoquímica para o receptor de glutamato AMPA (GluR2) no hipocampo de rato. Seções incubadas com Ac primário anti-GluR2, Invitrogen (1:50) e Ac secundário anti-mouse, Dako. Rato controle (A), isolado (B) e omissão do Ac primário (C). Barra = 200 µm.

Não foram observadas células imunopositivas para a subunidade GluR2 nas áreas CA3, CA2 e CA1 do hipocampo de animais controles (agrupados) ou isolados. As Figuras 5A, B, C e D mostram a ausência de neurônios marcados nestas áreas, apresentadas em dois aumentos (A e B, CA3; C e D, CA1). Como controle positivo do experimento são apresentadas imagens da região cortical, em dois aumentos, com grande densidade de neurônios imunopositivos para GluR2 (Figuras 5E e F). Estas imagens foram obtidas das mesmas seções nas quais observou-se a ausência de células marcadas nas áreas CA3, CA2 e CA1 do hipocampo.

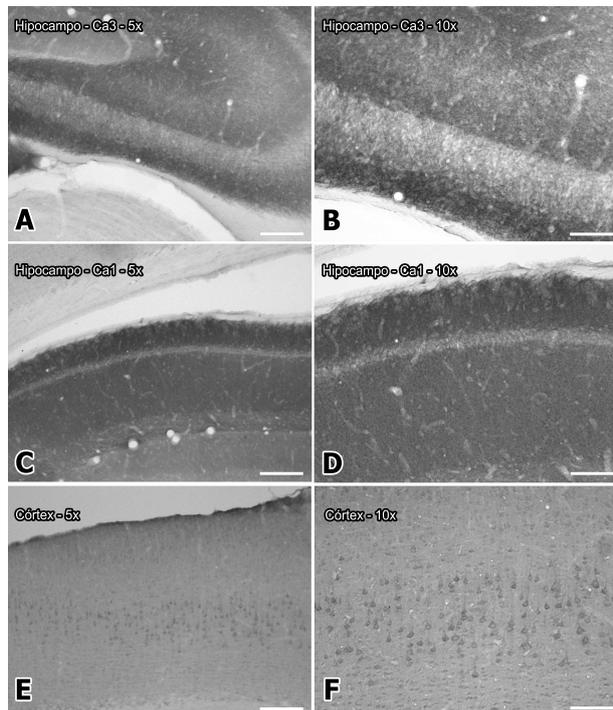


Figura 5 – Imunoistoquímica para o receptor de glutamato AMPA (GluR2) no hipocampo (CA3, A e B; CA1, C e D) e córtex (E e F) de ratos controle. Secções incubadas com o Ac primário anti-GluR2, Invitrogen (1:50) e Ac secundário anti-mouse, Dako. Barra = 400µm (A, C e E) e 200 µm (B, D e F).

DISCUSSÃO

Um grande conjunto de evidências sugere que a esquizofrenia é uma desordem que ocorre durante o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC).

A utilização de modelos experimentais, principalmente modelos genéticos nos quais genes associados à esquizofrenia são abolidos (*knocked out*), reduzidos (*knocked down*) ou exacerbados (*over-expressed*), fornece demonstrações de que tais manipulações produzem sequelas durante o neurodesenvolvimento. A fidelidade dos modelos experimentais é bastante discutível, não somente devido às limitações dos modelos experimentais de esquizofrenia por si, mas porque fatores relevantes não são adequadamente reproduzidos em roedores. Entretanto, modelos experimentais em roedores têm sido amplamente utilizados como ferramentas importantes para o esclarecimento da patofisiologia das doenças psiquiátricas como a esquizofrenia.^{19,20,21} O modelo experimental não farmacológico mais utilizado para o estudo desta patologia é o isolamento afetivo

de ratos durante todo o período do desenvolvimento cerebral.

No presente trabalho observou-se uma significativa redução na expressão das subunidades GluR1 e GluR2 dos receptores AMPA no hipocampo de ratos criados em isolamento por 10 semanas a partir do desmame. Estes resultados são altamente coerentes com inúmeras evidências da literatura demonstrando e discutindo o envolvimento da mediação glutamatérgica na esquizofrenia, a partir de estudos experimentais e também de estudos realizados em cérebros *post mortem* de pacientes esquizofrênicos.

Tem sido demonstrado que os genes mais claramente envolvidos no desenvolvimento da esquizofrenia, todos codificam proteínas que potencialmente têm um impacto, direto ou indireto, na função das sinapses glutamatérgicas. Estas funções podem ser o sítio das anormalidades primárias que ocorrem na esquizofrenia, sendo as alterações dopaminérgicas provavelmente secundárias às alterações glutamatérgicas. O gene Neuroregulina 1 (NRG1), por exemplo, é bem estabelecido como um marcador eficiente para o neurodesenvolvimento e tem sido amplamente utilizado pelos pesquisadores. Várias isoformas de NRG1 parecem estar associadas a diferentes processos envolvidos no neurodesenvolvimento, como migração e proliferação celular, crescimento axonal, mielinização, entre outros. Tem sido demonstrado que este gene está fortemente associado à suscetibilidade ao desenvolvimento da esquizofrenia,²² ao impedimento cognitivo e à mediação destes processos durante a adolescência e na idade de adultos jovens.²³

Além de genes específicos, inúmeras proteínas têm sido associadas ao desenvolvimento das neuropatologias como a esquizofrenia. Eastwood e Harrison²⁴ demonstraram reduzida expressão de sinaptofisina em algumas áreas do hipocampo de pacientes esquizofrênicos. A sinaptofisina é uma proteína específica da sinapse, localizada no terminal pré-sináptico e importante no processo de liberação do neurotransmissor.²⁵ Reduções na expressão de sinaptofisina sugerem conteúdo sináptico também reduzido, embora não permitam qualquer diferenciação

entre tipos de sinapse ou identificação do neurotransmissor.²⁶ Foi posteriormente demonstrada uma redução na expressão de sinaptofisina no hipocampo, principalmente no giro denteado, de ratos criados em isolamento durante todo período do desenvolvimento cerebral a partir do desmame,²⁷ sugerindo uma perda da densidade sináptica hipocampal nestes animais.

Evidências experimentais obtidas a partir de estudos realizados em cérebros *post mortem* de pacientes esquizofrênicos mostram uma redução na mediação glutamatérgica em várias regiões cerebrais nesta patologia e sugerem que esta redução pode contribuir para a disfunção cognitiva observada na esquizofrenia. Estes resultados podem ser associados à demonstração de que especificamente as subunidades GluR1 dos receptores AMPA possuem um papel crítico na mediação da plasticidade sináptica e na cognição.^{28,29} Com o objetivo de associar a perda da densidade sináptica hipocampal, a disfunção cognitiva e especificamente a mediação glutamatérgica, Eastwood e colaboradores³⁰ demonstraram também uma redução na expressão das subunidades GluR1 e GluR2 no hipocampo de pacientes esquizofrênicos. Posteriormente, este grupo de pesquisadores demonstrou que ratos tratados cronicamente com o antipsicótico haloperidol apresentavam alterações na expressão de receptores de glutamato no SNC, sugerindo que as drogas antipsicóticas têm efeitos potencialmente importantes na mediação glutamatérgica.³¹ Mais recentemente, Wiedholz e colaboradores³² demonstraram que camundongos geneticamente modificados com ausência da subunidade GluR1 dos receptores AMPA apresentam alterações comportamentais e neuroquímicas relacionadas à esquizofrenia, tais como

hiperatividade em um novo ambiente, déficit de atenção e hiperdopaminergia no estriado. Adicionalmente, os autores demonstraram que estas alterações foram revertidas pelo tratamento com antagonistas dopaminérgicos e com o neuroléptico haloperidol.

CONCLUSÃO

Finalmente, os resultados obtidos neste estudo permitem as seguintes conclusões: a) são evidências adicionais para a utilização do isolamento afetivo a partir do desmame e durante todo o período do desenvolvimento cerebral de ratos como um modelo experimental para o estudo da esquizofrenia; b) contribuem com o conjunto de evidências descritas na literatura do potencial envolvimento da mediação glutamatérgica através dos receptores AMPA e suas interações com a mediação dopaminérgica na patofisiologia da esquizofrenia e outras doenças neuropsiquiátricas. Entretanto, as bases neurais precisas das anormalidades moleculares, neuroquímicas e comportamentais que ocorrem nesta doença permanecem ainda por serem totalmente elucidadas. O entendimento destas bases poderá, no futuro, contribuir para o entendimento da etiologia e tratamento da esquizofrenia.

Considerando especificamente a redução observada nos receptores AMPA, subunidades GluR1 e GluR2 neste estudo, o desenvolvimento de drogas que atuem como moduladores alostéricos positivos destes receptores pode ser uma ferramenta farmacológica eficaz para o tratamento desta patologia e de outras desordens do SNC.

REFERÊNCIAS

1. Ozawa S, Kamiya H, Tsuzuki K. Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Prog Neurobiol.* 1998 Apr;54(5):581-618.
2. Hollmann M, Heinemann S. Cloned glutamate receptors. *Annu Rev Neurosci.* 1994;17:31-108.
3. Boulter J, Hollmann M, O'Shea-Greenfield A, Hartley M, Deneris E, Maron C, et al. Molecular cloning and functional expression of glutamate receptor subunit genes. *Science.* 1990 Aug 31;249(4972):1033-7.
4. Sommer B, Keinänen K, Verdoorn TA, Wisden W, Burnashev N, Herb A, et al. Flip and flop: a cell-specific functional switch in glutamate-operated channels of the CNS. *Science.* 1990 Sep 28;249(4976):1580-5.
5. Kraeuchi K, Gentsch C, Feer H. Individually reared rats: alteration in noradrenergic brain functions. *J Neural Transm.* 1981;50(2-4):103-12.
6. Willner P. Animal models of depression: an overview. *Pharmacol Ther.* 1990;45(3):425-55.
7. Sahakian BJ, Robbins TW, Iversen SD. The effects of isolation rearing in the rat. *Anim Learn Behav.* 1977 5:193-198.
8. Jones GH, Marsden CA, Robbins TW. Behavioural rigidity and rule-learning deficits following isolation-rearing in the rat: neurochemical correlates. *Behav Brain Res.* 1991 Apr 18;43(1):35-50.
9. Geyer MA, Wilkinson LS, Humby T, Robbins TW. Isolation rearing of rats produces a deficit in prepulse inhibition of acoustic startle similar to that in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1993 Sep 15;34(6):361-72.

10. Rosa ML, Silva RC, Moura-de-Carvalho FT, Brandão ML, Guimarães FS, Del Bel EA. Routine post-weaning handling of rats prevents isolation rearing-induced deficit in prepulse inhibition. *Braz J Med Biol Res.* 2005 Nov;38(11):1691-6.
11. Comery TA, Shah R, Greenough WT. Differential rearing alters spine density on medium-sized spiny neurons in the rat corpus striatum: evidence for association of morphological plasticity with early response gene expression. *Neurobiol Learn Mem.* 1995 May 63(3):217-9.
12. Jones GH, Hernandez TD, Kendall DA, Marsden CA, Robbins TW. Dopaminergic and serotonergic function following isolation rearing in rats: study of behavioural responses and postmortem and in vivo neurochemistry. *Pharmacol Biochem Behav.* 1992 Sep;43(1):17-35.
13. Bardgett ME, Jackson JL, Taylor BM, Csernansky JG. The effects of kainic acid lesions on locomotor responses to haloperidol and clozapine. *Psychopharmacology (Berl).* 1998 Feb;135(3):270-8.
14. Hall FS, Wilkinson LS, Humby T, Inglis W, Kendall DA, Marsden CA, et al. Isolation rearing in rats: pre- and postsynaptic changes in striatal dopaminergic systems. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998 Apr;59(4):859-72.
15. Braff D, Stone C, Callaway E, Geyer M, Glick I, Bali L. Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology.* 1978 Jul;15(4):339-43.
16. Carlsson M, Carlsson A. Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophr Bull.* 1990;16(3):425-32.
17. Heidbreder CA, Weiss IC, Domeney AM, Pryce C, Homberg J, Hedou G, et al. Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome. *Neuroscience.* 2000;100(4):749-68.
18. Lapid MD, Fulford A, Muchimapura S, Mason R, Parker T, Marsden CA. Influence of postweaning social isolation in the rat on brain development, conditioned behaviour and neurotransmission. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova.* 2001 Jun 87(6):730-51.
19. Cryan JF, Holmes A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nat Rev Drug Discov.* 2005 Sep;4(9):775-90.
20. Seeburg PH, Single F, Kuner T, Higuchi M, Sprengel R. Genetic manipulation of key determinants of ion flow in glutamate receptor channels in the mouse. *Brain Res.* 2001 Jul 13;907(1-2):233-43.
21. Holmes A, Lachowicz JE, Sibley DR. Phenotypic analysis of dopamine receptor knockout mice; recent insights into the functional specificity of dopamine receptor subtypes. *Neuropharmacology.* 2004 Dec;47(8):1117-34.
22. Harrison PJ, Law AJ. Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology. *Biol Psychiatry.* 2006 Jul 15;60(2):132-40. Epub 2006 Jan 25.
23. Hall J, Whalley HC, Job DE, Baig BJ, McIntosh AM, Evans KL, et al. A neuregulin 1 variant associated with abnormal cortical function and psychotic symptoms. *Nat Neurosci.* 2006 Dec;9(12):1477-8. Epub 2006 Oct 29.
24. Eastwood SL, Harrison PJ. Decreased synaptophysin in the medial temporal lobe in schizophrenia demonstrated using immunohistochemistry. *Neuroscience.* 1995 Nov;69(2):339-43.
25. Wiedenmann B, Franke WW. Identification and localization of synaptophysin, an integral membrane glycoprotein of Mr 38,000 characteristic of presynaptic vesicles. *Cell.* 1985 Jul;41(3):1017-28.
26. Masliah E, Terry RD, Mallory M, Alford M, Hansen LA. Diffuse plaques do not accentuate synapse loss in Alzheimer's disease. *Am J Pathol.* 1990 Dec;137(6):1293-7.
27. Varty GB, Marsden CA, Higgins GA. Reduced synaptophysin immunoreactivity in the dentate gyrus of prepulse inhibition-impaired isolation-reared rats. *Brain Res.* 1999 Apr 10;824(2):197-203.
28. Malenka RC. Synaptic plasticity and AMPA receptor trafficking. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Nov;1003:1-11.
29. Malinow R, Malenka RC. AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci.* 2002;25:103-26. Epub 2002 Mar 4.
30. Eastwood SL, Harrison PJ. Decreased synaptophysin in the medial temporal lobe in schizophrenia demonstrated using immunohistochemistry. *Neuroscience.* 1995 Nov;69(2):339-43.
31. Eastwood SL, Porter RH, Harrison PJ. The effect of chronic haloperidol treatment on glutamate receptor subunit (GluR1, GluR2, KA1, KA2, NR1) mRNAs and glutamate binding protein mRNA in rat forebrain. *Neurosci Lett.* 1996 Jul 19;212(3):163-6.
32. Wiedholz LM, Owens WA, Horton RE, Feyder M, Karlsson RM, Hefner K, et al. Mice lacking the AMPA GluR1 receptor exhibit striatal hyperdopaminergia and 'schizophrenia-related' behaviors. *Mol Psychiatry.* 2008 Jun;13(6):631-40. Epub 2007 Aug 7.

EFEITOS DA INTERVENÇÃO EDUCACIONAL NO QUADRO BIOQUÍMICO E CARDIOVASCULAR DE PORTADORES DE SÍNDROME METABÓLICA

EFFECTS OF EDUCATIONAL INTERVENTION ON BIOCHEMICAL AND CARDIOVASCULAR PATTERNS OF PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Marino Cattalini*, Celso Henrique Bucalon**, Claudia Alten Carpi**, Carla César Cury**, João Alarcon Junior*, Otavio de Freitas Morato***, Juliana Cavalieri Tibúrcio****, Alexandre Teso*****

RESUMO

A Síndrome Metabólica é uma associação de fatores de risco cardiovascular, estando sempre presente a obesidade visceral, associada com várias combinações com Hipertrigliceridemia, Hipertensão Arterial, Hiperglicemia e diminuição do HDL-colesterol. O crescimento das doenças crônicas com implicações nutricionais, como *Diabetes Mellitus* Tipo 2, Síndrome Metabólica e Obesidade representa um sério problema de saúde pública no Brasil, tornando-se necessária uma revisão das condutas preventivas, implantando-se eficazes ações educativas. O objetivo do estudo foi avaliar o quadro bioquímico e cardiovascular em um grupo de portadores de Síndrome Metabólica, antes e após uma intervenção educacional. Os pesquisados, divididos em 2 grupos, educativo (GE) n=73 e controle (GC) n=31, foram submetidos à avaliação biofísica, bioquímica e cardiovascular, no início e no final da intervenção. GE recebeu orientações mensais a respeito da Síndrome Metabólica e hábitos saudáveis de vida por 1 ano. Os resultados mostraram no GE: diminuição média peso=1,88 ($\pm 20,27$) Kg; diminuição média IMC= 1,33 ($\pm 6,64$) Kg/m²; diminuição média Circunferência abdominal (CA)=1,77 ($\pm 11,64$) cm; Glicemia jejum (GJ): média inicial=137,72 ($\pm 46,64$) mg/dl; final=112,26 ($\pm 38,94$) mg/dl; Glicemia pósprandial (GPP): média inicial=167,7 ($\pm 95,59$) mg/dl; final=130,3 ($\pm 70,04$) mg/dl; Hemoglobina Glicada (Hbg); média inicial=9,05 ($\pm 10,79$) mg/dl; final=7,22 ($\pm 7,67$) mg/dl; Triglicérides (TG): média: inicial=157,89 ($\pm 135,2$) mg/dl; final=112,56 ($\pm 63,34$) mg/dl; Colesterol Total (CT): média inicial= 176,8 ($\pm 41,37$) mg/dl; final=127,36 ($\pm 33,34$) mg/d. HDL-c: média inicial=32,15 ($\pm 8,02$) mg/dl; final=38,3 ($\pm 10,07$) mg/dl; Espessura Carótida Ext.-D: diminuição média= 0,07 ($\pm 0,21$) mm; Espessura Carótida Ext.E: diminuição média=0,06 ($\pm 0,22$) mm; Massa Ventrículo E.: diminuição média=3,94 ($\pm 29,26$) g/m². Em resumo, houve melhora em todos os parâmetros estudados, porém apenas os bioquímicos com significância estatística (p<0,05). GC: piora de todos os parâmetros estudados. Conclui-se que a intervenção educacional permitiu significativa melhora dos marcadores bioquímicos, sendo associada a modificações da alimentação em termos qualitativos, sugerindo uma adesão parcial à dietoterapia prescrita e receptividade às informações fornecidas, comprovando os benefícios da intervenção educacional nos portadores de Síndrome Metabólica e reforçando a necessidade de ações mais contundentes em termos de saúde pública.

Palavras-chave: Síndrome metabólica. Intervenção educativa. Marcadores bioquímicos.

ABSTRACT

Metabolic Syndrome is characterized by an association of cardiovascular risk factors, being always present visceral obesity, combined in different patterns with: hipertriglyceridemia, hypertension, impaired glucose tolerance and decrease of HDL-cholesterol. The increased prevalence of chronic diseases with nutritional implications, as Type 2 Diabetes Mellitus, Metabolic Syndrome and Obesity, represents a serious problem of public health in Brazil. This way, a revision of preventive conducts is needed, implanting effective educational actions. The aim of the study was to evaluate the biochemical and cardiovascular patterns in a group of patients with Metabolic Syndrome, before and after an educational intervention. Subjects were divided in 2 groups: educational (EG) (n=73) and control group (CG) (n=31), being submitted to biophysical, biochemical and cardiovascular evaluation before and after the intervention. GE received monthly orientations regarding Metabolic Syndrome and healthy lifestyle. After 1 year intervention, the results were: GE: weight mean reduction=1,88 ($\pm 20,27$) Kg; BMI mean reduction=1,33 ($\pm 6,64$) Kg/m²; abdominal waist mean reduction=1,77 ($\pm 11,64$) cm. Fasting Glicemia: initial mean=137,72 ($\pm 46,64$) mg/dl; final=112,26 ($\pm 38,94$) mg/dl. After meal Glicemia: initial mean=167,7 ($\pm 95,59$) mg/dl; final=130,3 ($\pm 70,04$) mg/dl. Glicosylated Hemoglobin; initial mean=9,05 ($\pm 10,79$) mg/dl; final=7,22 ($\pm 7,67$) mg/dl. Triglycerides (TG): initial mean=157,89 ($\pm 135,2$) mg/dl; final=112,56 ($\pm 63,34$) mg/dl. Total Cholesterol: initial mean=176,8 ($\pm 41,37$) mg/dl; final=127,36 ($\pm 33,34$) mg/d. HDL-c: initial mean=32,15 ($\pm 8,02$) mg/dl; final=38,3 ($\pm 10,07$) mg/dl. Right External Carotid Artery Mean Reduction= 0,07 ($\pm 0,21$) mm; Left External Carotid Artery Mean Reduction=0,06 ($\pm 0,22$) mm. Left Ventricle Mass mean reduction=3,94 ($\pm 29,26$) g/m². Improvements of all studied parameters were detected, however just the biochemical ones showed statistically significant results (p<0.05). GC: all evaluated parameters got worse. Accordingly, the educational intervention allowed significant improvements of biochemical markers, being associated with alimentary modifications in qualitative terms, suggesting a partial adhesion to the prescribed diet and receptivity to the supplied information. Accordingly, the educational intervention was effective in patients with Metabolic Syndrome, enhancing the urgency of more global actions in public health field.

Keywords: Metabolic syndrome. Educational intervention. Biochemical markers.

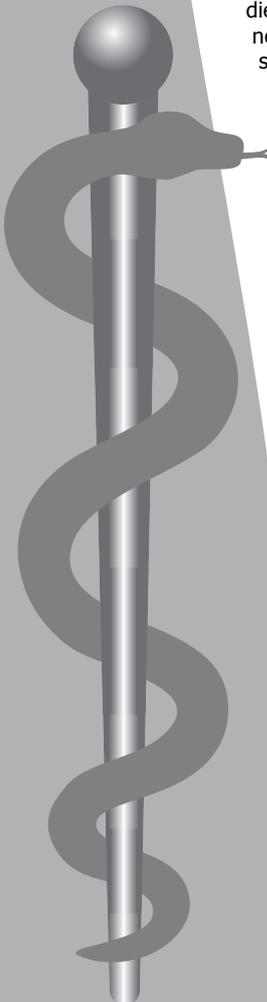
* Docentes da disciplina de Clínica Médica do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: drmarinocattalini@uol.com.br

** Enfermeiros formados pelo Curso de Enfermagem das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

*** Médico Residente de Clínica Médica do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

**** Discente do 6º ano do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

***** Docente de Estatística dos Cursos de Medicina e de Enfermagem das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.



INTRODUÇÃO

Devido ao franco crescimento das doenças crônicas com implicações nutricionais, como o *Diabetes Mellitus* Tipo 2 (DMT2), a Síndrome Metabólica (SM) e a Obesidade, tem surgido em nosso meio, nas últimas décadas, um problema de saúde pública. A progressiva ascensão dessas doenças crônicas, no Brasil, impõe a necessidade de uma revisão das práticas dos serviços de saúde pública, com a implantação de ações de saúde que incluam estratégias de prevenção e controle.¹ As intervenções que focalizam aspectos múltiplos dos distúrbios metabólicos, incluindo a intolerância à glicose, hipertensão arterial, obesidade e hiperlipidemia, poderão contribuir para a prevenção primária e a terapia do DMT2 e da SM.^{2,3} As doenças citadas representam um considerável encargo econômico para o indivíduo e para a sociedade, especialmente quando mal controladas, sendo a maior parte dos custos diretos do tratamento relacionada às suas complicações, que comprometem a produtividade, a qualidade de vida e a sobrevivência dos indivíduos e que, muitas vezes, poderiam ser reduzidas, retardadas ou evitadas.⁴

A SM é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina.⁵ A síndrome foi descrita pela primeira vez por Reaven, em 1988,⁶ e consiste da presença de obesidade (especialmente abdominal), resistência à insulina, tolerância à glicose diminuída, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia.

Segundo a definição mais recente da *International Diabetes Federation* (IDF),⁷ que representa uma evolução em relação à anterior do *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*,⁸ e por isto foi adotada como critério de inclusão na seleção dos pacientes deste estudo, a SM é um quadro clínico caracterizado por: 1) circunferência abdominal acima dos parâmetros normais para a raça e para o sexo e 2) presença de, no mínimo, duas das seguintes alterações metabólicas: a) hipertensão arterial (ou uso de medicamentos antihipertensivos); b) hiperglicemia (ou uso de hipoglicemiantes); c) hipertrigliceridemia (ou uso de medicamentos antihipertrigliceridemia); d) níveis de

HDL-c abaixo dos níveis normais (ou uso de medicamentos para elevar as HDL-c) (Quadro 1).

Quadro 1 - Comparação dos critérios diagnósticos da Síndrome Metabólica: 1) (EXPERT PANEL, 2001) National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III⁸ e 2) – IDF⁷

Componentes da Síndrome Metabólica segundo:	1) NCEP ATP III (2001)	2) IDF (2005)
Componentes:	Níveis	Níveis
Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal (em europeus)		
• Homens:	>102 cm	>94 cm
• Mulheres:	>88 cm	>80 cm
Triglicérides:	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl
HDL Colesterol:		
• Homens:	<40mg/%	<40mg/%
• Mulheres:	<50mg/%	<50mg/%
Pressão Arterial:	≥130 ou ≥ 85mmHg	≥130 ou ≥85 mmHg
Glicemia de Jejum:	≥110mg/%	≥ 100mg/%

O estilo de vida está diretamente relacionado com a incidência de DMT2, SM e obesidade, sendo o sedentarismo um fator de risco para a obesidade tão importante quanto a dieta inadequada.⁹

Conforme observado por inúmeros autores,¹⁰⁻¹⁶ é possível obter em grupos de pacientes diabéticos, orientados intensa e continuamente, uma boa adesão à conduta terapêutica prescrita e, conseqüentemente, um controle metabólico satisfatório.

Vários estudos têm verificado os benefícios de intervenções de diferente natureza na progressão de Intolerância à glicose (IGT) para DM, usando medicamentos e dieta,^{17,18} dieta¹⁹ ou a combinação de dieta e exercício, referida como mudança no estilo de vida.²⁰

Pesquisas mais recentes apontaram a importância da mudança no estilo de vida como contribuinte para a redução nos fatores de risco relacionados à Síndrome Metabólica e às doenças cardiovasculares em diferentes populações, demonstrando a importância da intervenção nutricional para diminuir os fatores de risco cardiovascular na SM.²¹⁻²⁵ De fato, entre as alterações observadas na SM, além das modificações bioquímicas que a caracterizam, são frequentes lesões como aterosclerose e aumento do volume cardíaco, com óbvias conseqüências em termos de patologias cardiovasculares. Segundo os estudos citados, é possível intervir nos portadores da SM com modificações do estilo de vida, melhorando os parâmetros bioquímicos²² e com medicamentos, como as estatinas isoladamente²⁶ ou associadas com niacina,²⁷

em pacientes com aterosclerose coronariana ou espessamento das carótidas, revertendo as lesões dos vasos. Não há ainda dados sobre os efeitos da intervenção educacional nas lesões cardiovasculares e, por isto, torna-se relevante avaliar este aspecto, juntamente com a evolução do quadro bioquímico, num grupo de pacientes com SM seguidos no Hospital Escola Emílio Carlos em Catanduva, cidade do interior do paulista, submetidos a intervenção educacional.

OBJETIVOS

Esta pesquisa teve por objetivos: 1) avaliar a evolução do quadro bioquímico e cardiovascular em um grupo de pacientes com SM, seguidos no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Escola Emílio Carlos e submetidos a uma intervenção educacional prolongada; 2) comparar os resultados dos pacientes submetidos a intervenção com aqueles de um grupo de pacientes com as mesmas características, mas não envolvidos num programa educacional específico; 3) elaborar um programa de educação para portadores de SM que fosse eficaz, independentemente do nível sócio cultural dos pacientes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo e prospectivo, com o objetivo de avaliar o quadro bioquímico e cardiovascular pré e após intervenção educacional em um grupo de pacientes com SM. Foram recrutados para participar do estudo 150 pacientes, escolhidos aleatoriamente entre os portadores de SM que frequentavam os Ambulatórios de Endocrinologia e de Cardiologia do Hospital Escola Emílio Carlos em Catanduva-SP.

Foram excluídos pacientes com disfunções hepáticas, renais ou tireoidianas, com antecedentes de Doença Arterial Coronária (DAC) ou de Acidente Vascular Encefálico (AVE), com história de neoplasias malignas e com grave doença gastrintestinal.

Os participantes do estudo foram divididos em dois grupos: Grupo Educativo (GE) e Grupo Controle (GC), sendo estes formados por pacientes compatíveis por sexo e idade, portadores de SM. Aos dois grupos foram realizados, no início, atendimentos individuais, com o

intuito de identificar o perfil antropométrico, clínico e dietético. Ao grupo educativo foi oferecido um programa de educação coletivo mensal e atendimentos individuais com frequência trimestral no decorrer de 12 meses. Ao grupo controle foi realizado um atendimento individual no início do estudo e após 12 meses. Visando caracterizar os pacientes foi realizada uma entrevista individual, tendo como instrumento um formulário específico com perguntas abertas e fechadas abrangendo variáveis socioeconômicas: sexo, renda mensal, idade, data de nascimento, tipo de moradia e escolaridade.

Exames realizados: a avaliação antropométrica foi realizada por meio da aferição das seguintes medidas: peso, estatura, circunferência da cintura. O peso e a estatura foram aferidos por meio de balanças eletrônicas da marca Filizola®, capacidade 150 Kg, com precisão em gramas e de um estadiômetro marca SANNY com precisão em milímetros. O Índice de Massa Corporal (IMC) e a circunferência da cintura, como indicadores de risco metabólico, foram interpretados de acordo com as classificações propostas pela Organizacional Mundial de Saúde.²⁸

Avaliação Bioquímica: toda população do estudo foi submetida a exames laboratoriais (glicemia jejum e pósprandial, hemoglobina glicada, colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicérides e ácido úrico). As análises das amostras foram realizadas no Laboratório de Bioquímica do Hospital Escola Emílio Carlos, em Catanduva-SP. Dois dias antes do início das coletas de sangue os participantes do estudo foram informados sobre a importância do jejum e sobre a importância investigatória das análises bioquímicas para a manutenção da saúde. Após a coleta em tubos do tipo *Vacutainer - Vacuum II* apropriados para cada análise bioquímica, as amostras de sangue foram submetidas à centrifugação para a separação do plasma e, então, foram imediatamente iniciadas as dosagens de: glicemia, hemoglobina glicada, concentração de colesterol total e frações, triacilglicerídeos com auxílio de *kits* comerciais (Glicose PAP liquiform, Cat. 84-2/250 - Cat. 84-2/500 - LABTEST; Hemoglobina Glicosilada Cat. 17 MS: 10009010016, LABTEST; Colesterol CODANA, Cat. 60-2/100 - LABTEST; HDL-Colesterol Cat. 98-8 e 98-32, LABTEST; LDL-colesterol (Reativo Precipitante) - Wiener

Lab; Triglicérides GPO-ANA, Cat. 59-4/50). Este tipo de metodologia tem sido amplamente utilizado pelos laboratórios clínicos devido a sua simplicidade operacional, manuseio de reagentes pouco ou não cáusticos e especificidade analítica. A metodologia desenvolvida para a realização das análises foi a proposta pelos kits. O princípio do método de determinação da hemoglobina glicada se baseia na resina de troca iônica e utiliza uma técnica de microcromatografia proposta pelo fabricante do *kit* utilizado (Hemoglobina Glicosilada Cat. 17 – LABTEST).

Avaliação cardiológica: foi realizada pelo mesmo investigador em todos os pacientes através de: Eletrocardiograma em repouso e após esforço (Eletrocardiógrafo DIXTAL-3P 3 canais), Ecocardiografia e Ecodoppler das carótidas (Aparelho TOSHIBA SSH 140 A), nos hospitais escola Padre Albino e Emílio Carlos, ambos em Catanduva-SP.

Intervenção Nutricional: uma vez realizada a divisão dos grupos de estudo, os pacientes do grupo controle passaram por um atendimento individual, recebendo orientações sobre alimentação saudável e incentivo à prática de atividade física. Os pacientes que compuseram o grupo educativo passaram por atendimentos individuais trimestrais e participaram mensalmente, por 10 meses, das reuniões em grupo, com palestras que enfocavam a educação nutricional e a modificação no estilo de vida. A intervenção nutricional foi desenvolvida com base na pirâmide alimentar e em uma dieta adequada e fracionada, com 5 a 6 refeições por dia.

Programa Educativo: foi baseado no Programa de Prevenção do Diabetes (DPP) desenvolvido nos Estados Unidos,²⁹ sendo primeiramente realizada a adaptação para a população do estudo. O atendimento coletivo mensal foi dividido em duas partes e teve a duração de 1 hora e 30 minutos. Na primeira parte foi realizada uma aula expositiva. Em seguida, foram desenvolvidas dinâmicas com o objetivo de fixação do conteúdo discutido.

Análise Estatística: as variáveis quantitativas (dados antropométricos e bioquímicos) foram analisadas através de média e desvio-padrão. A significância das

diferenças foi determinada através do teste de *Student*, com valor de $p < 0,05$ sugestivo de significância estatística. As diferenças nas variações foram avaliadas com o teste do χ^2 . Foi usado também um modelo de cálculo com regressão linear para a correlação entre fatores.

Aspectos éticos: este projeto foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdades Integradas Padre Albino, Catanduva-SP, sendo aprovado em 15 de maio de 2007, com o registro nº 11/07, e protocolado no CONEP com o CAEE-0016.0.218.000-07 em 25 de abril de 2007. O protocolo atende à resolução número 196 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (CNS) e a Resolução 251/97 do CONEP.

Todos os pacientes foram informados sobre os objetivos do estudo e sobre os procedimentos diagnósticos realizados e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, e um outro termo de consentimento pós-esclarecimento, sendo asseguradas ao paciente a confidência das informações obtidas e a omissão das identidades de cada participante nos dados do estudo.

RESULTADOS

Os principais resultados são resumidos nas Tabelas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8. Dos pacientes que iniciaram o estudo, apenas 2 do grupo educativo não completaram as investigações previstas, enquanto no grupo controle houve uma evasão significativa, com apenas 31 pacientes completando todos os exames planejados. No grupo de intervenção ($n=73$) houve uma prevalência para indivíduos do sexo feminino ($n=52$ ou 71,24%); a idade média do grupo foi de 56,01 anos. Em comparação, o grupo controle apresentou uma distribuição percentual semelhante à do grupo educativo em relação à variável gênero (n mulheres=22 ou 71,88%). Porém a média de idade do grupo controle foi maior, ou seja, 62,98 anos. Quanto à escolaridade, a Tabela 3 mostra prevalência do nível "Primário Incompleto" (32,43%), seguido do nível "Primário Completo" (24,32%). A renda mensal entre 2 a 3 salários mínimos foi a prevalente (46,57%). A principal condição de moradia foi "Casa Própria" (67,56%). Do grupo educativo, 49 pacientes (67,12%) nunca faltaram às reuniões.

Tabela 1 - Distribuição simples e percentual do grupo educativo e controle, segundo gênero e média de idade

Gênero	Grupo Educativo (n=73)	Grupo Controle (n=31)
Masculino	28,76% (n=21)	28,12% (n=9)
Feminino	71,24% (n=52)	71,88% (n=22)
Idade em anos (média)	56,01 (±11,61)	62,98 (±13,21)

Tabela 2 - Distribuição simples e percentual dos pacientes do grupo controle, segundo a escolaridade

Escolaridade	Grupo Educativo (n=73)	Grupo Controle (n=31)
Ensino Fundamental Incompleto	27 (37,5%)	12 (38,7%)
Ensino Fundamental Completo	23 (30,5%)	8 (25,8%)
Ensino Médio Incompleto	5 (6,9%)	4 (12,9%)
Ensino Médio Completo	7 (9,7%)	3 (9,6%)
Ensino Superior Incompleto	5 (6,9%)	2 (6,5%)
Ensino Superior Completo	6 (8,5%)	2 (6,5%)

Tabela 3 - Distribuição simples e percentual dos pacientes do grupo educativo e do grupo controle, segundo o tipo de moradia

Tipo de Moradia	Grupo Educativo (n=73)		Grupo Controle (n=31)	
	n	%	n	%
Própria	48	67,56	20	64
Alugada	18	22,97	8	26
Depende de outros	7	9,45	3	10

Tabela 4 - Distribuição simples e percentual dos pacientes do grupo educativo e do grupo controle, segundo a renda mensal em salários mínimos

Renda Mensal (SM)*	Grupo Educativo (n=73)		Grupo Controle (n=31)	
	n	%	n	%
1	14	19	8	26
2 a 3	34	47	10	32
3 a 5	7	9	6	19
5 a 10	5	7	2	7
Acima de 10	13	18	5	16

*Salários mínimos

Tabela 5 - Distribuição simples quanto à frequência dos pacientes do grupo educativo às reuniões

Grupo Educativo (n=73)	Frequência nas reuniões coletivas			
	1 Falta	2 Faltas	3 Faltas	Sem faltas
n.º de faltas	15	5	4	49
n	21%	7%	5%	67%

Em relação aos parâmetros biofísicos, houve, após intervenção, uma diminuição do I.M.C., da C.A. e da P.A. sistólica e diastólica, porém nenhum destes parâmetros apresentou uma diferença estatisticamente significativa se comparados com os valores iniciais.

Tabela 6 - Distribuição simples e percentual do grupo educativo e do grupo controle em relação às médias dos parâmetros biofísicos

Parâmetro	Grupo Educativo (n=73)		Grupo Controle (n=31)	
	Inicial (média)	Final (média)	Inicial (média)	Final (média)
Peso (Kg)	81,10 (±21,08)	79,22 (±19,94)	77,08 (±19,38)	78,43 (±19,24)
I.M.C.* (Kg/m ²)	32,50 (±6,75)	31,17 (±6,54)	30,47 (±7,76)	31,03 (±7,81)
C.A. (cm)	102,12 (±10,42)	100,33 (±12,86)	101,14 (±12,01)	102,98 (±13,09)
P.A.S.**(mmHg)	136,38 (±10,42)	134,93 (±17,81)	138,38 (±26,72)	136,12 (±18,19)
P.A.D.***(mmHg)	83,82 (±10,38)	82,59 (±8,69)	83,87 (±11,15)	83,22 (±11,44)

* Índice de Massa Corporal; ** Pressão arterial sistólica; *** Pressão arterial diastólica.

Foi observada no grupo educativo uma redução estatisticamente significativa dos níveis de glicemia (jejum e pós prandial), hemoglobina glicosilada, colesterol total e triglicérides após a intervenção, bem como um aumento significativo do HDL-c.

No grupo controle não foi observada melhora dos parâmetros bioquímicos citados, sugerindo uma escassa adesão à conduta proposta sem o reforço educativo.

Tabela 7 - Variação das médias dos parâmetros bioquímicos no grupo educativo e no grupo controle

Parâmetro	Grupo Educativo (n=73)		Grupo Controle (n=31)	
	Inicial (média)	Final (média)	Inicial (média)	Final (média)
Glicemia jejum (V.N.=70-100mg/%)	137,72 (±46,64)	112,26* (±38,94)	142,67 (±68,1)	150,64 (±72,70)
G.P.P. (V.N.=até 140 mg/%)	167,7 (±95,59)	130,3* (±70,04)	174,92 (±71,41)	187,2 (±95,14)
Hbglicada (V.N.=5-7 mg/%)	9,05 (±10,79)	7,22* (±7,67)	7,39 (±2,7)	7,93 (±2,19)
Triglicérides (V.N.=50-150 mg/%)	157,89 (±135,25)	112,56* (±63,34)	138,28 (±61,16)	164,0 (±96,79)
Colesterol (V.N.=50-200 mg/%)	176,80 (±41,72)	127,36* (±33,34)	191,95 (±52,08)	180,47 (±43,85)
HDL-c (V.N.=acima de 40 mg/%)	32,15 (±8,02)	38,3* (±10,07)	31,61 (±10,48)	31,83 (±10,5)

V.N.= valor de normalidade, *p<0,05

Considerando o aspecto cardiovascular, as avaliações realizadas no grupo educativo evidenciaram uma diminuição da espessura das carótidas ao ecodoppler, porém sem significância estatística. O mesmo pôde ser observado em relação à espessura do septo do VE, da parede do VE e da relação septo/paredo do VE. Foi detectada uma diminuição da massa do VE, embora sem significância estatística. No grupo controle apenas 10 pacientes completaram todas as investigações cardiovasculares (resultados não citados).

Tabela 8 - Quadro Cardiovascular, através das médias dos dados do ecocardiograma e do ecodoppler das carótidas

Grupo Educativo Parâmetro	Médias	
	Inicial (média)	Final (média)
Espessura da Carótida Direita (mm)	0,75 (±0,25)	0,68 (±0,18)
Espessura da Carótida Esquerda (mm)	0,76 (±0,26)	0,70 (±0,19)
Aorta (cm)	3,25 (±0,43)	3,28 (±0,4)
Septo do Ventrículo Esquerdo (VE) (cm)	0,93 (±0,17)	0,9 (±0,15)
Paredo do VE (cm)	0,9 (±0,15)	0,88 (±0,14)
Relação septo/paredo do VE	1,02 (±0,04)	1,01 (±0,04)
Massa do VE (g/m ²)	102,70 (±32,60)	98,76 (±26,78)
Relação volume/massa do VE	0,61 (±0,15)	0,64 (±0,14)

Em resumo, após intervenção educativa, foi possível observar uma melhora significativa dos principais parâmetros bioquímicos estudados, fato não detectado no grupo controle, porém não associada com melhora

estatisticamente significativa dos parâmetros biofísicos. Não houve também melhora relevante dos parâmetros cardiovasculares, possivelmente devido à falta de uma significativa diminuição ponderal.

DISCUSSÃO

A intervenção educacional tem representado uma ferramenta eficiente na prevenção e no tratamento de doenças crônicas nutricionais, como DMT2, Obesidade e SM. Vários estudos¹⁰⁻¹⁶ comprovaram em grupos de pacientes diabéticos, orientados intensivamente e continuamente, uma boa adesão à conduta terapêutica prescrita. Outros autores comprovaram a eficácia da intervenção educacional na prevenção da evolução do quadro de tolerância diminuída à glicose (IGT) para DMT2.¹⁷⁻²⁰ Em relação à SM, o estudo holandês de Medinsk³⁰ não objetivou a comparação de diferentes estratégias de intervenção para a prevenção de DMT2, mas a identificação dos fatores antropométricos e de estilo de vida que estiveram relacionados com as alterações na tolerância à glicose e resistência à insulina. A redução do peso corporal e o aumento na atividade física foram os determinantes mais importantes na melhora da tolerância à glicose e sensibilidade à insulina, favorecendo a redução nos fatores de risco associados à SM.

De fato, parece de grande importância a mudança no estilo de vida como contribuinte para a redução dos fatores de risco relacionados à SM e doenças cardiovasculares em diferentes populações.³¹ Outros estudos^{23-25,30} demonstraram a importância da intervenção educacional e das consequentes modificações do estilo de vida, sobretudo através de uma dietoterapia específica, como, por exemplo, a dieta mediterrânea²² na melhora dos fatores de risco cardiovascular na SM.

Desta forma, este estudo foi direcionado à educação nutricional e à informação a respeito da SM, visando avaliar os efeitos da intervenção sobre os parâmetros biofísicos, bioquímicos e cardiovasculares de portadores da doença.

Foi observado que um programa de educação nutricional pode ser realizado com pacientes de um município do interior do Estado de São Paulo, pois proporcionou benefícios para a saúde desta população,

uma vez que contribuiu para a redução nos fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares, isto é, modificou positivamente os marcadores bioquímicos estudados.

Entre os pacientes avaliados, houve nos 2 grupos predominância do sexo feminino, conforme observado também por outros autores²² que estudaram um grupo de portadores de SM detectando efeitos benéficos da intervenção nutricional sobre os marcadores bioquímicos estudados. A maior prevalência do sexo feminino foi detectada também em recente estudo brasileiro³² que avaliou o perfil antropométrico na SM.

Em relação à idade, o grupo educativo apresentou uma média inferior ao grupo controle, mas por se tratar de pacientes da mesma geração, é possível considerar os 2 grupos apropriados para a comparação. O nível socioeconômico dos 2 grupos foi também comparável, conforme observado através da renda *per capita*, das condições de moradia e do grau de instrução.

Com relação à alteração ponderal apresentada pela população estudada, verificou-se que os indivíduos do grupo educativo apresentaram uma perda ponderal, embora não significativa, no final do estudo, enquanto o grupo controle apresentou um aumento no peso corporal.

Com relação à modificação dos parâmetros metabólicos, o estudo mostrou que o programa educativo contribuiu, entre outros aspectos, para a redução dos níveis de glicemia pós prandial, o que é benéfico em pacientes portadores de fatores de risco, como na SM, para a prevenção do desenvolvimento do DM e de doenças cardiovasculares, conforme observado em recente estudo realizado na Finlândia.³³

Outros estudos brasileiros^{34,35} também demonstraram a eficácia no controle de doenças crônicas, após o período de intervenção fundamentada nos preceitos do aconselhamento dietético.

Segundo Santos,³⁵ a terapia nutricional na SM visa a limitar o consumo de gorduras saturadas e ácidos graxos trans isômeros, os principais envolvidos no aumento da colesterolemia. O aporte protéico deve ser semelhante às recomendações da população geral, com ênfase no consumo de proteínas de origem vegetal e de peixe. Quanto às fibras alimentares, muitos estudos

comprovam que a dieta rica em fibras diminui o risco de doenças coronarianas e *Diabetes Mellitus* Tipo 2, além de contribuir para melhor controle glicêmico. Portanto, a alimentação adequada constitui um fator indispensável não somente no tratamento, como também na prevenção da síndrome metabólica.

Em relação aos efeitos da intervenção educacional na correção dos parâmetros antropométricos alterados na SM, outros autores brasileiros³⁶ relatam uma redução significativa do IMC, do peso e da circunferência abdominal em um grupo de pacientes portadores da SM após reeducação alimentar e apoio psicológico. Esta observação não coincide com os dados do estudo, pois houve diminuição dos valores dos parâmetros citados, mas sem significância estatística, possivelmente pelo tempo limitado da intervenção e pela falta de suporte psicológico. O efeito pode ter sido limitado até pelo tipo de intervenção, isto é, pelo uso de métodos didáticos baseados numa modificação do DPP,¹³ voltado a prevenção do Diabetes Tipo 2 e não específico para a SM.

Os resultados obtidos nos pacientes do grupo educativo, após 12 meses de intervenção, foram satisfatórios em termos de melhora dos parâmetros bioquímicos estudados, tanto em relação ao quadro inicial, bem como em relação ao grupo controle. Entretanto, não houve uma melhora significativa dos parâmetros biofísicos alterados, como elevado IMC, elevada circunferência abdominal e altos níveis da pressão arterial sistólica e diastólica, confirmando os relatos da literatura, que destaca a melhor resposta plasmática em relação aos parâmetros somáticos, pelo menos na primeira fase da intervenção.³¹ Não houve modificações favoráveis dos aspectos cardiovasculares, possivelmente pela ausência de melhora dos parâmetros biofísicos.

A melhora dos marcadores bioquímicos no grupo educativo pode ser associada a modificações do consumo alimentar, possivelmente qualitativas, uma vez que não houve uma diminuição significativa do peso corporal que possa sugerir modificações quantitativas do aporte alimentar. As diferenças no consumo alimentar podem ser atribuídas à intervenção nutricional oferecida, concluindo que as modificações qualitativas na ingestão de alimentos são benéficas aos pacientes portadores de

SM em relação aos marcadores bioquímicos. Apesar do número limitado de pacientes estudados e do período de intervenção que poderia ser mais prolongado (inclusive para estudar uma eventual melhora dos parâmetros antropométricos), a intervenção educacional pode representar uma ferramenta valiosa no tratamento da SM e na redução dos fatores de risco cardiovascular associados à síndrome.

CONCLUSÕES

Concluindo, a SM é uma doença multifatorial e multicausal que necessita de orientação específica para se obter um adequado controle e evitar as manifestações dos fatores de risco. Entre os problemas que dificultam a realização de uma prevenção está a falta de programas específicos de grande abrangência na saúde pública brasileira e mundial. Neste estudo investigou-se a aplicabilidade de um programa de educação nutricional como importante contribuinte para redução nos fatores de risco relacionados à SM, sendo que nem sempre mudanças no estilo de vida são bem sucedidas na população em geral.

Este estudo, embora realizado com um número limitado de pacientes, evidenciou, após intervenção educacional, os seguintes desfechos:

- uma redução estatisticamente significativa nos marcadores metabólicos que se apresentavam com níveis plasmáticos aumentados (glicemia de jejum e pós prandial, hemoglobina glicosilada, colesterol total e triglicérides);
- uma melhora não estatisticamente significativa dos parâmetros de composição corporal alterados (pressão arterial, peso corporal, IMC e circunferência abdominal);
- os parâmetros bioquímicos citados acima (glicemia de jejum e pós prandial, hemoglobina glicosilada, colesterol total e triglicérides) foram reduzidos nos pacientes submetidos à intervenção educacional, independentemente do nível socioeconômico apresentado, objetivo prioritário no processo de educação realizado;
- o programa de educação nutricional e mudança no estilo de vida teve aplicabilidade efetiva em uma

população residente no interior do Estado de São Paulo, uma vez que contribuiu para a redução nos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Pode-se concluir que a intervenção educacional realizada teve efeitos benéficos nos marcadores bioquímicos e no consumo alimentar dos pacientes do grupo de intervenção em relação aos pacientes do grupo controle. A falta de melhora significativa dos parâmetros de composição corporal pode ser atribuída ao período de intervenção que, possivelmente, não foi suficiente para permitir as

mudanças esperadas. São necessários estudos mais prolongados para confirmar esta hipótese.

Conforme já relatado por outros autores, é oportuno que entidades governamentais envolvidas com a saúde pública realizem intervenções planejadas, prolongadas e amplas na população de risco para obter uma prevenção adequada das complicações cardiovasculares. Será assim possível, através da educação interpretada como parte integral do tratamento, proporcionar aos pacientes portadores de fatores de risco uma boa qualidade de vida pelo maior tempo possível.

REFERÊNCIAS

- Portero KCC, Motta DG, Campino AAC. Abordagem econômica e fluxograma do atendimento a pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2 na rede pública de saúde de um município paulista. *Saúde em Revista*. 2003; 5(11):35-42.
- Franco LJ. Epidemiologia do Diabetes Mellitus. In: Lessa I. O adulto brasileiro e as doenças da modernidade: Epidemiologia das doenças crônicas não transmissíveis. São Paulo: Hucitec; 1998.
- American Diabetes Association. The prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25:742-9.
- International Diabetes Federation. Diabetes health Economics: Facts, Figures and Forecasts. Brussels (Belgium), 1999.
- I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiologia*. 2005; 84(supl I):1-28.
- Reaven GM. Banting Lecture: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37:1595-607.
- Alberti KGGM, Zimmet P, Shaw J. For the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; (366):1059-62.
- Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA*. 2001; 285:2486-97.
- Prentice AM, Jebb AS. Obesity in Britain: Gluttony of sloth? *British Medical J*. 1995; 311:437-9.
- Cattalini M, Stucchi ML, Roberto R, Goto SM, Urbano L, Teso A. Benefícios da intervenção educacional participativa no controle metabólico de pacientes ambulatoriais portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2. *Diabetes Clínica*. 2006;10(4):277-83.
- Pieber TR, Holler EA, Siebenhofer A: Evaluation of a structured program of teaching and treatment for Type 2 Diabetes in a rural area of Austria. *Diabetes Medicine*. 1995; 12:349-54.
- Williams GC, Freedman ZR, Deci EL. Supporting autonomy to motivate patients with diabetes to glucose control. *Diabetes Care*. 1998; 21(10):1644-51.
- Wing RR. Behavioral treatment of obesity. Its application to Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1993;16:1:193-9
- García Ortega C, Amaya Bero L. Avaliação da eficiência da unidade de educação em diabetes do hospital de Algeciras. *Rev Española Salud Pública*. 1996; 70:45-50
- Tatti P, Lehmann E. A prospective randomised controlled pilot study for evaluating the teaching utility of interactive educational diabetes stimulators. *Diabetes, Nutrition and Metabolism*. 2003; 16(1):7-23.
- Ciardullo AV, Daghio MM, Brunetti EL. Audit of a sharedcare program for persons with diabetes: baseline and 3 annual followups. *Acta Diabetologica*. 2004; 41(1):9-13.
- Sartor G, Schersten B, Carlstrom S. Tenyear followup of subjects with IGT: prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation *Diabetes*. 1980; 29:41-9.
- Eriksson KF, Lindgärde R. Prevention of type 2 diabetes mellitus by diet and physical exercise The 6year Malmö feasibility study. *Diabetologia*. 1991; 34:891-8.
- Pan XR, Li GW, Wang WY. Effect of diet and exercise in preventing NIDDM in people with IGT The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997; 20:537-44.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG. Prevention of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with IGT. *NEJM*, 2001; 344 (18):1343-50.
- Esposito K, Pontillo A, Palo CD. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women. *JAMA*. 2003; 289(14):1799-804.
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M. Effect of a Mediterranean style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome. *JAMA*. 2004; 292:1440-6.
- Aude YV, Mego P, Mehta JL. Metabolic Syndrome: dietary intervention. *Current Opinion in Cardiology*. 2004; 19:473-9.
- Boulogne A, Vanthuygen MC. Treatment principles for the Metabolic Syndrome. *Press Med*. 2004; 33:673-81.
- Stone NJ. Focus on lifestyle change and the Metabolic Syndrome. *Endocrinology and Metabolism North America*. 2004; 33:493-508.
- Nissen SE, Nicholls S. J.; Sipahi, I. Effect of very high intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis ASTEROID Trial. *JAMA*. 2006; 295:1556-65.
- Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE.. Effects of combination of a statin with niacin as programmed delivery(24 months) on carotid thickness: ARBITER 3. *Current Medical Research and Opinion*. 2006; 22(11):2243-50.
- World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of an Expert Committee (Tech Rep Series 854). Geneva; 1995.
- Wing R, Gillis B. Lifestyle balance: The Diabetes Prevention Program's Lifestyle Change Program – Participant Notebook. DPP Lifestyle Resource Core. NIDDKD, National Institutes of Health. University of Pittsburg, US; 1996.
- Medinsk M, Feskens EJM, Saris WHM. Study on lifestyle intervention and one year. *International Journal of Obesity*. 2003; 27:377-84.

31. Ratner R, Goldberg R, Haffner S. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors. *Diabetes Care*. 2005; 28(4):888-94.
32. Cochete N, Martinelli B, Rodrigues MV, Palma MP, Negrato CA, Barrile SR. Correlação de perfil antropométrico e Síndrome Metabólica em portadores de DM2. *Diabetes Clínica*. 2008; 11:345-51.
33. Lindström J, Peltonen M, Tuomilehto J. Lifestyle strategies for weight control: experience from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Proceedings of Nutrition Society*. 2005; 64:81-8.
34. Rodrigues EM, Soares FPTP, Boog MCF. Resgate do conceito de aconselhamento no contexto do atendimento nutricional. *Revista de Nutrição*. 2005; 18(1):119-28.
35. Santos C, Portella E, Avila S. Fatores dietéticos na prevenção e tratamento de comorbidades associadas à síndrome metabólica. *Rev Nutrição*. 2006; 19(3):389-401.
36. Sharovsky L, Van-Even Ávila A, Perez GH, Romano BW. Tratamento não-farmacológico da síndrome metabólica: visão do psicólogo e do nutricionista *Rev Bras Hipertensão*. 2005; 12(3):182-5.

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE CRIANÇAS MATRICULADAS EM UMA CRECHE BENEFICENTE DA CIDADE DE CATANDUVA-SP

NUTRITIONAL STATUS OF CHILDREN ENROLLED IN A NONPROFIT DAY CARE CENTER IN CATANDUVA-SP, BRAZIL

Terezinha Soares Biscegli*, João Romera**, André Binotti Candido***, Gracy Helen Gaetan Afonso****

RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar o estado nutricional de crianças frequentadoras de uma creche. Estudo transversal de 239 crianças com seis a 78 meses de idade, que frequentavam a creche "Sinharinha Neto" em Catanduva-SP. A avaliação nutricional foi feita por antropometria e analisada pela Classificação da Organização Mundial de Saúde (2006/2007) em todas as crianças do estudo. Das crianças observadas, 45,2% eram do sexo masculino e 54,8% do sexo feminino. A maior parte das crianças tinha entre 2 e 5 anos de idade (64,8%). A grande maioria apresentou-se eutrófica (89,5%). Dentre os distúrbios nutricionais, observou-se 1,3% de desnutrição aguda, 2,5% de desnutrição pregressa e 6,7% de obesidade. A desnutrição pregressa predominou na faixa etária de 25 a 60 meses (83,3%). A desnutrição aguda acometeu apenas crianças entre 2 e 5 anos. Nenhum caso de desnutrição foi observado em maiores de 5 anos. Não se detectou nenhum caso de desnutrição crônica. A obesidade predominou na faixa de 25 a 60 meses (68,8%). Nenhum caso de obesidade foi registrado em menores de 2 anos. Concluiu-se que a transição nutricional (predomínio de obesos sobre desnutridos) observada nas crianças que frequentam a creche "Sinharinha Neto" mostra a necessidade de se adotar medidas preventivas contra a obesidade infantil, tais como mudanças no estilo de vida e nos hábitos alimentares, tanto na creche como nos próprios lares.

Palavras-chave: Criança. Creche. Estado nutricional. Desnutrição. Obesidade.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the nutritional status as determined by anthropometry and classified according to World Health Organization (2006/2007) criteria. Among the evaluated children, 45,2% were males and 54,8% females. The most of children were between 2 and 5 years old (64,8%). The greater number were well-nourished (89,5%). Among the non-eutrophic children, 1,3% presented acute malnutrition, 2,5% past malnutrition and 6,7% obesity. Past malnutrition prevailed in children from 25 to 60 months (83,3%). Acute malnutrition was observed only in children between 2 and 5 years old. Malnutrition was not detected in children older 5 years. Chronic malnutrition was not observed. The obesity prevailed in group from 25 to 60 months (68,8%). Obesity was not detected in children younger 2 years. It was concluded that the nutritional transition (predominance of obesity over malnutrition) observed in the present study indicated the need to adopt effective preventive measures against the childhood obesity, through changes in life style and in alimentary habits, both in the day care center and in the children's homes.

Keywords: Child. Day care center. Nutritional status. Malnutrition. Obesity.

*Pediatria, Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Professora (Nível I) da Disciplina de Puericultura e Clínica Pediátrica e Coordenadora da Área Materno-Infantil do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: terezinhabiscegli@yahoo.com.br

**Pediatria, Professor (Nível III) da Disciplina de Puericultura e Clínica Pediátrica do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

***Pediatria, Ex-residente do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

****Pediatria, Professora (Nível III) da Disciplina de Puericultura e Clínica Pediátrica do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.



INTRODUÇÃO

As creches são instituições educacionais que têm a finalidade de proporcionar condições adequadas para promover o bem-estar da criança, seu desenvolvimento físico, motor, moral e social, bem como estimular seu interesse pela vida em sociedade.¹

A creche vem se tornando uma necessidade significativa da população, em consequência das transformações socioeconômicas que a sociedade vem sofrendo. Como as crianças permanecem na creche de oito a 10 horas/dia e, durante este tempo, recebem dois terços de suas necessidades nutricionais, é necessário que a alimentação e os cuidados oferecidos satisfaçam suas necessidades e influenciem favoravelmente o seu estado nutricional.²

O estado nutricional é consequência de uma série de fatores relacionados não só à ingestão e absorção dos alimentos, como também à disponibilidade dos mesmos e às necessidades específicas de cada nutriente, sendo importante a influência exercida pelo meio ambiente.³ A avaliação do estado nutricional é uma etapa fundamental no estudo de uma criança e seu principal objetivo é verificar se o crescimento está se afastando do padrão esperado devido a alguma doença e/ou condições sociais desfavoráveis.⁴

Devido à alta prevalência de distúrbios como a desnutrição e mais recentemente a obesidade (cuja incidência vem aumentando, com grave prognóstico), a prática constante da vigilância nutricional torna-se necessária em todos os países em desenvolvimento.⁵

Vários são os fatores relacionados à gênese da desnutrição, dentre eles destacam-se a desnutrição intra-uterina, a desnutrição pós-natal, a prematuridade, o abandono precoce do aleitamento materno, as infecções repetidas, além do fraco vínculo mãe-filho.⁶ Já no que concerne à obesidade, os principais fatores implicados estão estritamente relacionados às mudanças no estilo de vida (outros tipos de brincadeiras, mais tempo frente à televisão/computador e maior dificuldade de brincar na rua pela falta de segurança) e nos hábitos alimentares (maior apelo comercial pelos produtos ricos em carboidratos simples, gorduras e calorias, menor custo de produtos de padaria e maior facilidade de fazer preparações ricas em gorduras).⁷

Em decorrência dos fatos expostos anteriormente, o objetivo do presente estudo foi avaliar o estado nutricional das crianças frequentadoras da creche "Sinharinha Neto".

MÉTODOS

Estudo de corte transversal realizado no período de setembro de 2005 a agosto de 2007. Foram incluídas as crianças matriculadas na creche "Sinharinha Neto" na cidade de Catanduva-SP, todas classificadas como de "baixa renda" de acordo com os critérios estabelecidos pela própria creche, que leva em consideração vários fatores tais como renda familiar, tipo de moradia, composição familiar e, principalmente, a necessidade da mãe trabalhar fora de casa.

Das 250 crianças admitidas na creche durante o período do estudo, três foram excluídas por apresentarem doenças capazes de interferir no processo de crescimento (dois com cardiopatia congênita e um com nefropatia crônica), quatro por não comparecerem nos dias de avaliação e quatro por não terem o consentimento dos pais para participar do estudo. Determinou-se o estado nutricional nas 239 crianças de seis a 78 meses incluídas no estudo.

A ficha de matrícula da criança foi utilizada para determinar a idade cronológica (em meses) e o sexo. A antropometria (peso e estatura) obedeceu as técnicas preconizadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS)⁸ e foi realizada exclusivamente pelos autores, especialmente treinados para desempenhar tal tarefa. A medição do comprimento da criança de zero a 24 meses foi feita com a criança em decúbito dorsal (antropômetro horizontal) e para as maiores de dois anos, aferiu-se a altura em posição ortostática (antropômetro vertical). A aferição do peso foi realizada com balança pediátrica (precisão de 10g) e balança plataforma (precisão de 100g), para crianças de até 15 kg ou acima de 15 kg, respectivamente.

Para a avaliação nutricional, utilizaram-se as novas curvas da OMS/2006-2007⁹ que levam em conta as relações entre Peso/Altura (P/A) e Altura/Idade (A/I), sendo o escore Z <-2 e >+2, respectivamente, utilizados para definir desnutrição e obesidade. Foram consideradas

eutróficas as crianças que apresentaram relação P/A e A/I normais; desnutrição aguda as que apresentaram P/A abaixo dos limites e A/I normal; e desnutrição pregressa as que apresentaram P/A normal e A/I abaixo dos limites. Foram classificadas como obesas as crianças que apresentaram P/A acima dos limites.

O presente projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Catanduva e foi solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos responsáveis legais das crianças.

Os resultados foram expressos em porcentagem. Para a análise das variáveis, utilizou-se o teste Z para duas proporções. Considerou-se significativa $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Das 239 crianças estudadas, 108 (45,2%) eram do sexo masculino e 131 (54,8%) do sexo feminino. A idade variou de seis a 78 meses. A faixa etária predominante foi a de 25 a 60 meses com 155 crianças (64,9%), seguida das faixas etárias de maiores de 5 anos com 43 crianças (18,0%) e menores de 2 anos com 41 crianças (17,1%).

A avaliação do estado nutricional está demonstrada na Tabela 1. A desnutrição pregressa predominou na faixa etária de 25 a 60 meses com 5 crianças (83,3%), seguida da faixa de zero a 24 meses com 01 criança (16,7%). A desnutrição aguda acometeu somente crianças na faixa de 25 a 60 meses. Nenhum caso de desnutrição foi observado em crianças maiores de 5 anos. Não se detectou nenhum caso de desnutrição crônica. A obesidade predominou na faixa de 25 a 60 meses com 11 crianças (68,8%), seguida da faixa de maiores de 5 anos com 5 crianças (31,2%). Nenhum caso de obesidade foi registrado em menores de 2 anos. A prevalência de distúrbios nutricionais de acordo com o sexo está demonstrada na Tabela 2. Não se observou diferença significativa ($p > 0,05$).

Tabela 1 – Distribuição das crianças de acordo com o estado nutricional

Estado nutricional	Número de crianças	Porcentagem
Eutrofia	214	89,5%
Desnutrição aguda	03	1,3%
Desnutrição pregressa	06	2,5%
Obesidade	16	6,7%
Total	239	100,0%

Tabela 2 – Distribuição dos distúrbios nutricionais de acordo com o sexo

Distúrbio nutricional	Sexo masculino	Sexo feminino	p
Desnutrição aguda	01	02	0,207
Desnutrição pregressa	03	03	0,500
Obesidade	08	08	0,500
Total	12	13	0,388

DISCUSSÃO

A análise dos dados antropométricos das crianças frequentadoras da creche “Sinharinha Neto” revelou que a grande maioria das crianças apresentou-se eutrófica (89,5%). Dentre as crianças que apresentaram distúrbios nutricionais, houve maior prevalência de obesidade (6,7%) do que desnutrição (3,8%), seja esta aguda ou pregressa. Resultados semelhantes foram observados em outros estudos que evidenciaram um aumento da obesidade em todas as camadas da população, mas, principalmente, em famílias de menor poder aquisitivo.¹⁰ Este fato já é motivo de preocupação em nível de saúde pública, pois a presença de obesidade leva a um aumento das taxas de morbidade e de doenças crônicas como diabetes, doenças cardiovasculares, problemas ortopédicos e distúrbios psicológicos e sociais.¹¹

Nos últimos 30 anos, tem-se observado uma mudança nos padrões nutricionais da população brasileira (transição nutricional), com evidente diminuição de desnutridos e aumento da população de indivíduos com sobrepeso ou obesidade, principalmente devido aos hábitos alimentares inadequados.¹² Dados recentes de uma pesquisa desenvolvida na cidade de Catanduva, em crianças de creche, também demonstrou um predomínio de obesidade sobre desnutrição, na proporção de 4/1.¹³

Neste estudo a prevalência de desnutridos (1,3% de crianças com desnutrição aguda e 2,5% com desnutrição pregressa) foi baixa, em comparação à média populacional dos países em desenvolvimento. A desnutrição aguda reflete uma deficiência nutricional recente, com perda significativa de peso corpóreo, podendo estar associada a várias doenças. Por outro lado, a desnutrição crônica caracteriza-se por baixa estatura para a idade, refletindo deficiências cumulativas de saúde e nutrição durante longo período.¹¹

Comparando-se os resultados do estudo atual com os de um estudo anterior,¹¹ desenvolvido com crianças da mesma creche, observou-se que a prevalência

de desnutrição está diminuindo (de 5,8% para 3,8%), enquanto a prevalência de obesidade permaneceu exatamente igual (6,7%). Resultados diferentes foram observados em um estudo desenvolvido em creches beneficentes do município de São Paulo que demonstrou prevalência similar de desnutrição (7,4%) e obesidade (6,3%).¹⁴ Outro estudo com crianças de creche da cidade de Catanduva-SP² também evidenciou maior número de obesos (15,9%) quando comparado ao número de desnutridos (11,5%), embora a prevalência de distúrbios nutricionais tenha sido consideravelmente maior. Esta diferença pode ser devido ao fato de a creche em questão se localizar em bairro de periferia, abrangendo crianças de situação econômica menos favorecida.² Estudo realizado por Corso e colaboradores,¹⁵ em crianças menores de seis anos, na cidade de Florianópolis-SC, também demonstrou maior prevalência de sobrepeso/obesidade (6,8%) comparada à desnutrição aguda (1,9%). Já outra pesquisa desenvolvida com crianças de ambulatório pediátrico detectou uma porcentagem maior de desnutridos (26,8%) comparada à porcentagem de obesos (14,5%).¹⁶ A divergência de resultados possivelmente se explica pelo fato de se tratarem de populações diversas, avaliadas por critérios diferentes.

Crianças que frequentam creche recebem cerca de 70% de suas necessidades nutricionais durante o período de permanência nessas instituições, através de alimentação balanceada, 10 horas por dia. Em decorrência disto, deveriam estar mais protegidas contra distúrbios nutricionais quando comparadas às crianças da população em geral.¹⁷

A alimentação oferecida às crianças estudadas obedecia a critérios estabelecidos por um nutricionista e era composta de dieta geral, adequada para as diferentes faixas etárias, oferecida em horários controlados. Dessa forma, acredita-se que os casos de obesidade observados (6,7%), embora aquém da média nacional, devam alertar para o fato de que os fatores desencadeantes possam estar relacionados ao ambiente familiar (após a saída da creche, nos finais de semana, feriados e férias), já que

na creche as transgressões alimentares são pouco prováveis. Outro fator que pode estar contribuindo para a obesidade é a falta de atividades aeróbicas na creche, onde os exercícios físicos praticados durante o período de recreação são bastante leves, pois não existe um espaço físico mais amplo onde as crianças possam correr, jogar bola, andar de bicicleta e talvez até praticar natação.

De acordo com os resultados observados no presente estudo, verifica-se que a prevalência de desnutrição está em franca redução, mas que a prevalência de obesidade está se tornando um fato preocupante na população de baixa renda.¹² As crianças que apresentaram distúrbio nutricional foram encaminhadas a profissionais especializados para avaliação mais acurada e intervenções pertinentes.

Pode-se concluir que a transição nutricional (predomínio de obesos sobre desnutridos) já está ocorrendo nas crianças que frequentam a creche "Sinharinha Neto". Isto deve servir de alerta para a necessidade de se adotar medidas preventivas contra a obesidade infantil, tanto na creche como a nível domiciliar. A prática de atividades aeróbicas diárias poderia ser adotada pela creche. Também seria interessante fornecer orientação dietética às mães, por meio de palestras, com o objetivo de ensinar e estimular hábitos alimentares saudáveis e incentivar a prática de esportes durante os finais de semana, feriados e férias. Acompanhamento por pediatra e nutricionista, realizado rotineiramente na própria creche, seria benéfico para detectar e intervir precocemente nos casos de distúrbios. Dessa maneira, a promoção da saúde infantil seria realizada em conjunto, pela creche e pela família.

AGRADECIMENTOS

À coordenadora da creche "Sinharinha Neto" (Sra. Maria Helena Denadai), pelo auxílio na parte operacional e aos professores, funcionários, pais e crianças, pela participação e interesse.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Educação. Diretrizes e bases da educação nacional. Lei nº 9.394, 1996. [citado em 05 de novembro de 2007]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9394.htm
2. Biscegli TS, Polis LB, Santos LM, Vicentin M. Avaliação do estado nutricional e do desenvolvimento neuropsicomotor em crianças frequentadoras de creche. Rev Paul Pediatr. 2007;25(4):337-42.

3. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. The use of whole cow's milk in infancy. *Pediatrics*. 1992;89:1105-9.
4. Monte C. Malnutrition: a secular challenge to child nutrition. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76 (Supl3):S285-97.
5. Comitê de Nutrição da Sociedade de Pediatria de São Paulo. Avaliação do Estado Nutricional das Crianças. *Rev Paul Pediatr*. 1992;10:102-3.
6. Nóbrega FJ, Campos ALR, Nascimento CFL. Vínculo Mãe/Filho na Desnutrição. In: Nóbrega FJ, Campos ALR, Nascimento CFL, editores. *Distúrbios Nutricionais e Fraco Vínculo Mãe/Filho*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2000. p. 55-65.
7. Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:971-7.
8. Autoria não referida. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Org Tech Rep* 1995;854:1-452.) e (Hamill PV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF. NCHS growth curves for children birth-18 years. *United States: Vital Health Stat* 1977;11:1-74.
9. Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martines J. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology *Food Nutr Bull*. 2004; 25(Suppl 1): S15-26.
10. Taddei JA, Colugnati FA, Rodrigues EM. Transição nutricional em menores de 5 anos: evidência dos inquéritos antropométricos brasileiros. In: Cardoso AL, Lopes LA, Taddei JA, editores. *Tópicos atuais em nutrição pediátrica*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 11-43.
11. Biscegli TS, Corrêa CE, Romera J, Hernandez JL. Avaliação do estado nutricional e prevalência de carência de ferro em crianças freqüentadoras de uma creche. *Rev Paul Pediatr*. 2006;24:323-9.
12. Batista Filho M, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cad Saude Publica*. 2003;19(S1):S181-91.
13. Biscegli TS, Corrêa CE, Romera J, Candido AB. Estado nutricional e carência de ferro em crianças freqüentadoras de creche antes e 15 meses após intervenção nutricional. *Rev Paul Pediatr*. 2008;26:124-9.
14. Machado EH, Brasil AL, Palma D, Taddei JA. Condição nutricional e prevalência de anemia em crianças matriculadas em creches beneficentes. *Rev Paul Pediatr*. 2005;23:21-6.
15. Corso AC, Botelho JL, Zeni LA, Moreira EA. Sobrepeso em crianças menores de seis anos de idade em Florianópolis, SC. *Rev Nutr*. 2003;16:21-8.
16. Torres MA, Queiroz SS, Schwartsman C, Santos E, Nóbrega FJ. Prevalência de anemia e avaliação da condição nutricional de crianças atendidas no ambulatório de pediatria do Programa Einstein na comunidade de Paraisópolis. *Rev Paul Pediatr*. 2002;20:61-8.
17. Taddei JA, Cannon MJ, Warner L, Souza P, Vitale S, Palma D et al. Nutritional gains of underprivileged children attending a day care center in Sao Paulo City, Brazil: nine month follow-up study. *Rev Bras Epidemiol*. 2000;3:29-37.

FATORES RELACIONADOS À PREDISPOSIÇÃO PARA ANOMALIAS HEREDITÁRIAS EM ALUNOS DE INSTITUIÇÕES PARA PORTADORES DE NECESSIDADES ESPECIAIS

FACTORS MADE A LIST TO THE PREDISPOSITION FOR HEREDITARY ANOMALIES IN STUDENTS OF INSTITUTIONS FOR CARRIERS OF SPECIAL NECESSITIES

Nilce Barril*, Luis Valério Filho**

RESUMO

Os defeitos congênitos são malformações presentes ao nascimento, ou adquiridas até o primeiro mês de vida em consequência de fatores genéticos, ambientais ou de ambos. Os distúrbios genéticos constituem importante categoria das doenças humanas. Tanto as cromossomopatias quanto as doenças monogênicas são responsáveis por grande parte de todo desperdício reprodutivo, malformações congênitas e retardo mental. O presente trabalho teve por objetivo levantar os fatores relacionados à predisposição para anomalias hereditárias em alunos matriculados em instituições para portadores de necessidades especiais localizadas no noroeste paulista. A metodologia utilizada constou de catalogações de informações sobre condições socioeconômicas, histórico obstétrico e gestacional e exposição a teratógenos das mães e de seus respectivos filhos, afetados por malformações congênitas. Foram considerados: idade, sexo, condições clínicas pós e perinatais, fatores de risco familiares e gestacionais, realização do exame de cariótipo e definição de diagnóstico. Foram analisados dados de 442 alunos e de 436 mães. O histórico familiar revelou casos de retardo mental na família e outros casos de doença ou malformações semelhantes. A recorrência familiar foi a evidência mais frequente do componente hereditário na etiologia das malformações, seguidas de retardo mental em outros membros da família, natimortos, abortos espontâneos e consanguinidade parental. Ausência de cariótipo em 65% deles e de diagnóstico em 66% dos casos. O percentual expressivo (90%) de casos com evidências sugestivas de etiologia hereditária e de casos sem diagnóstico definido (66%) evidenciam a necessidade de políticas públicas que estimulem a capacitação e atuação profissional em relação às doenças hereditárias.

Palavras-chave: Malformações congênitas. Genética médica. Aconselhamento genético.

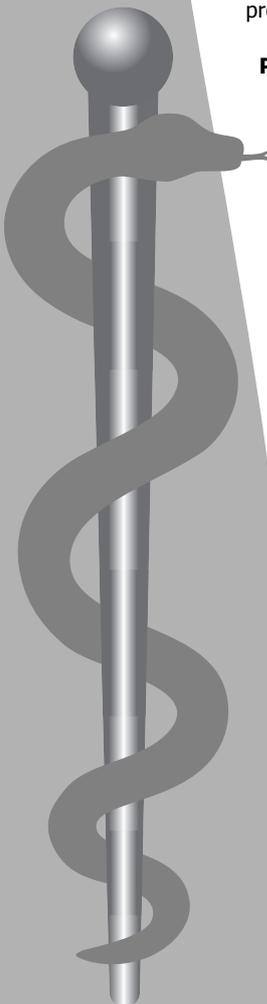
ABSTRACT

The congenital defects are birth defects present at the birth, or acquired up to the first month of life as a consequence of genetic factors, environmental or both. The genetic disturbs constitute an important of the human diseases category. So many the chromosomopatics how much the diseases monogenics are responsible for great part of any reproductive waste, birth defects and mental retardation. The present work had since objectives valued the factors made a list to related to predisposition for hereditary anomalies in students of the institutions for bearers of special necessities located in the northwest of Sao Paulo. The used methodology there consisted of cataloguing of informations on conditions obstetric, historical gestacional and exhibition to teratogenics agents of the mothers and of his respective children they were considered: clinical conditions powders and perinatais, familiar factors of risk and pregnancy, realization of the examination of karyotype and definition of diagnosis. There were analysed 442 students and 436 mothers. The historical relative revealed cases of mental retardation in the family and other cases of disease or others similar birth defects. The familiar reappearance went to evidence more frequent of the hereditary component in the etiology of the birth defects, resulted from mental retardation in other members of the family, perinatal mortality, spontaneous abortions and parental consanguinity. The expressive percentage (90%) of cases with suggestive evidences of and hereditary etiology and of cases without definite diagnosis (66%) they show up the necessity of public politics that stimulate the ability and professional acting in relation the hereditary diseases.

Keywords: Birth defects. Medical genetics. Genetic counseling.

* Mestre e Doutora em Genética pela Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Docente da disciplina de Genética Humana e Clínica do curso de Medicina; geneticista responsável pelo Laboratório de Citogenética Humana e pelo Ambulatório de Aconselhamento Genético das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: nbarril@terra.com.br

** Biomédico, estagiário do laboratório de Citogenética Humana das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.



INTRODUÇÃO

Os defeitos congênitos são definidos como malformações presentes ao nascimento, ou adquiridas até o primeiro mês de vida, e incluem toda anomalia funcional ou estrutural do desenvolvimento fetal em consequência de fatores genéticos, ambientais ou de ambos. Essas alterações apresentam relevância crescente como causa de sofrimento e prejuízos à saúde da população geral.^{1,2,3}

Embora os fatores genéticos tenham participação em praticamente todas as doenças humanas em decorrência de suas interações com o ambiente em que o indivíduo se desenvolve, a sua participação como agente etiológico das malformações congênitas é variável.³ De modo geral as doenças humanas podem ser incluídas entre dois extremos de um mesmo espectro. Aquelas de etiologia completamente genéticas e as completamente ambientais. Dessa maneira, a distinção entre doenças genéticas e ambientais é em grande parte artificial, já que a classificação é feita quantitativamente dependendo das contribuições relativas dos componentes genéticos e ambientais. Entretanto, a distinção ainda tem utilidade na medida em que enfatiza o nível no qual medidas preventivas serão mais eficazes. São denominados genéticos, os distúrbios nos quais há uma contribuição genotípica importante na etiologia. Essas patologias são classificadas em cromossômicas, monogênicas e multifatoriais. A idade materna avançada, agentes ambientais, como por exemplo, as radiações ionizantes, vírus e drogas representam as principais causas das cromossomopatias.⁴⁻⁸

As gênicas ou mendelianas raras isoladamente, mas que no conjunto acometem cerca de 2% da população geral, são consequentes de uma única mutação. Os distúrbios multifatoriais ou poligênicos são causados por fatores genéticos múltiplos e, em muitos casos, ambientais, cada um com um efeito isolado relativamente pequeno, mas com atuação aditiva na determinação do caráter. São relativamente comuns na população e o número de patologias descritas com esse padrão de herança é cada vez maior.^{4,5,8}

As doenças de origem genética constituem uma importante categoria das patologias humanas.

Particularmente, as cromossomopatias são responsáveis por grande proporção de todo o desperdício reprodutivo, malformações congênitas e retardo mental, além de desempenhar um importante papel na patogenia do câncer. Tais anomalias representam 60 ou mais síndromes identificáveis, que coletivamente são mais comuns que todos os distúrbios monogênicos mendelianos em conjunto. Estima-se que afetem 0,7% dos nascidos vivos, 2% das gestações em mulheres com mais de 35 anos e 50% dos abortos espontâneos no primeiro trimestre.⁴⁻⁸

A importância dos fatores genéticos não está limitada às patologias com mecanismo de herança mendeliana ou a anomalias decorrentes de aberrações cromossômicas. Também em doenças de maior prevalência, pode-se reconhecer a participação de fatores genéticos na sua etiologia, os quais são comumente designados por predisposição ou fatores constitucionais. Nessa classe estão incluídas a aterosclerose, a hipertensão, a febre reumática, a artrite reumatóide, as colagenoses, as diabetes, a tireotoxicose, as degenerativas, como a doença de Alzheimer, entre outras.^{4,5,8}

OBJETIVO

No Brasil, a maioria dos pacientes e famílias acometidos por doenças genéticas ou influenciados pelos genes, desconhece a condição médica que possuem e não foram investigados de maneira adequada para evidenciar os fatores hereditários envolvidos na etiologia do distúrbio. Diante desta observação, foi proposto o presente estudo que teve por objetivo levantar os fatores relacionados à predisposição para anomalias hereditárias em alunos matriculados em quatro instituições para portadores de necessidades especiais localizadas em quatro cidades diferentes do noroeste paulista.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de caráter descritivo, exploratório e de abordagem quali-quantitativa que utilizou instrumento para coleta de dados estruturado para o próprio projeto, contendo informações sobre as mães e seus respectivos filhos, aqui referidos como probandos. O formulário para coleta de dados maternos

apresentou as variáveis: idade, grau de instrução, estado civil, número de gestações, número de abortos espontâneos e de natimortos, além da exposição a agentes teratogênicos durante a gestação. Para os probandos foram considerados: idade, sexo, condições clínicas pós e perinatais, fatores de risco familiares e gestacionais sugestivos para anomalias congênitas, realização do exame de cariótipo e definição do diagnóstico clínico.

Foram analisados retrospectivamente, os prontuários de 442 alunos e de 436 mães. O número de mães foi menor por que, em alguns casos, dois ou mais probandos eram irmãos. A coleta de dados foi realizada através de observações e catalogações dos dados dos alunos e suas mães, através de consultas aos registros de arquivos escolares dos alunos matriculados em quatro unidades de escolas para portadores de necessidades especiais localizadas em quatro municípios diferentes do noroeste paulista. Paralelamente ao processo de avaliação dos arquivos, os dados foram complementados através de entrevistas individuais com os pais ou responsáveis, agendadas previamente, para obtenção de informações pretendidas pelo projeto e não documentadas nos prontuários escolares.

Anteriormente ao início da coleta de dados, foi solicitada autorização ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos das Faculdades Integradas Padre Albino, Catanduva-SP, através de envio do projeto de pesquisa e posterior autorização sob parecer de número 13/95. Todos os responsáveis pelas instituições onde a pesquisa foi realizada, assim como os responsáveis pelos participantes, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Finalizada a coleta, os dados foram inseridos em planilha do *Microsoft Excel*, para tabulação, apresentação e análise dos resultados obtidos que foram apresentados em tabelas de frequência simples e porcentagem.

RESULTADOS

A idade materna variou de 15 a 52 anos, 82% eram donas de casa e o estado civil predominante foi o de casada (75%). Quanto à escolaridade, a maioria das mães não havia completado o ensino fundamental (63%).

Em relação aos dados obstétricos e históricos reprodutivos, 28% relataram quatro ou mais gestações, 19% três, 29% duas e 24% apenas uma (Tabela 1).

Considerando os fatores de risco gestacionais, 75% das entrevistadas afirmaram não ter sofrido nenhum aborto espontâneo, 12% sofreram dois ou mais e em 13% constatou-se a ocorrência de um aborto espontâneo. Ocorrência de um ou mais natimortos sem causas definidas foi relatada por 14% das mães participantes do estudo (Tabela 1).

Tabela 1 - Grau de instrução, número de gestações, abortos e natimortos apresentados pelas mães

	Número (N=436)	Frequência (%)
Grau de instrução		
Ensino fundamental completo	40	9
Ensino fundamental incompleto	274	63
Ensino médio completo	31	7
Ensino médio incompleto	22	5
Ensino superior completo	22	5
Escola especial	16	4
Nenhum	31	7
Número de gestações		
Uma	105	24
Duas	126	29
Três	84	19
Quatro ou +	121	28
Número de abortos (espontâneos)		
Um	56	13
Dois ou +	51	12
Nenhum	329	75
Número de natimortos		
Um ou +	62	14
Nenhum	374	86

Em relação aos alunos, 60% eram do sexo masculino e 50% do feminino, a idade variou de 3 meses a 32 anos, todos apresentavam malformações congênitas e estavam institucionalizados em escolas para portadores de necessidades especiais. Verificou-se que 40% apresentaram baixo peso e estatura ao nascimento, 16% cianose, icterícia, convulsão e febre durante a primeira semana de vida, 65% não apresentavam exame de cariótipo e 66% não tinham diagnóstico etiológico (Tabela 2).

Tabela 2 - Características clínicas dos probandos ao nascimento, realização dos cariótipos e definição do diagnóstico etiológico

Características clínicas	Número (N=442)	Frequência (%)
Baixo peso	177	40
Cianose	71	16
Convulsão	71	16
Febre	71	16
Realização do cariótipo		
Alunos com cariótipo	155	35
Alunos sem cariótipo	287	65
Definição do cariótipo etiológico		
Alunos com diagnóstico definido	150	34
Alunos sem diagnóstico definido	292	66

O histórico familiar revelou casos de retardo mental na família em 23% da amostra e 32% declararam haver outros casos de doença semelhante à dos probandos ou outras malformações na família. A consanguinidade parental foi observada em 40 (9%) casais participantes do estudo. Fatores ambientais potencialmente teratogênicos foram relatados por 4% das mães entrevistadas e 32% revelaram a ocorrência de doenças pré existentes (diabetes, epilepsia, outras) (Tabela 3).

Tabela 3 - Fatores de riscos familiares para os probandos

Fatores de Risco Familiar	Número (N=442)	Frequência (%)
Diabetes	53	12
Epilepsia	48	11
Outras doenças	40	9
Retardo mental na família	101	23
Ocorrência familiar de doenças semelhantes e/ou outras malformações	142	32
Consanguinidade parental	40	9
Fatores ambientais	18	4

O Gráfico 1 mostra os percentuais encontrados para cada um dos fatores de risco familiares e gestacionais para os probandos diagnosticados pelo presente trabalho.

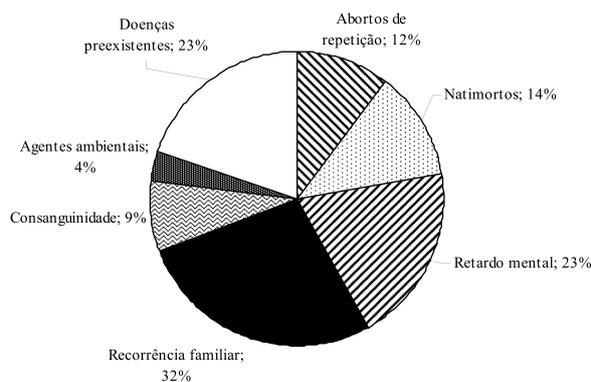


Gráfico 1 - Percentual para cada um dos fatores de risco familiares e gestacionais no grupo dos probandos

DISCUSSÃO

Algumas cromossomopatias são esporádicas, sem causa aparente ou conhecida, enquanto outras são herdadas de genitores portadores de alterações cromossômicas estruturais equilibradas. As consequências clínicas das cromossomopatias dependem dos cromossomos e genes envolvidos. Deve-se suspeitar de distúrbios cromossômicos, principalmente quando o

indivíduo apresenta malformações congênicas múltiplas, óbito peri ou pós natal, retardo mental, amenorréia primária, abortamento de repetição e esterilidade. São também frequentes o baixo peso ao nascimento, baixa estatura, diminuição dos reflexos e alterações no tônus muscular.^{4,6,7}

A identificação das síndromes monogênicas exige investigação mais complexa do que as cromossômicas, pois com exceção de alguns casos, não existem exames específicos para a sua identificação. Torna-se, então, necessário o conhecimento da sintomatologia clínica já descrita na literatura para comparação com aquelas apresentadas pelo paciente. Além disso, a determinação do padrão de herança e da localização cromossômica, autossômica ou ligada ao sexo, do gene mutante para oferecimento de cálculo preciso do risco de recorrência exige análise cuidadosa da genealogia da família. Devendo-se identificar e considerar todos os indivíduos afetados, natimortos e, principalmente, a consanguinidade parental.^{2,4-9}

Neste estudo, a recorrência familiar foi a evidência mais frequente do componente hereditário na etiologia das malformações apresentadas pelos probandos da casuística, seguidas da ocorrência de retardo mental em outros membros da família, natimortos, abortos espontâneos, consanguinidade parental e as condições clínicas peri e pós natais dos probandos, além de estarem de acordo com conhecimentos clássicos da literatura.

No Brasil, os avanços metodológicos da genética observados nas últimas cinco décadas ainda não se transformaram em sinônimo de disponibilidade dos testes genéticos para a maioria da população, talvez em consequência do elevado custo de tais testes. No entanto, a experiência de outros países demonstra que a popularização dos exames genéticos reduz, em médio prazo, o seu custo final. Neste contexto, deve-se considerar, por exemplo, o exame de cariótipo, que é realizado uma única vez na vida e pode trazer a informação que uma bateria de outros exames laboratoriais não traria.¹⁰⁻¹² A determinação da etiologia das malformações congênicas, além de reduzir o número de procedimentos médicos desnecessários pode possibilitar início de tratamento precoce com consequente melhoria na

qualidade de vida, oferecimento de aconselhamento genético seguro, em especial na definição do risco de recorrência, o que é fundamental para as decisões reprodutivas do afetado e de seus familiares.²

De acordo Brunoni,¹² a maioria dos pacientes e famílias acometidos por distúrbios congênitos de etiologia genética ou ambiental sequer foram investigados de maneira adequada para evidenciar os fatores envolvidos na determinação de suas síndromes. O número de procedimentos e pessoal envolvido com aconselhamento genético no Brasil foi avaliado em 2008, sendo considerado insuficiente em quantidade, embora qualificado para a realização do processo. Estima-se que intervenções de genética clínica e aconselhamento genético não são praticadas na maioria dos pacientes e famílias que padecem de doenças hereditárias.¹⁰

O elevado número de alunos sem diagnóstico clínico definido e sem a realização do exame de cariótipo identificado no presente estudo são concordantes com

tais situações e ressaltam a realidade brasileira em relação a políticas públicas que estimulem a capacitação e atuação profissional em relação aos distúrbios hereditários.

CONCLUSÕES

O percentual expressivo (90%) de casos com evidências sugestivas de etiologia hereditária e de casos sem diagnóstico definido (66%) identificados no presente trabalho permite concluir que os municípios avaliados apresentam os mesmos problemas das demais cidades brasileiras em relação ao estabelecimento do diagnóstico e realização de aconselhamento genético aos pais e demais membros da família sob risco potencial de prole malformada.

Os resultados obtidos permitiram obter informações sobre a necessidade da criação do Laboratório de Citogenética Humana e da inserção do ambulatório de Aconselhamento Genético das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA).

AGRADECIMENTO

À jornalista Ana Carolina Gama pela valiosa revisão no texto em especial ao abstract.

REFERÊNCIAS

1. Lynberg MC, Edmonds LD. State use of birth defects surveillance. In: Wilcox LS, Marks JS, editors. From data to action. CDC's public health surveillance for women, infants and children. Atlanta: U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention; 1995. p. 217-29.
2. Organização Pan-Americana da Saúde. Prevenção e controle de enfermidades genéticas e os defeitos congênitos: relatório de um grupo de consulta. Washington DC: Organização Pan-Americana da Saúde; 1984. (Publicação Científica 460).
3. Horovitz DDG, Llerena Jr. JC, Mattos RA de. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. Cad Saúde Pública. 2005 Aug 19;21(4):1055-64.
4. Nussbaum RL, Mc Innes RR, Willard HF. Thompson & Thompson: genética médica. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
5. Read A, Donnai D. Genética clínica: uma nova abordagem. São Paulo: Artmed; 2008.
6. Smith DW. Síndromes de mal formações congênitas. São Paulo: Manole; 1985.
7. Wiedemann H, Kunze J, Dibbern H. Atlas de síndromes clínicas dismórficas. 3ª ed. São Paulo: Manole; 1992.
8. Mustacchi Z, Peres S. Genética baseada em evidência: síndromes e heranças. São Paulo: CID; 2000.
9. Arruda TAM, Amorim MMR, Souza ASR. Mortalidade determinada por anomalias congênitas em Pernambuco, Brasil, de 1993 a 2003. Assoc Med Bras. 2008; 54(2):122-6.
10. Pina-Neto JM. Genetic Counseling. J Pediatr. 2008; 84(4 Suppl):S20-26.
11. Walker AP. Genetic counseling. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, editors. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. Philadelphia: Churchill Livingstone-Elsevier; 2007. p. 717-46.
12. Brunoni D. Aconselhamento genético. Cad Saude Col. 2002; 7(1):101-7.

DESENVOLVIMENTO DO FENÓTIPO OSTEoblástico EM CÉLULAS-TRONCO DERIVADAS DA MEDULA ÓSSEA MARCADAS COM CFDA¹

DEVELOPMENT OF THE OSTEOLASTIC PHENOTYPE IN BONE MARROW STEM CELLS LABELED WITH CFDA

Luciana Gonçalves Sicchieri*, Amanda Buosi de Biagi**, Paulo Tambasco de Oliveira***, Marcio Mateus Beloti***, Adalberto Luiz Rosa***

RESUMO

O uso de biomateriais associados à células tem sido amplamente investigado na área de engenharia de tecido ósseo, sendo que a participação das células transplantadas no reparo ósseo pode ser avaliada pela marcação das mesmas com compostos fluorescentes. No entanto, o efeito desses marcadores no comportamento das células ainda não foi investigado. O objetivo desse estudo foi avaliar o desenvolvimento do fenótipo osteoblástico em culturas de células-tronco derivadas de medula óssea de ratos, marcadas com o composto fluorescente CFDA comparado à células não marcadas. As células foram cultivadas em meio osteogênico para avaliação da proliferação celular aos 3, 7 e 10 dias, síntese de proteína total e atividade de fosfatase alcalina aos 10 dias, e formação de matriz mineralizada aos 17 dias. Os experimentos foram realizados em quintuplicata e os dados comparados pelo teste de Mann-Whitney. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes em todos os parâmetros avaliados, com exceção da proliferação celular que aos 7 dias foi maior ($p=0,01$) nas culturas marcadas com CFDA comparadas às não marcadas. Os resultados indicam que a marcação com o composto fluorescente CFDA não afeta a diferenciação osteoblástica de culturas de células-tronco e, portanto, tal marcador é adequado para ser empregado em experimentos de engenharia de tecido ósseo.

Palavras-chave: Engenharia de tecido ósseo. Células-tronco. Osteoblastos. CFDA.

ABSTRACT

The use of biomaterials with cells has been investigated thoroughly in the area of bone tissue engineering. The participation of transplanted cells into bony repair can be evaluated by labeling them with fluorescent compounds. However, the effect of those markers on the behavior of the cells has not been investigated. The objective of that study was to evaluate the development of osteoblastic phenotype in rat bone marrow stem cell cultures labeled with the fluorescent compound CFDA compared to non-labeled cells. Cells were cultured in osteogenic medium and cell growth was evaluated at day 3, 7 and 10, total protein content and alkaline phosphatase activity at day 10, and bone-like nodule formation at day 17. The experiments were carried out in quintuplicate and data were compared by Mann-Whitney test. Significant statistic differences were not observed for any parameter but cell growth at day 7 that was higher ($p=0,01$) for labeled cultures. The results show that labeling cell cultures with CFDA does not affect the osteoblastic differentiation of stem cells and, therefore, such compound is suitable for being used in bone tissue experiments.

Keywords: Bone tissue engineering. Stem cells. Osteoblasts. CFDA.

¹Trabalho realizado no Laboratório de Cultura de Células da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da USP e financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

*Mestranda em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da USP – MSc. Contato: luforp@hotmail.com

**Graduanda da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da USP.

*** Professores Doutores da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da USP – PhD.



INTRODUÇÃO

A engenharia de tecidos é uma nova área de pesquisa que utiliza princípios e técnicas de engenharia e biologia para o reparo, modificação e crescimento de tecidos vivos usando biomateriais, células e fatores de crescimento, sozinhos ou em combinação.¹ Quando aplicada ao estudo da formação e reparo ósseo é chamada de engenharia do tecido ósseo.²

Células de várias origens podem ser utilizadas, sendo comum o uso de células-tronco retiradas da medula óssea e diferenciadas em osteoblastos. Essas células são cultivadas e o fenótipo osteoblástico pode ser avaliado de acordo com os diferentes períodos de cultura. Assim, na fase inicial há predomínio da proliferação celular; na fase intermediária, da deposição da matriz extracelular e, na fase tardia, ocorre predomínio da mineralização da matriz extracelular.³

Um problema recorrente é determinar se realmente ocorre a participação dessas células no reparo ósseo proporcionado pelas técnicas de engenharia de tecido ósseo, o que pode ser feito pela marcação das mesmas com compostos fluorescentes. No entanto, ainda não se conhece o efeito desses compostos no desenvolvimento do fenótipo osteoblástico de células-tronco de medula óssea. Portanto, o objetivo desse trabalho foi avaliar se o composto amino-reativo diacetato de carboxifluoresceína (do inglês CFDA), que se liga ao citoesqueleto das células, afeta a diferenciação osteoblástica de células-tronco derivadas da medula óssea de ratos.

MATERIAL E MÉTODOS

Obtenção de cultura de células-tronco mesenquimais de medula óssea de ratos

Células-tronco mesenquimais foram obtidas de medula óssea dos fêmures dos ratos, como descrito por Maniopoulos e colaboradores.⁴ Os ratos foram mortos com excesso de anestésico Ketamina e Xylamina. A antisepsia foi realizada com solução de povidina-iodo alcoólica seguida da dissecação da pele da região dos fêmures e da região abdominal. Após uma nova antisepsia no plano muscular com clorexidina aquosa, os músculos da região femoral foram removidos e os fêmures

extraídos sem exposição da medula. Os fêmures retirados foram transportados em meio de transporte contendo alfa-MEM (Gibco) suplementado com 500 µg/ml de gentamicina (Gibco) e 3 µg/ml de fungisona (Gibco). Em seguida, as epífises foram removidas e a medula óssea foi extraída do fêmur por meio de irrigação com Meio Total Suplementado (MTS) composto de: meio essencial mínimo modificação alfa (alfa-MEM – Gibco Life Technologies, EUA), suplementado com 15% de soro fetal bovino (Gibco), 50 µg/ml de vancomicina (Acros Organics, Belgica), 0,3 µg/ml de fungizona (Gibco), 50 µg/ml de gentamicina (Gibco), 5 µg/ml de ácido ascórbico (Gibco) e 7 mM de beta-glicerofosfato (Sigma, EUA). Na subconfluência, as culturas foram enzimaticamente removidas com uma solução de tripsina a 0,25% (Gibco), 1,3 mg/ml de colagenase e EDTA a 1 mM (Gibco) e as células subcultivadas por períodos de até 17 dias e observadas em microscópio de fase invertido (Axiovert 25, Carl Zeiss, Alemanha). O meio de cultura (MTS) foi substituído a cada 3 ou 4 dias. Durante todo o tempo de cultivo, as células foram mantidas a 37°C e atmosfera umidificada contendo 5% de CO₂ e 95% de ar atmosférico.

A subcultura foi desenvolvida utilizando a densidade de plaqueamento 2x10⁴ células por poço em 2 grupos experimentais: (1) células não marcadas; (2) células marcadas com CFDA (Vybrant CFDA SE - Molecular Probes, EUA).

Para a marcação, as células foram incubadas em 10 ml de CFDA 20 µM em PBS a 37°C por 15 minutos e, em seguida, mantidas em meio de cultura por 30 minutos.

Avaliação do desenvolvimento do fenótipo osteoblástico

Os parâmetros indicativos do fenótipo osteoblástico foram avaliados seguindo protocolos descritos em Rosa e colaboradores,⁵ Rosa e Beloti⁶ e Rosa e colaboradores:⁷

1) Proliferação e viabilidade celular aos 3, 7 e 10 dias de subcultura pelo ensaio colorimétrico MTT {brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio]} (Sigma). Trata-se de um sal que é reduzido por proteinases mitocondriais ativas apenas em células viáveis;⁸

2) Atividade de fosfatase alcalina aos 10 dias de subcultura por hidrólise de tmlftaleína monofosfato utilizando um kit comercial (Labtest Diagnostica);

3) Síntese de proteína total aos 10 dias de subcultura pelo método de Lowry e colaboradores;⁹

4) Análise da formação de matriz mineralizada aos 17 dias de subcultura utilizando a coloração por vermelho de alizarina.

Todos os experimentos foram realizados em quintuplicata.

As amostras foram avaliadas em espectrofotômetro sendo o ensaio de MTT em comprimento de onda de 570-650 nm (μ quant – Biotec Instruments, Inc.); fosfatase alcalina em 590nm (CE 3021 – Cecil); proteína total em 680 nm (CE 3021 – Cecil); e formação de matriz mineralizada em 405 nm (μ quant – Biotec Instruments, Inc.).

Análise estatística

Os dados foram comparados pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney e considerados estatisticamente significantes para valores de p menores ou iguais a 0,05.

RESULTADOS

As culturas de células marcadas com CFDA não apresentaram qualquer alteração nos parâmetros avaliados como proliferação celular, atividade da fosfatase alcalina, síntese de proteínas totais e síntese da matriz mineralizada, com exceção da proliferação celular que aos 7 dias foi maior ($p=0,01$) nas culturas marcadas com CFDA comparadas às não marcadas (Figuras 1-4). Foi observado que as células apresentaram marcação de baixa intensidade em todo o citoesqueleto (Figuras 5 e 6).

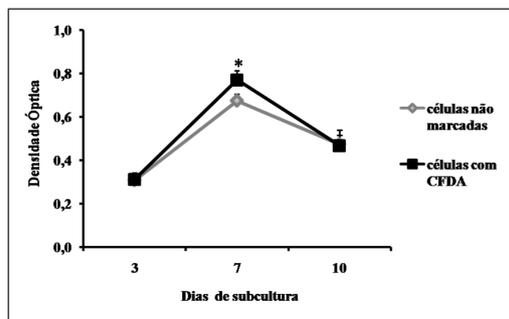


Figura 1 – Proliferação celular, aos 3, 7 e 10 dias de subcultura, em cultura de células marcadas ou não com CFDA

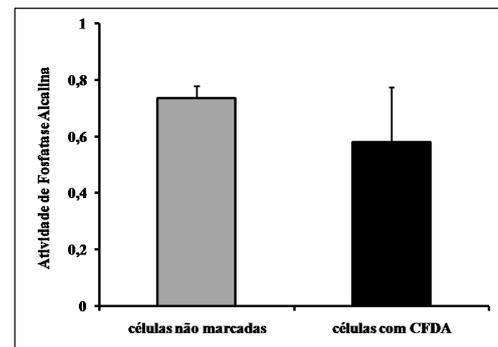


Figura 2 - Atividade de fosfatase alcalina, aos 10 dias de subcultura, em cultura de células marcadas ou não com CFDA

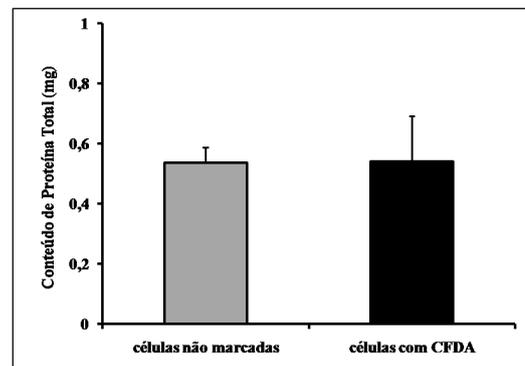


Figura 3 - Síntese de proteínas totais, aos 10 dias de subcultura, em cultura de células marcadas ou não com CFDA

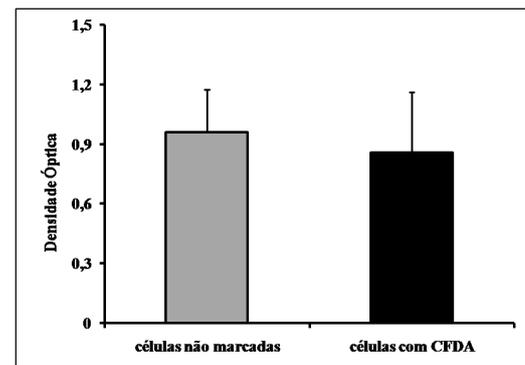


Figura 4 - Síntese de matriz mineralizada, aos 17 dias de subcultura, em cultura de células marcadas ou não com CFDA



Figura 5 – Células osteoblásticas marcadas com CFDA. Microscopia de fluorescência 20x

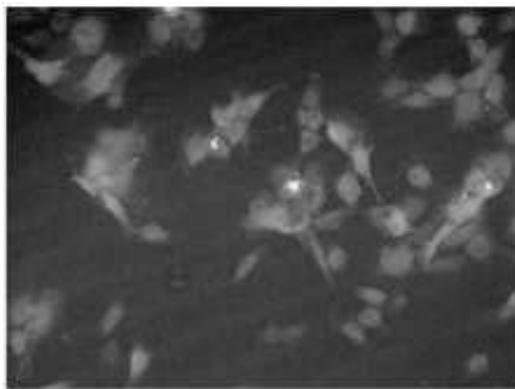


Figura 6 – Células osteoblásticas marcadas com CFDA. Microscopia de fluorescência 40x

Os resultados obtidos mostraram que as células-tronco derivadas da medula óssea são capazes de proliferar e se diferenciar em osteoblastos, apresentando ao longo do tempo as diversas fases de desenvolvimento do fenótipo osteoblástico descritas por Beck³ e anteriormente descritas em trabalhos do nosso laboratório.⁵⁻⁷

De interesse para futuros experimentos avaliando métodos utilizados em engenharia de tecido ósseo, observou-se que o CFDA não causa alterações na proliferação celular e no desenvolvimento do fenótipo osteoblástico em cultura de células-tronco derivadas da medula óssea de ratos.

Os resultados da proliferação celular corroboram observações anteriores com diferentes modelos de culturas de células,^{10,11} mas contrariam outros autores que descreveram um aumento na ocorrência de apoptose, a morte celular programada, em culturas de neutrófilos.¹² No

presente estudo foi observada uma queda no número de células de 7 para 10 dias, no entanto, isso não se deveu ao aumento da apoptose causado pelo CFDA porque comportamento similar foi observado em culturas controle. Além disso, o conteúdo de proteína total, que como apresentado nesse artigo avalia indiretamente o número de células em cada cultura, comprova o comportamento similar das duas culturas, com células marcadas e não marcadas.

O desenvolvimento do fenótipo osteoblástico foi observado pela atividade de fosfatase alcalina e formação de matriz mineralizada, que ocorreu igualmente em ambas as culturas. Isso comprova que o CFDA não interfere com a diferenciação osteoblástica das células-tronco da medula óssea. Por outro lado, as observações microscópicas evidenciaram que a concentração utilizada, 20 μ M, resultou em uma fraca marcação das células, o que pode dificultar a visualização das mesmas em sítios de reparação óssea, mas dados não mostrados com doses maiores desse composto mostraram que pode ocorrer alguma citotoxicidade.

CONCLUSÃO

Os estudos utilizando o CFDA sugerem que esse composto não altera o fenótipo osteoblástico, podendo ser empregado em experimentos de engenharia de tecido ósseo. Entretanto as células apresentaram uma marcação de baixa intensidade do citoesqueleto celular, não sendo considerado um marcador ideal para realizar o rastreamento de células transplantadas para animais.

REFERÊNCIAS

1. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science*. 1993; 260:920-6.
2. Rosa AL, De Oliveira PT, Beloti MM. Macroporous scaffolds associated with cells to construct a hybrid biomaterial for bone tissue engineering. *Expert Rev Med Devices*. 2008; 5(6):719-28.
3. Beck GR. Inorganic Phosphate as a Signaling Molecule in Osteoblast Differentiation. *J Cell Biochem*. 2003 Oct 1;90(2):234-43.
4. Maniopoulos C, Sodek J, Melcher AH. Bone formation in vitro by stromal cells obtained from bone marrow of young adult rats. *Cell Tissue Res*. 1988 Nov; 254(2):317-30.
5. Rosa AL, Beloti MM, van Noort R. Osteoblastic differentiation of cultured rat bone marrow cells on hydroxyapatite with different surface topography. *Dent Mater*. 2003 Dec;19(8):768-72.
6. Rosa AL, Beloti MM. Rat bone marrow cell response to titanium and titanium alloy with different surface roughness. *Clin Oral Implant Res*. 2003; 14: 43-48.
7. Rosa MLNM, Beloti MM, Prando N, Queiroz RHC, Oliveira PT, Rosa AL. Chronic ethanol intake inhibits in vitro osteogenesis induced by osteoblasts differentiated from stem cells. *J Applied Toxicol*. 2008; 28: 205-211.
8. Ikenoue T, Jingushi S, Urabe K, Okazaki K, Iwamoto Y. Inhibitory effects of activin-A on osteoblast differentiation during cultures of fetal rat calvarial cells. *J Cell Biochem*. 1999 Nov 1;75(2):206-14.
9. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951 Nov; 193(1):265-75.
10. Chong AK, Ang AD, Goh JC, Hui JH, Lim AY, Lee EH, Lim BH. Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Influence Early Tendon-Healing in a Rabbit Achilles Tendon Model. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89(1):74-81.
11. Wang IE, Shan J, Choi R, Oh S, Kepler CK, Chen FH, Lu HH. Role of osteoblast-fibroblast interactions in the formation of the ligament-to-bone interface. *J Orthop Res*. 2007 Dec; 25(12):1609-20.
12. Farinacci M. Improved apoptosis detection in ovine neutrophils by annexin V and carboxyfluorescein diacetate staining. *Cytotechnology*. 2007 Jul;54(3):149-55. Epub 2007 Aug 14.

ANÁLISE DOS RESULTADOS PROMOVIDOS PELO PROGRAMA MUNICIPAL DE CONTROLE DE ASMA EM CATANDUVA-SP

ANALYSIS OF THE RESULTS PROMOTED BY THE MUNICIPAL PROGRAM OF CONTROL OF ASTHMA IN CATANDUVA-SP

Victor Martins Tonso*, Louize Maria Brandão Galletti*, Renato Eugênio Macchione**

RESUMO

Asma, uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, tem evolução recorrente, muitas vezes exacerbada. O objetivo desse estudo foi realizar uma avaliação crítica dos resultados obtidos pelo Programa Municipal de Controle de Asma e Rinite (PCAR), implantado na cidade de Catanduva-SP, em 2004. O estudo analisou o número de internações e consultas em pneumologia no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2006. Estes dados foram obtidos no DataSUS gerados a partir da morbidade hospitalar com diagnóstico de asma e da produção ambulatorial da especialidade em Catanduva e no Brasil. Este estudo foi transversal, retrospectivo e quanti-qualitativo. Os dados obtidos foram analisados através do Método dos Mínimos Quadrados. A significância estatística foi obtida através do teste Z para proporções. Entre 2004 e 2006, os resultados demonstram uma queda significativa ($p < 0,05$) das taxas de internações na região de Catanduva em relação ao período compreendido entre 2000 e 2003. O número de internações em Catanduva nesse período também foi menor que aquele obtido em nível nacional no mesmo período ($p < 0,05$). Os atendimentos especializados da região de Catanduva foram mantidos estáveis entre 2004 e 2006, enquanto o atendimento nacional apresentou aumento significativo. Entende-se que, futuramente, novos indicadores de saúde sejam incorporados na estratégia de controle das patologias na atenção básica, inclusive a taxa de internação hospitalar por asma.

Palavras-chave: Asma. Controle. Indicadores.

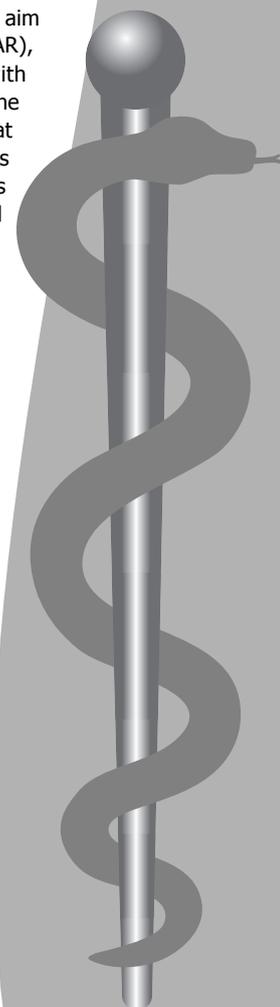
ABSTRACT

Asthma, an inflammatory chronic disease of the airways, has a recurrent and usually intensified evolution. The aim of this study was to evaluate the results obtained by the Municipal Program of Asthma and Rhinitis Control (PCAR), initiated at Catanduva-SP in 2004. The study analyzed the numbers of internments and appointments with pneumologists, from January 2000 to December 2006. The data were obtained from DataSUS referent to the numbers of the hospital morbidity by asthma diagnosis and to the ambulatory production from this disease at Catanduva and in Brazil. The results were analyzed by Minimum Squares Methods. The statistic significance was verified by Z test for proportions. The results found between 2004 and 2006 demonstrated that internment rates at Catanduva region decreased when compared to the period between 2000 and 2003 at the same region and when compared to the entire country from 2004 to 2006 ($p < 0,05$). The pneumological assistance at the region was maintained stable at the period from 2004 to 2006, while the national assistance presented great increase. Therefore, it is comprehensible that, in the future, new health indicators will be incorporated in the strategy for control of the pathologies in the basic attention, inclusive internment rate for asthma.

Keywords: Asthma. Control. Indicators.

* Discentes do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

**Mestre em Ciências da Saúde, Professor Adjunto da área de conhecimento de Clínica Médica das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Coordenador de Internato. Contato: rmacchione@terra.com.br



INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, cuja evolução está sujeita as exacerbações recorrentes, caracterizada por sibilância, dispnéia, opressão torácica e tosse, fonte de angústia e sofrimento ao paciente e seus familiares. Sabe-se que o tratamento adequado é fundamental a fim de alcançar e manter o controle dos sintomas da doença, com consequente melhoria na qualidade de vida do paciente.^{1,2} No controle adequado da asma e rinite são fundamentais a aderência ao tratamento, educação, assistência farmacêutica básica e o controle ambulatorial sistemático.

Os pacientes asmáticos buscam frequentemente os atendimentos de emergência para o tratamento das crises de broncoespasmo. O uso regular das medicações não é seguido, de um modo geral, pelos pacientes por falta de conhecimento da patologia e de acompanhamento ambulatorial. A maioria dos casos deve ser manejada fora das salas de emergência, com o tratamento preventivo adequado; excepcionalmente, indivíduos cuja gravidade é maior e necessitam de atendimento de emergência.^{3,4} Estes pacientes utilizam com maior frequência os recursos hospitalares, com maior custo anual para a família e para o Sistema Único de Saúde (SUS).

O Programa de Controle de Asma e Rinite (PCAR) foi instituído na cidade de Catanduva-SP, no ano de 2004, por iniciativa dos professores de pneumologia da Faculdade de Medicina de Catanduva, com a proposta de promover maior aderência ao tratamento do asmático. Os objetivos secundários foram buscar melhor qualidade de vida, bem como diminuir gastos públicos com a redução de internações pela doença, através da educação e conscientização dos pacientes, dos profissionais da saúde, da organização da rede básica, além de facilitar o acesso aos corticosteróides inalatórios pelo público alvo.

O presente trabalho consiste numa avaliação crítica dos resultados obtidos em relação ao número de internações hospitalares e atendimento ambulatorial, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2006, bem como analisar as consequências futuras desse programa na atenção básica do SUS.

METODOLOGIA

O PCAR é desenvolvido pela Secretaria Municipal de Saúde, com a utilização da rede municipal primária e secundária de saúde e o ambulatório de especialidade da Faculdade de Medicina. Utilizam-se recursos nacionais, estaduais e municipais para o financiamento e fornecimento da medicação. Encontra-se disponível, regularmente, prednisona, salbutamol e beclometasona spray, fornecidos pelas farmácias das Unidades de Saúde da Família (USF), Unidade Básica de Saúde (UBS), mediante prescrição médica. De acordo com a gravidade, os pacientes são encaminhados com ficha de referência para avaliação no ambulatório de pneumologia da Faculdade de Medicina de Catanduva, para realização de provas funcionais. Finalmente, são encaminhados à farmácia de alto custo, a fim de retirar os medicamentos (formoterol e budesonida), após preenchimento de formulário específico, fornecido pela Diretoria Regional de Saúde (DRS).

Os profissionais envolvidos foram convocados a um programa de capacitação cujo conteúdo era composto, principalmente, por aulas expositivas com objetivo diagnóstico, tratamento terapêutico e de busca ativa. Foram treinadas 15 equipes das USF, compostas por médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, farmacêuticos e agentes de saúde, cuja cobertura totalizou 45% da população do município.

Os dados coletados abrangeram 17 municípios da região, um total de 400.000 habitantes, atendidos no Ambulatório Regional de Especialidade (ARE) e ambulatório da Faculdade de Medicina. Entretanto, o PCAR atende especificamente a população de Catanduva, importante pólo canavieiro e sucroalcooleiro do Estado de São Paulo.

Foram analisados os registros obtidos no banco de dados do Sistema Único de Saúde (DataSUS), gerados por internações e atendimento ambulatorial, financiados pelo SUS, de pacientes asmáticos da região de Catanduva-SP e comparados aos dados do Brasil, referentes ao período de janeiro de 2000 a dezembro de 2006.⁵ Essa pesquisa consistiu em um estudo transversal retrospectivo, quanti-qualitativo.

As informações de saúde foram organizadas em tabelas nas quais foram confrontados o ano de competência com o número absoluto de internações, J45 e J46, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10). A outra variável estudada, ano a ano, foi a quantidade de consultas apresentada nos relatórios anuais na especialidade de pneumologia.

Foi constatada a significância estatística dos números obtidos através do teste Z para proporções. Os valores em questão foram comparados e foi rejeitada a hipótese de igualdade entre duas proporções (valor de $p < 0,05$).

A queda das taxas foi comprovada pelo Método dos Mínimos Quadrados que traça uma linha de tendência. Quando sua equação linear apresenta coeficiente angular negativo fica evidenciada a queda. Também foi analisado o grau de confiabilidade dessa linha, por meio do coeficiente de explicação R^2 . Valores acima de 0,75 para esse coeficiente representam que o modelo criado é um bom ajuste para os pontos.

RESULTADOS

Em 2000, houve 254 internações na cidade de Catanduva. Esse número caiu para 179 ao final de 2003, ou seja, uma queda de 1,59% ao ano (Tabela 1). A linha de tendência traçada no gráfico referente aos pontos desse período apresentou a seguinte equação:
 $y = -2,2458x + 4513,4$ (Gráfico 1).

Contudo, de 2003 ao final de 2006, a queda alcançou uma média de 2,85% ao ano, chegando a 78 casos. Sua linha de tendência tem como equação
 $y = -2,8983x + 5819,9$ (Gráfico 2).

Nota-se que o coeficiente angular da equação que representa o intervalo de 2003 a 2006 é mais negativo do que o coeficiente da primeira equação, o que comprova uma queda mais acentuada das taxas de internações nesse período.

Tabela 1 - Internações por Asma em Catanduva-SP

Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - São Paulo								
Internações por Lista de Morbidade CID-10 e Ano de Competência								
Município: Catanduva								
Lista Morbidade CID-10: Asma								
Período: 2000-2006								
Ano de Competência	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Total
Asma	254	240	200	179	134	95	78	1180

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

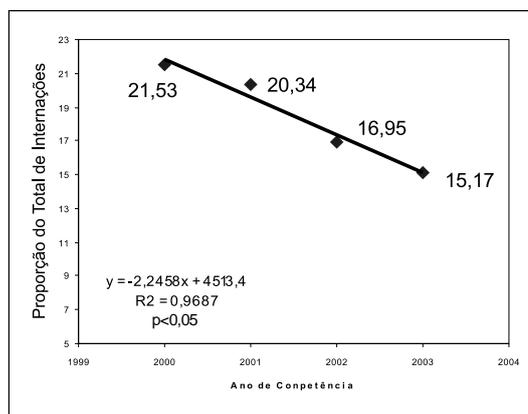


Gráfico 1 - Morbidade hospitalar da asma x ano em Catanduva-SP

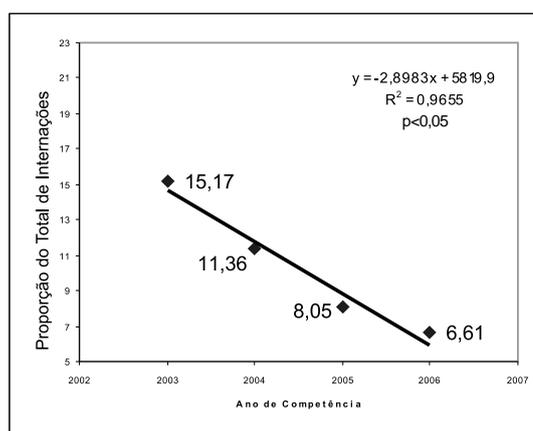


Gráfico 2 - Morbidade hospitalar da asma x ano em Catanduva-SP

Comparativamente, o número de internações no Brasil no ano de 2000 foi de 397.333 (Tabela 2). Esse valor caiu a uma taxa de 0,55% ao ano, chegando a 345.346 ao fim de 2003. Esses valores geram uma linha de tendência de equação $y = -0,61x + 1236,5$ (Gráfico 3). Já no intervalo de 2004 a 2006 houve um declínio dos números de 1,02% ao ano, apresentando no final 272.271 leitos ocupados. Para esse período a linha de tendência traçada tem como equação $y = -1,071x + 2159,8$ (Gráfico 4).

Tabela 2 - Internações por Asma no Brasil

Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - Brasil								
Internações por Lista de Morbidade CID-10 e Ano de competência								
Lista de Morbidade CID-10: Asma								
Período: 2000-2006								
Ano de Competência	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Total
Asma	397333	365966	376447	345346	329182	293427	272271	2379972

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

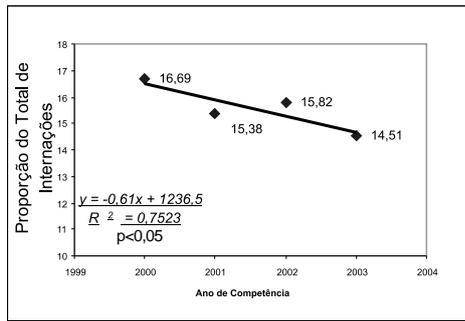


Gráfico 3 – Morbidade hospitalar da asma x ano no Brasil

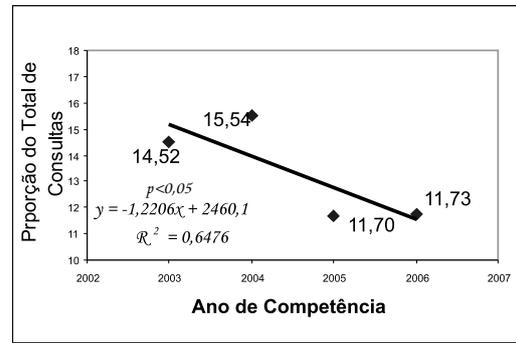


Gráfico 6 - Produção Ambulatorial em Pneumologia x ano em Catanduva-SP

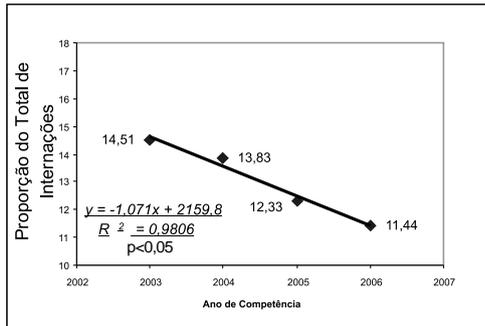


Gráfico 4 – Morbidade hospitalar da asma x ano no Brasil

Na análise de produção ambulatorial nacional verificou-se uma queda mínima de 0,29% ao ano no número de consultas no espaço de tempo de 2000 a 2003, provada pela equação $y = -0,01x + 34,085$ (Gráfico 7) referente à sua linha de tendência.

Em oposição às taxas de Catanduva, a produção ambulatorial registrada no Brasil cresceu entre 2004 e 2006. O número de consultas subiu 1,12% ao ano, de 1.643.694 em 2000, para 1.739.842 consultas ao final de 2006 (Tabela 4). A reta de tendência desses números inverteu sua angulação apresentando coeficiente angular positivo, ou seja, mostrou-se crescente tendo como equação $y = 0,346x - 679,14$ (Gráfico 8).

Da mesma forma, a produção ambulatorial em pneumologia, que caiu a uma taxa de 0,55% ao ano, em Catanduva, até o final de 2003, com $y = -0,7297x + 1475,8$ (Gráfico 5), passou então a cair 0,93% ao ano a partir de 2004, obtendo-se uma linha de tendência cuja equação é $y = -1,2206x + 2460,1$ (Gráfico 6), ou seja, de 7.836 consultas em 2000, chegou a 5489 ao final de 2006 (Tabela 3).

Tabela 4 - Consultas em Pneumologia no Brasil

Produção Ambulatorial do SUS – Brasil									
Quantidade Apresentada por Procedimento e Ano Competência									
Procedimento: 0701228 - CONSULTA EM PNEUMOLOGIA									
Período: 2000-2006									
Ano de Competência	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Total	
CONSULTAS EM PNEUMOLOGIA	1643694	1572669	1661125	1610584	1643744	1655919	1739842	11527577	

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Tabela 3 – Consultas em Pneumologia em Catanduva-SP

Produção Ambulatorial do SUS - São Paulo									
Quantidade Apresentada por Procedimento e Ano Competência									
Município: Catanduva									
Procedimento: 0701228 - CONSULTA EM PNEUMOLOGIA									
Período: 2000-2006									
Ano de Competência	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Total	
CONSULTAS EM PNEUMOLOGIA	7836	7116	6823	6795	7275	5479	5489	46813	

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

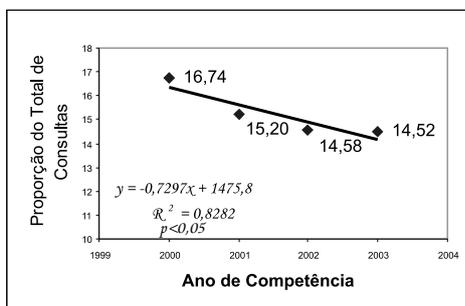


Gráfico 5 – Produção Ambulatorial em Pneumologia x ano em Catanduva-SP

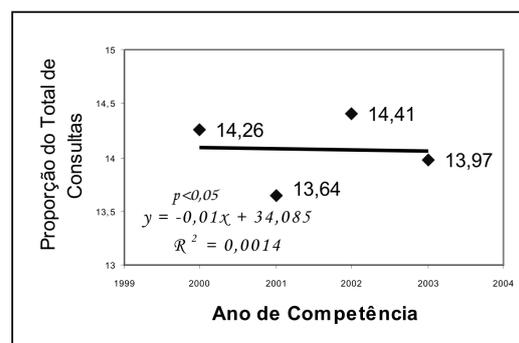


Gráfico 7 – Produção ambulatorial em Pneumologia x ano no Brasil

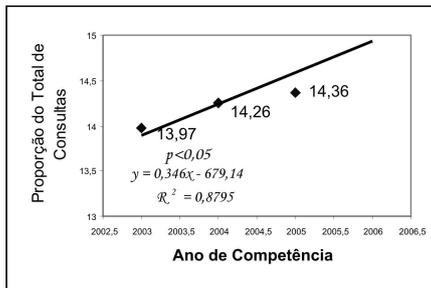


Gráfico 8 – Produção ambulatorial em Pneumologia x ano no Brasil

DISCUSSÃO

A asma é uma doença inflamatória de relevância mundial, com taxas altamente significativas de morbidade e mortalidade.

Anualmente ocorrem cerca de 350.000 internações por asma no Brasil, constituindo-se na quarta causa de hospitalizações pelo SUS (2,3% do total) e a terceira causa entre crianças e adultos jovens. Dados de 2005 mostram que as hospitalizações por asma corresponderam a 18,7% daquelas por causas respiratórias e a 2,6% de todas as internações no período.⁶ Estudo multicêntrico do *International Study for Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* apontou a prevalência média mundial de 11,6% entre escolares (seis e sete anos) e de 13,7% entre os adolescentes (13 e 14 anos). No Brasil, os índices permanecem elevados, ao redor de 20%, nas duas faixas etárias e compromete todas as classes sociais, raças e condições ambientais. O baixo nível socioeconômico, a exposição ambiental a poluentes, o tabagismo passivo ou ativo, história familiar de asma e obstáculos no acesso à saúde pública concorrem para a dificuldade no controle da doença.⁷

No município, as doenças respiratórias, no geral, representam a segunda maior causa de morbidade hospitalar, responsável por 13,1% das internações entre todas as especialidades. Ao avaliar apenas as áreas de clínica médica e pediatria, as internações representam, respectivamente, 32% e 9,5%, portanto, 41,5% no total. Na avaliação de mortalidade hospitalar, é possível identificar as doenças respiratórias como responsáveis por índices elevados. No município, a doença respiratória é a quarta causa da mortalidade entre os adultos, o que demonstra a importância da especialidade dentro do panorama de saúde pública local. A instituição do PCAR

visa encontrar soluções a fim de modificar esse panorama de baixa aderência do paciente com asma. Os dados utilizados são posteriores à introdução do programa e foram obtidos por meio de levantamento de dados disponíveis pelo DATASUS de paciente com diagnóstico de asma (J45 e J46) relacionados à internação hospitalar e atendimento ambulatorial no período de 7 anos.

Segundo o estudo *Asthma Insights and Reality in Latin América (AIRLA)*, somente 2,4% dos pacientes estão bem controlados.⁸ A redução dos índices de hospitalizações e atendimentos emergenciais por asma está diretamente relacionada à organização dos serviços de atenção primária, à qualificação dos profissionais e à instituição da terapêutica adequada. Foi verificado a partir do levantamento realizado, redução significativa na morbidade hospitalar associada a maior acesso aos medicamentos de controle e ampliação de serviços ambulatoriais. O PCAR atuou de maneira fundamental na redução da morbimortalidade dos pacientes e, conseqüentemente, futuramente, visa atingir um controle adequado da patologia.

Apesar do aumento do conhecimento fisiopatológico da asma e dos medicamentos disponíveis, sua incidência e morbidade cresceram nos últimos anos. Vista sob a influência genética e ambiental, a prevalência da doença aumenta 50% a cada dez anos em países industrializados, por exemplo.

Atualmente existem algumas iniciativas para controle da doença tais como o *Global Initiative for Asthma (GINA)*. Nesse programa o objetivo consiste em obter e manter o controle dos sintomas, impedir as exacerbações, preservar a função pulmonar a níveis mais próximos possíveis do normal, promover os níveis normais de atividade (incluindo exercícios), evitar os efeitos adversos dos medicamentos e prevenir o desenvolvimento de limitação irreversível da via aérea e a mortalidade por asma.⁹ Apesar do predomínio da doença na infância, a asma acomete todas as faixas etárias; aumentou até o início de 1990 na maioria dos países. Na cidade de Londrina (PR), houve redução significativa do número de internações por asma, após a implantação de programa multiprofissional nas Unidades de Saúde da Família.¹⁰

A significativa redução da morbidade hospitalar verificada pela queda no número de internações em Catanduva, após a implantação do PCAR é um indicador de seu provável desempenho dentro do contexto geral da realidade social brasileira, semelhante ao ocorrido em outros programas específicos.

Das 254 internações observadas no ano de 2000 na cidade de Catanduva-SP, houve uma redução correspondente a 1,59% ao ano em 2003 e após a implantação do PCAR no período compreendido entre 2004 a 2006 a queda atingiu 2,58% ao ano, chegando a 78 internações. A ampliação ao acesso da população aos corticosteróides inalatórios após a implantação do PCAR, bem como, a distribuição concomitante de medicamentos pelo programa de alto custo da secretaria estadual foram ações que contribuíram de maneira efetiva para a redução das internações hospitalares.

Quando comparado com a redução nacional, de 1,02% ao ano, no mesmo período, os resultados do presente estudo evidenciaram queda mais acentuada nas taxas de internações o que ressalta os resultados positivos da implantação do PCAR na cidade de Catanduva-SP.

A redução no número de consultas em pneumologia evidenciada neste estudo, pode também refletir a eficiência do treinamento das equipes de saúde. Além disso, outros fatores, como o mecanismo de referência e contra-referência introduzido neste período, podem ter contribuído na estabilização dos números, bem como, a ampliação da porta de entrada do sistema e aumento de resolutividade pelas USF. Além disso, outros fatores, como o mecanismo de referência e contra-referência introduzido neste período, podem ter contribuído na estabilização dos números, bem como, a ampliação da porta de entrada do sistema e aumento de resolutividade pelas USF.

Enquanto que, no mesmo período, a situação no Brasil foi inversa, os números que mantinham uma queda, no ano de 2004 inverteram seu sentido, registrando um aumento na quantidade de consultas. Na análise de produção ambulatorial nacional verificou-se que em oposição às taxas de Catanduva, a produção ambulatorial registrada no Brasil cresceu de 1.643.694

em 2000, para 1.739.842 consultas ao final de 2006 (Tabela 4).

Neste estudo, várias críticas podem ser feitas para análise dos resultados do programa, principalmente, referentes à utilização de dados de um grande número de pacientes com níveis variados de gravidade, diagnósticos incorretos e à impossibilidade dos autores controlarem tais informações e, conseqüentemente, gerar um viés de informação.

Entre os fatores não estudados está a principal fonte de poluição atmosférica existente na região, decorrente da queimada da palha da cana-de-açúcar. Estudos anteriores, realizados nas regiões canavieiras de Araraquara e Piracicaba, no Estado de São Paulo, demonstraram que na safra, a poluição do ar aumenta o número de atendimentos com necessidade de terapêutica inalatória e as internações hospitalares por asma.¹¹ Neste trabalho, o período estudado não foi subdividido entre as estações climáticas e período de safra, pois a introdução de novas técnicas agrícolas tem propiciado, praticamente, a queima da palha e a colheita da cana, de maneira quase contínua durante o ano.

Não foi possível correlacionar a queda de mortalidade com a atuação do PCAR ou fatores associados como a introdução dos Serviços Móveis de Urgência (SAMU), distribuição de Bolsa Família e outros programas de saúde e assistência social.

Em razão dos resultados obtidos neste trabalho e, após análise crítica dos possíveis vieses na interpretação dos resultados e na tentativa de unificar futuramente os diversos números, seria importante que o Ministério da Saúde introduzir nos indicadores de atenção básica dos municípios, o percentual de unidades de saúde que desenvolvem ações específicas e a taxa de internação por asma. Desta maneira, as experiências demonstradas com êxito nos diversos congressos em relação aos programas municipais de controle dos pacientes portadores de asma, na sua maioria temporários, ganhariam papel definitivo e reconhecimento nacional, semelhante ao programa de controle de diabetes e hipertensão (HIPERDIA).

Contudo, como uma doença de alta complexidade, a asma necessita de atenção e cuidados

contínuos, com desafios operacionais inerentes à implantação de redes de saúde no SUS dentro do contexto da regionalização, enquanto uma das principais diretrizes do Pacto pela Saúde.

Essa assistência constante é importante na manutenção de quadros clínicos estáveis, evitando assim exacerbações que impõem limitações maiores aos pacientes e elevam os custos com a doença. A pesquisa revelou a eficácia do programa que, ao disponibilizar assistência necessária, porém incipiente, alcançou seus objetivos trazendo uma melhora na qualidade de vida do paciente asmático. A disponibilidade de cuidados ambulatoriais e o tratamento adequado com corticosteróide inalatório e beta-agonista de longa ação reduzem as exacerbações asmáticas e as visitas ao PS.¹²

Conclui-se que é indispensável a organização e cuidado à saúde, entretanto a integração entre serviços

ambulatoriais, pronto-socorros, SAMU e serviços hospitalares, devem fazê-lo de maneira qualificada e, assim, melhorar as condições de atenção ao usuário do SUS. No período de implantação do Programa houve queda substancial no número de internações dos pacientes de Catanduva e região com diagnóstico de asma, quando comparado à média nacional.

Sustentados nos resultados obtidos e em possíveis condições mais favoráveis, reforça-se a idéia da necessidade de implementação de programas de controle de asma em todas as cidades da região. Além disso, entende-se que se trata de um tema fundamental para a reflexão e orientação aos gestores de saúde pública para que, futuramente, novos indicadores sejam introduzidos como estratégias de controle das patologias em atenção básica, dentre eles, a taxa de internação hospitalar por asma.

AGRADECIMENTO

Ao professor Alexandre Teso pela análise estatística e às funcionárias da Biblioteca "Cheddi Gattaz" das Faculdades Integradas Padre Albino, Catanduva-SP.

REFERÊNCIAS

1. Fernandes ALG. Aspectos epidemiológicos da DPOC e da asma. Doenças Respiratórias ontem, hoje e amanhã, São Paulo, p. 1-17, 2006.
2. Oliveira MA, Faresin SM, Bruno VF, Bittencourt AR, Fernandes AL. Evaluation of educational programme for socially deprived asthma patients. Eur Respir J, 1999 Oct;14(4):908-14.
3. Rabe K. Desafio atual: expansão das expectativas de tratamento da asma grave. Abstract of the Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Viena, p. 3-5, Jun. de 2006.
4. Stirbulov R. Asma. In: Zamboni M, Pereira CAC, organizadores. Pneumologia: diagnóstico e tratamento. São Paulo: Atheneu; 2006. cap. 17.
5. Brasil Ministério da Saúde. Informações de Saúde. [acesso em 2007 set 19]. Disponível em: <http://datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm>
6. Stirbulov R. Epidemiologia da asma. Boletim Pneumologia Paulista. 2006; 19(33):6-8.
7. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. J Bras Pneumol. 2006; 32(supl 7):447-74.
8. Neffen H, Fritscher C, Cuevas Schacht F, Levy G, Chiarella P, Soriano JB et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. Rev Panam Salud/Pan Am J Public Health. 2005; 17(3):191-97.
9. Global Initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2007. [acesso 2008 dez 10]. Disponível em: <http://www.ginasthma.com>
10. Ceci Neto A, Ferreira Filho OF, Bueno T, Talhari MA. Redução do número de internações hospitalares por asma após a implantação de programa multiprofissional de controle de asma na cidade de Londrina. J Bras Pneumol. 2008;34(9):639-45.
11. Arbex AA, Martins LC, de Oliveira RC, Pereira LAA, Arbex FF, Caçado JED et al. Air pollution from biomass burning and asthma hospital admissions in a sugar cane plantation area in Brazil. J Epidemiol. Community Health. 2007;61:395-400
12. Fernandes AK, Mallmann F, Steinhorst AM, Nogueira FL, Avila EM, Saucedo DZ. Characteristics of acute asthma patients attended only occasionally in emergency department. J Asthma. 2003;40:683-90.

MODELO EXPERIMENTAL DE ESQUIZOFRENIA MOSTRA EXPRESSÃO DE β -AMILÓIDE REDUZIDA NO CÉREBRO¹

EXPERIMENTAL MODEL OF SCHIZOPHRENIA SHOWS REDUCED EXPRESSION OF β -AMYLOID IN THE BRAIN

Lucila Nassif Kerbauy*, Rodrigo Guimarães de Souza*, Rodrigo Serpa Sestito*, Lucas Botossi Trindade**, Melina Mizusaki Iyomasa***, Maria Luiza Nunes Mamede Rosa****

Laboratório de Neurociências do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP

RESUMO

O peptídeo β -Amilóide exerce uma variedade de papéis funcionais em uma série de processos fisiológicos e patológicos no cérebro. Ratos criados em isolamento a partir do desmame têm sido utilizados como modelo experimental de desordens afetivas como a esquizofrenia. Este estudo teve como objetivo avaliar as alterações induzidas pelo isolamento na expressão de β -Amilóide no hipocampo de ratos. Dois grupos de ratos Wistar (n=6/cada) foram usados. Em ambos os grupos os filhotes permaneceram com suas mães (6 filhotes/mãe) até o desmame (21 dias - 40g) quando foram randomicamente alocados a uma das 2 condições: 1) agrupados, 3 animais/caixa e manipulados 3 vezes/semana; 2) isolados, 1 animal/caixa e manipulados 1 vez/semana apenas para limpeza. Após 10 semanas todos os animais foram profundamente anestesiados, perfundidos e seus cérebros removidos. Secções de 40 μ m foram usadas para os experimentos de imunistoquímica. Utilizando microscópio óptico e programa de análise de imagem, as células imunopositivas foram contadas no hipocampo e amígdala, bilateralmente e em 3 secções/rato. Os dados foram comparados através do teste "t" Student (p<0,05). Embora um número pequeno de células imunopositivas para β -Amilóide foi encontrado em todas as áreas hipocâmpais, a criação em isolamento induziu uma dramática redução destas células em todas as áreas (100% no hilus, p=0,001; 64% em CA3, p=0,002 e 51% em CA1, p=0,02). Maior número de células imunopositivas para β -Amilóide foi observado na amígdala lateral e basolateral quando comparado ao hipocampo. Entretanto, o isolamento a partir do desmame induziu uma redução de 100% somente na amígdala lateral (p=0,001). Os resultados sugerem que o peptídeo β -Amilóide pode participar dos complexos mecanismos hipocâmpais e amigdalóides envolvidos no desenvolvimento da esquizofrenia.

Palavras chave: β -Amilóide. Hipocampo. Amígdala. Estresse. Isolamento social. Imunoistoquímica.

ABSTRACT

The peptide β -Amyloid plays a range of role in several physiological and pathological processes in the brain. Isolation rearing of rats from weaning has been used as experimental model of affective disorders like schizophrenia. This study aimed at evaluating the changes induced by isolation rearing in the expression of β -Amyloid in hippocampus and amygdala of rats. Two groups of Wistar rats (n=6/each) were used. In both groups the pups remained with their mothers (6 pups per mother) until weaning (21 days - 40g) when they were allocated randomly to one of two conditions: 1) grouped, housed 3 per cage and handled 3 times a week; 2) isolated, housed individually and handled once a week for cleaning purpose. After 10 weeks all animals were deeply anaesthetized, perfused and their brains removed. 40 μ m sections were used for the immunohistochemistry experiments. By using light microscope and image analysis software, immunopositive cells were counted in hippocampus and amygdala, bilaterally and in 3 sections/rat. Data were compared by Student t-test (p<0.05). Although a few number of β -Amyloid-immunopositive cells was found in all areas of the hippocampus, a dramatic reduction was induced by isolation rearing in all areas (100% in hilus, p=0.001; 64% in CA3, p=0.002 and 51% in CA1, p=0.02). Higher number of β -Amyloid-immunopositive cells was seen in basolateral and lateral amygdala when compared to hippocampus. However, a 100% of reduction was induced by isolation rearing only in lateral amygdala (p=0.001). The peptide β -Amyloid may be involved on the complex mechanisms triggered in the hippocampus and amygdala during the development of schizophrenia.

Keywords: β -Amyloid. Hippocampus. Amygdala. Stress. Isolation rearing. Immunohistochemistry.

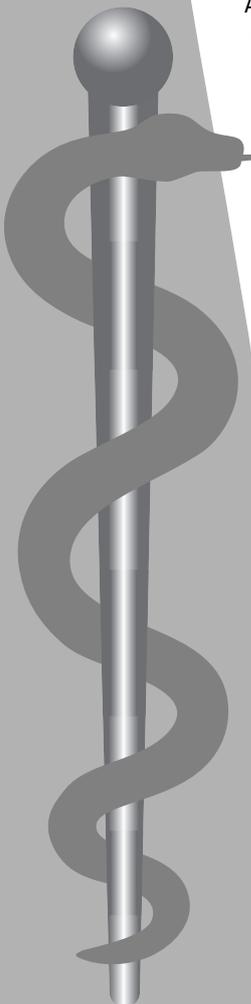
¹ Este projeto contou com o apoio financeiro da FAPESP (05/01501-7; 06/53343-9; 06/53345-1; 06/53342-2; 06/53344-5).

* Discentes do 6º ano do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

** Médico formado pelo Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

*** Bióloga e Auxiliar técnica do Laboratório de Neurociências do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

**** Doutora na área de concentração em Farmacologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP). Pós-doutora em Neurociência pela Universidade de Sheffield - Inglaterra e pela USP. Coordenadora do Núcleo de Pesquisa das FIPA e Editor Chefe da Revista "Ciência, Pesquisa e Consciência", Revista do Curso de Medicina das FIPA. Docente da Disciplina de Bioquímica do Curso de Medicina das FIPA, Catanduva-SP.



INTRODUÇÃO

Os avanços da medicina como a disponibilidade de antibióticos, o desenvolvimento de vacinas, o melhor controle de comorbidades crônicas como hipertensão e diabetes e a atenção a doenças infecto-contagiosas têm contribuído para o aumento da expectativa de vida do ser humano. Entretanto, este aspecto tem também contribuído para o aparecimento de doenças relacionadas ao Sistema Nervoso Central (SNC) como as demências, uma deterioração da função mental que acompanha o envelhecimento e atinge os indivíduos suscetíveis, levando principalmente a uma severa perda nas funções de aprendizado e memória.¹ Estas alterações são também observadas em várias doenças neurológicas e psiquiátricas, tais como depressão severa, epilepsia, acidente vascular cerebral, esquizofrenia, doenças de Parkinson, Huntington e Alzheimer, estresse crônico, entre outras. A utilização de modelos experimentais tem contribuído para aprimorar o conhecimento dos mecanismos básicos envolvidos nas alterações do SNC relacionadas a estas desordens. Estímulos estressantes quando aplicados cronicamente, como o estresse por isolamento social em ratos, parecem induzir efeito ansiogênico e este tipo de estresse tem sido empregado como modelo de depressão patológica.² Adicionalmente, o estresse por isolamento mantido durante todo o período do desenvolvimento cerebral do rato tem sido proposto como um modelo experimental para o estudo das alterações que ocorrem no cérebro de humanos esquizofrênicos. Esta similaridade tem sido demonstrada por alterações morfológicas, comportamentais e neuroquímicas como hiperatividade em um novo ambiente,³ dificuldade de aprendizado discriminativo,⁴ redução na inibição pelo prepulso – PPI,⁵ atrofia dendrítica do estriado,⁶ funções dopaminérgica e serotoninérgica aumentadas na área mesolímbica,^{7,8,9} redução de sinaptofisina no hipocampo,¹⁰ entre outras. Adicionalmente, o estresse por isolamento social induz disfunção hipocampal e alterações na neurotransmissão aminérgica clássica em áreas cerebrais que recebem projeções do hipocampo, como o complexo amigdalóide, córtex prefrontal e entorrinal e núcleo

acumbens.^{11,12} O estudo dessas alterações pode contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na esquizofrenia, possibilitando o desenvolvimento de drogas mais eficazes para uso terapêutico.

As proteínas precursoras de β -Amilóide (APPs), conhecidas pelo envolvimento com a formação de placas neuríticas na doença de Alzheimer, têm sido associadas a outros processos patológicos e fisiológicos.¹³ Nos processos patológicos existem evidências da participação das APPs tanto nas alterações que ocorrem na degeneração e/ou regeneração neuronal como na ativação de mecanismos não degenerativos, como aqueles envolvidos nas respostas ao estresse.^{14,15,16} Na doença de Alzheimer tem sido demonstrada a presença de depósitos de β -Amilóide na amígdala, hipocampo e neocórtex,¹⁷ associados a diversos neurotransmissores como substância P, somatostatina, acetilcolina e óxido nítrico (NO).^{14,18,19} Entretanto, tem sido também demonstrado que o peptídeo β -Amilóide é produzido, sob circunstâncias normais, por células saudáveis *in vitro*^{20,21,22} e tem sido detectado no líquido de indivíduos saudáveis.^{21,22,23}

Considerando especificamente a relação β -Amilóide e esquizofrenia, foi demonstrado que alguns pacientes esquizofrênicos apresentavam um processo de deterioração crônica ao longo da evolução da patologia. Entretanto, uma neurodegeneração severa não era observada no exame do tecido *post mortem*. Adicionalmente, foi também demonstrado que não há diferença significativa entre indivíduos idosos e pacientes esquizofrênicos com relação à densidade de tangles neurofibrilares, placas de β -Amilóide ou astrocitose (características de morte celular), indicando que na esquizofrenia ocorre um processo de dano celular sem, necessariamente, morte neuronal. Tem sido descrito que pacientes esquizofrênicos que tiveram início tardio da doença (após 40 anos de idade) apresentam alterações neurofibrilares restritas ao hipocampo (tauopatia), acompanhadas de leve deposição de β -Amilóide. Entretanto, há a preservação do número de células piramidais do hipocampo.²⁴⁻²⁹

Em contraste aos achados acima descritos, evidências experimentais têm demonstrado uma possível relação entre neuroinflamação e a progressão de doenças neurológicas/neurodegenerativas. A administração oral de MW01-5-188WH, um inibidor seletivo da produção de citocina pró-inflamatória por células gliais, inibiu o aumento, induzido por β -Amilóide, dos produtos neurotóxicos interleucina-1beta, fator alfa de necrose tumoral e S100B no hipocampo de camundongos.²⁷ O conjunto dos efeitos obtidos pode resultar em neuroproteção e mostram uma integração entre a ativação de células gliais que levam à produção de citocina pró-inflamatória e consequente neuroinflamação. Considerando a relação entre β -Amilóide e neuroinflamação e entre neuroinflamação e estresse foi demonstrado que o estresse por imobilização induziu um aumento na expressão da proteína precursora de β -Amilóide (APP695) na amígdala de ratos.²⁸

A amígdala está envolvida em uma variedade de funções tais como comportamento emocional e social, estresse, aprendizado e memória, entre outros. As células localizadas no núcleo basolateral projetam-se para o hipocampo, córtex pré-frontal e entorrinal, e podem jogar um papel na plasticidade que ocorre durante o desenvolvimento para algumas destas funções.^{30,31} A amígdala é um componente da circuitaria neural envolvida nas respostas cerebrais ao estresse como as alterações nas neurotransmissões dopaminérgicas, serotoninérgicas, glutamatérgicas e nitrérgicas.^{11,32-38}

O conjunto das informações acima descritas, obtidas a partir de estudos realizados em humanos ou animais, mostram a participação das APPs e da β -Amilóide em diferentes mecanismos neuronais e gliais envolvidos em várias patologias ou alterações funcionais do cérebro. Entretanto, estes mecanismos não são ainda compreendidos. Com o objetivo de contribuir para o esclarecimento dos mecanismos cerebrais envolvidos na resposta ao estresse afetivo crônico e sua associação com as alterações que ocorrem na esquizofrenia, o objetivo deste trabalho foi estudar as alterações na expressão do peptídeo β -Amilóide no hipocampo e complexo amigdalóide induzidas pelo isolamento de ratos durante todo o período do desenvolvimento cerebral.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados ratos Wistar machos, oriundos do Biotério Central do Campus de Ribeirão Preto, USP. No dia do nascimento os animais foram transferidos para o biotério setorial do curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino, Catanduva-SP, em temperatura controlada ($23 \pm 1^\circ\text{C}$), ciclo claro escuro de 12/12h e livre acesso a água e ração. Os filhotes permaneceram com suas mães (6/mãe) até o desmame (21 dias), quando foram randomicamente alocados a uma das 2 condições por 10 semanas: 1) Agrupados (n=6), alocados 3/caixa e manipulados 3 vezes/semana; 2) Isolados (n=6), alocados 1/caixa e manipulados 1 vez/semana para limpeza da caixa. A manipulação consistia em pegar os animais pela cauda e transferi-los para uma caixa limpa (máximo 5s). Nestas caixas plásticas, medindo 48,5x25,8x15,6cm, os animais podiam ver, ouvir e sentir a presença dos outros animais. Os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas da Sociedade Brasileira de Neurociência e Comportamento para cuidados e uso de animais experimentais. Todos os esforços foram feitos para minimizar o sofrimento dos animais.

Imunoistoquímica

Após 10 semanas os animais foram anestesiados com uretana (25 mg/kg, i.p.) e perfundidos transcardialmente com 100 ml de PBS 0,1M pH 7,4, seguido por 100 ml de paraformaldeído (PFA) 4% em PBS. Os cérebros foram retirados, pós-fixados em PFA 4% (2h), crioprotégidos em sacarose 30% em PBS (48 a 72h a 4°C) e congelados em isopentana. Secções de 40 μm de cada região cerebral foram retiradas em criostato, estocadas em solução anti-congelante e mantidas a -20°C até sua utilização.

As secções foram tratadas com H_2O_2 0,3% em PBS (15 minutos), lavadas em PBS (4x5'), incubadas com BSA 2% em PBS (1h), lavadas em PBS (1x5') e incubadas com o Ac 1º Mouse Anti β -Amilóide (1:100, Sigma) à temperatura ambiente, overnight. As secções foram lavadas em PBS (3x5'), incubadas com o Ac 2º biotilado anti-mouse (1:250, Dako) por 1:30h, lavadas em PBS (3x5'), incubadas com ABC (1:125, VectaStain) por 2h

e lavadas em PBS (3x5'). Em seguida, as secções foram incubadas com DAB + H₂O₂ 30% (5-10') e então lavadas (TBS 0,25M), desidratadas (etanol 70%, 80%, 95% e 100%, 5'/cada), clareadas em xilol e montadas em lâminas com Permount e lamínulas.

Quantificação e análise

O "número de células imunopositivas" (neurônios marcados) foi contado em área pré-fixada do hipocampo e complexo amigdalóide, bilateralmente e em triplicata, para cada animal e tratamento. Utilizando microscópio óptico "Axioskop 40" com câmera AxioCam ICc3, Zeiss (Oberkochen, Germany) e o programa de análise de imagem "AxioVision Release 4.6.3 (04-2007)", Zeiss, foi feita a captura das imagens de cada área cerebral, bilateralmente, de todas as secções utilizadas nos experimentos. As imagens foram posteriormente abertas no programa "Adobe Photoshop CS" para a contagem das células. Esta contagem foi feita por 2 examinadores independentes, nas 3 secções de cada área cerebral, para cada animal (agrupado ou isolado), utilizando o recurso "ferramenta pincel" do Adobe para marcar as células imunopositivas.

A média dos dados obtidos pelos 2 examinadores foi utilizada para fazer as comparações estatísticas entre os grupos controle (agrupado) e isolado, utilizando o teste "t" de Student. As diferenças foram consideradas significantes quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

1- Expressão do peptídeo β -Amilóide no hipocampo de ratos controles ou isolados

As Figuras 1 e 2 mostram a expressão do peptídeo β -Amilóide nas áreas do giro denteado, CA3 e CA1 do hipocampo de ratos controles (agrupados) ou isolados a partir do desmame. Observa-se um pequeno número de células imunopositivas para β -Amilóide nesta região. Entretanto, foi encontrada uma redução bastante significativa na expressão deste peptídeo em todas as áreas hipocámpais dos animais isolados quando comparados aos animais agrupados, 100% no hilus do giro denteado ($p < 0,001$), 64% em CA3 ($p < 0,01$) e 52% em CA1

($p < 0,01$) (Figura 1). A densidade de células imunopositivas para o peptídeo β -Amilóide nas áreas do hipocampo analisadas é demonstrada na Figura 2 para os grupos controle (agrupados) (2A, C e E) e isolado (2B, D e F).

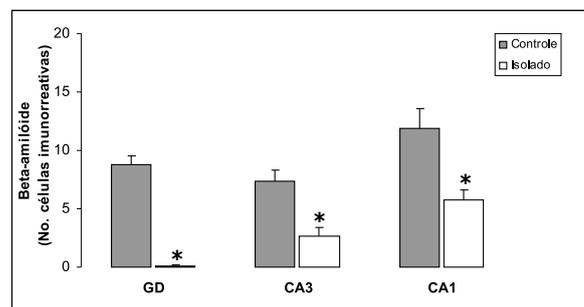


Figura 1 – Imunoreatividade para o peptídeo β -Amilóide no hipocampo (giro denteado-GD; CA3 e CA1) de ratos controle (agrupados) ou isolados (n=6/grupo). Os valores representam a média \pm EPM do número de células imunopositivas em 3 secções de cada animal, quantificadas bilateralmente. * ($p < 0,001$, GD; $p < 0,01$, CA3 e CA1; teste "t" Student).

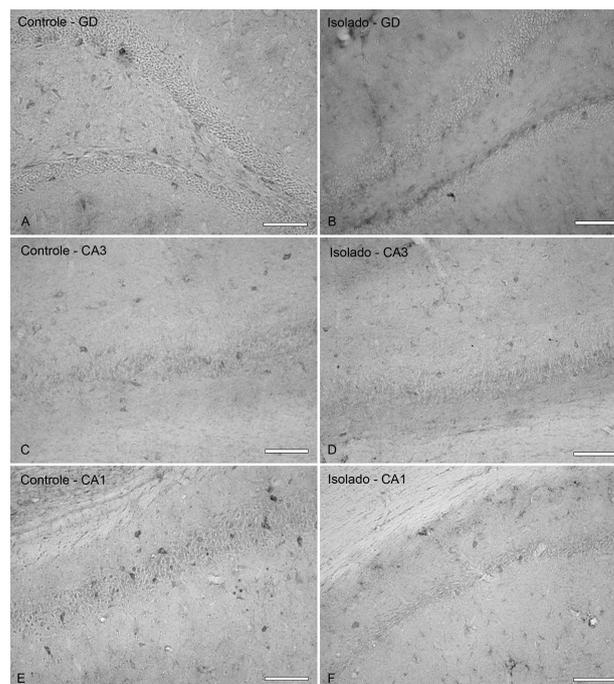


Figura 2 – Imunoistoquímica para o peptídeo β -Amilóide nas áreas do giro denteado (A e B), CA3 (C e D) e CA1 (E e F) do hipocampo de ratos controles ou isolados. Secções incubadas com Ac primário anti β -Amilóide, Sigma (1:100) e Ac secundário Dako. Barra = 200 μ m.

2- Expressão do peptídeo β -Amilóide no complexo amigdalóide de ratos controles ou isolados

A expressão do peptídeo β -Amilóide no núcleo lateral da amígdala de ratos controles ou isolados é apresentada nas Figuras 3 e 4. Um grande número de células imunopositivas para β -Amilóide foi encontrado nos animais agrupados (Figura 3). Entretanto, uma completa redução (100%) na expressão do peptídeo foi observada

nos animais isolados ($p < 0,001$). A Figura 4 (A e B) mostra a densidade de células imunopositivas para β -Amilóide no núcleo lateral da amígdala de animais controles (A) ou isolados (B). A Figura 4C é uma imagem do hipocampo de um rato isolado onde foi observada a presença de algumas células imunopositivas para β -Amilóide na mesma secção onde detectou-se a completa ausência de células marcadas na amígdala lateral. Para todos os animais isolados não foi observada qualquer marcação no núcleo lateral da amígdala. Para ambos os grupos, controle e isolado, não foram observadas células imunopositivas em qualquer outro núcleo do complexo amigdalóide.

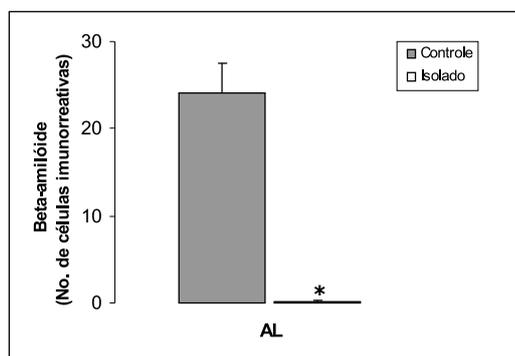


Figura 3 - Imunoreatividade para o peptídeo β -Amilóide na amígdala lateral de ratos controles (agrupados) ou isolados ($n=6$ /grupo). Os valores representam a média \pm EPM do número de células imunopositivas em 3 secções de cada animal, quantificadas bilateralmente. * ($p < 0,001$; teste "t" Student).

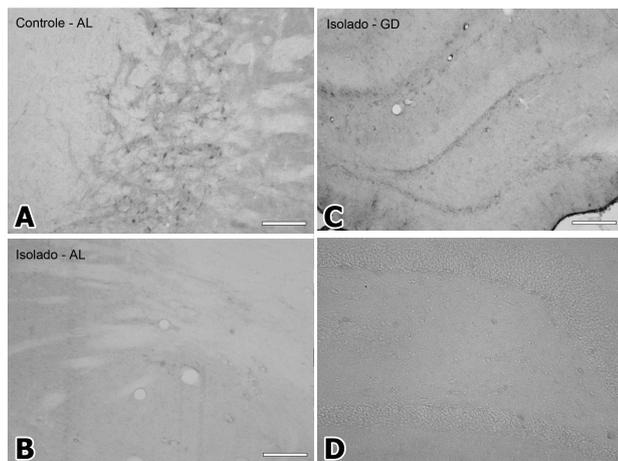


Figura 4 - Imunistoquímica para o peptídeo β -Amilóide na amígdala lateral de rato controle (A) ou isolado (B) e no hipocampo de rato isolado (C). Secções incubadas com Ac primário anti β -Amilóide, Sigma (1:100) e Ac secundário anti-mouse, Dako. Barra = 200 μ m (A e B) e 400 μ m (C). Giro denteado do hipocampo de rato do grupo controle (agrupado). Secção cerebral incubada na ausência do anticorpo primário (D).

A Figura 4 (D) representa um experimento controle de especificidade no qual secções hipocampais de ratos agrupados foram incubadas com a omissão do Ac primário. Observou-se completa ausência de células

imunopositivas para β -Amilóide na região do giro denteado.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste estudo mostram que o isolamento afetivo de ratos por 10 semanas a partir do desmame, período em que ocorre o desenvolvimento cerebral, induziu uma dramática redução na expressão do peptídeo β -Amilóide em todas as áreas hipocampais e na amígdala lateral.

Os mecanismos ativados em resposta a diferentes estressores em diversas áreas cerebrais como a amígdala e o hipocampo não são claros, mas evidências suportam o envolvimento dos neurotransmissores DA, 5-HT, Glu e NO.^{11,12,32-38} Foi demonstrado que o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipocampo enviam projeções glutamatérgicas para o núcleo acumbens, onde a DA modula as respostas excitatórias induzidas pelo Glu. Adicionalmente, os autores demonstraram que o estresse por isolamento social induz alterações na função dopaminérgica nestas áreas.¹¹

Evidências sugerem a existência de uma relação funcional entre NO e β -Amilóide. Foi demonstrado, por exemplo, que a enzima sintetase do NO neuronal (nNOS) é ativada por β -Amilóide e que o NO contribui para a degeneração neuronal ou redução da neurotransmissão induzidos por β -Amilóide,¹⁴ sugerindo que as APPs podem ativar mecanismos envolvidos na resposta ao estresse ativando a produção de NO, o qual leva a alterações na neurotransmissão aminérgica. Entretanto, o envolvimento da β -Amilóide associada aos neurotransmissores clássicos do SNC nos mecanismos ativados em resposta ao estresse parece estar relacionado ao envolvimento das APPs e não à β -Amilóide propriamente. Como mencionado anteriormente, foi demonstrado que o estresse por imobilização induziu um aumento na expressão do RNAm que codifica a APP695 na amígdala basolateral de ratos.³⁹

Considerando as alterações cerebrais na esquizofrenia, tem sido demonstrado que nesta neuropatologia ocorre um processo de dano celular sem,

necessariamente, ocorrer morte neuronal. Este processo pode ser induzido na célula por dano oxidativo do DNA. Foi comparado o hipocampo de pacientes esquizofrênicos com o hipocampo de idosos normais para a presença de vários marcadores celulares de prejuízo funcional e morte neuronal.²⁶ Os pesquisadores demonstraram que os pacientes esquizofrênicos apresentavam um aumento de 10 vezes no número de neurônios imunorreativos para 8-OHdG (marcador de oxidação do DNA) e também para Ki-67 (marcador de ativação do ciclo celular). Entretanto, não foi observada diferença significativa entre os dois grupos com relação à densidade de tangles neurofibrilares, placas de β -Amilóide ou astrocitose (características de morte celular). Diferentemente destes achados, outro grupo de pesquisadores demonstraram que pacientes esquizofrênicos que tiveram início tardio da doença (após 40 anos de idade) apresentam alterações neurofibrilares restritas ao hipocampo (tauopatia), acompanhadas de leve deposição de β -Amilóide. Entretanto, há a preservação do número de células piramidais do hipocampo.²⁵ Os resultados obtidos em nosso estudo, com uma dramática redução na expressão de β -Amilóide no hipocampo e amígdala de ratos isolados a partir do desmame, são coerentes com os estudos acima descritos, uma vez que na esquizofrenia com início precoce não ocorre neurodegeneração e morte celular. No modelo experimental utilizado em nosso estudo as alterações cerebrais ocorreram no período do neurodesenvolvimento, ao contrário de estudos onde as alterações cerebrais ocorreram na idade adulta.²⁵ Mecanismos distintos estão envolvidos nas funções cerebrais e na modulação destas funções em períodos diferentes do desenvolvimento e na idade adulta. Adicionalmente, não podemos excluir o fato de que a deposição de β -Amilóide tem sido associada a processos neurodegenerativos, que podem ocorrer nos cérebros adultos utilizados nos estudos de Casanova e Lindzen.²⁵ Entretanto, em nosso estudo os

animais foram criados em isolamento a partir do desmame, ou seja, no início do desenvolvimento onde não há processos neurodegenerativos.

Os resultados obtidos neste estudo podem ainda ser discutidos considerando as evidências de que na esquizofrenia há um aumento na resposta inflamatória. Yokota e colaboradores²⁹ estudaram as alterações na expressão de COX-2 no hipocampo de pacientes esquizofrênicos e compararam com sujeitos normais e pacientes com doença de Alzheimer (controle positivo). Os pesquisadores demonstraram que enquanto a expressão de COX-2 foi aumentada no hipocampo de pacientes com Alzheimer e este aumento foi correlacionado com a deposição de β -Amilóide, a expressão de COX-2 não foi alterada no hipocampo de pacientes esquizofrênicos. Uma vez que um aumento na expressão de COX-2 foi correlacionada à deposição de β -Amilóide na doença de Alzheimer, a não alteração da expressão de COX-2 na esquizofrenia é coerente com a redução na expressão de β -Amilóide observada em nosso modelo experimental, sugerindo que na esquizofrenia não há alteração da resposta inflamatória ou esta não está relacionada à deposição de β -Amilóide.

CONCLUSÃO

Finalmente, o conjunto dos resultados obtidos neste estudo contribuem com evidências experimentais adicionais de que as alterações que ocorrem no hipocampo e amígdala na esquizofrenia não resultam em neurodegeneração e morte celular. Adicionalmente, os resultados sugerem que a β -Amilóide não participa diretamente dos mecanismos ativados em resposta ao estresse por isolamento afetivo aplicado durante todo o período do desenvolvimento cerebral. A participação deste peptídeo ou das APPs nestes mecanismos estão provavelmente associados às alterações das neurotransmissões clássicas do SNC em resposta ao estresse.

REFERÊNCIAS

1. Côté, L. Aging of the brain and dementia. In: Principles of Neural Science, E. R. Kandel & J. H. Schwartz (Eds). 2ª ed. NY: Elsevier Science Publishing Co., Inc; 1985. Cap. 59. p.784.
2. Duman RS, Vaidya VA, Nibuya M, Morinobu S, Fitzgerald LR. Stress, antidepressant treatments and neurotrophic factors: Molecular and cellular mechanisms. *Neuroscientist*. 1995. p.351-360.
3. Sahakian BJ, Robbins TW, Iversen SD. The effects of isolation rearing in the rat. *Anim Learn Behav*. 1977; 5:193-198.
4. Jones GH, Marsden CA, Robbins TW. Behavioural rigidity and rule-learning deficits following isolation-rearing in the rat: neurochemical correlates. *Behav Brain Res*. 1991 Apr 18;43(1):35-50.

5. Rosa ML, Silva RC, Moura-de-Carvalho FT, Brandão ML, Guimarães FS, Del Bel EA. Routine post-weaning handling of rats prevents isolation rearing-induced deficit in prepulse inhibition. *Braz J Med Biol Res.* 2005 Nov;38(11):1691-6.
6. Comery TA, Shah R, Greenough WT. Differential rearing alters spine density on medium-sized spiny neurons in the rat corpus striatum: evidence for association of morphological plasticity with early response gene expression. *Neurobiol Learn Mem.* 1995 May; 63(3):217-9
7. Bardgett ME, Jackson JL, Taylor BM, Csernansky JG. The effects of kainic acid lesions on locomotor responses to haloperidol and clozapine. *Psychopharmacology Berl.* 1998 Feb; 135(3):270-8.
8. Hall FS, Wilkinson LS, Humby T, Inglis W, Kendall DA, Marsden CA, Robbins TW. et al. Isolation rearing in rats: pre-and postsynaptic changes in striatal dopaminergic systems. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998 Apr 59(4):859-72.
9. Jones GH, Hernandez TD, Kendall DA, Marsden CA, Robbins TW. Dopaminergic and serotonergic function following isolation rearing in rats: study of behavioural responses and postmortem and in vivo neurochemistry. *Pharmacol Biochem Behav.* 1992 Sep; 43(1):17-35.
10. Varty GB, Marsden CA, Higgins GA. Reduced synaptophysin immunoreactivity in the dentate gyrus of prepulse inhibition-impaired isolation-reared rats. *Brain Res.* 1999 Apr; 824(2):197-203.
11. Heidbreder CA, Weiss IC, Domeney AM, Pryce C, Homberg J, Hedou G, et al. Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome. *Neuroscience.* 2000; 100(4):749-68.
12. Lapiz MD, Fulford A, Muchimapura S, Mason R, Parker T, Marsden CA. Influence of postweaning social isolation in the rat on brain development, conditioned behaviour and neurotransmission. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova.* 2001 Jun; 87(6):730-51.
13. Ashall F, Goate AM. Role of the β -amyloid precursor protein in Alzheimer's disease. *Trends Biochem Sci.* 1994 Jan; 19(1):42-6.
14. Holscher, C. Beta-amyloid induced reduction in synaptic transmission is reversed by inhibitors of nitric oxide synthase. *Neuroreport.* 1998 Apr; 20(9):1245-8.
15. O'Mahony S, Harkany T, Rensink AA, Abrahám I, De Jong GI, Varga JL, et al. Beta-amyloid-induced cholinergic denervation correlates with enhanced nitric oxide synthase activity in rat cerebral cortex: reversal by NMDA receptor blockade. *Brain Res. Bull.* 1998; 45(4):405-11.
16. Tominaga-Yoshino K, Uetsuki T, Yoshikawa K, Ogura A. Neurotoxic and neuroprotective effects of glutamate are enhanced by introduction of amyloid precursor protein cDNA. *Brain Res.* 2001 Nov; 918(1-2):121-30.
17. Sisodia SS, Price DL. Role of the beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *FASEB J.* 1995 Mar; 9(5):366-70.
18. Tomidokoro Y, Harigaya Y, Matsubara E, Ikeda M, Kawarabayashi T, Okamoto K, Shoji M. Impaired neurotransmitter systems by A β amyloidosis in APPsw transgenic mice overexpressing amyloid β protein precursor. *Neurosci. Lett.* 2000 Oct; 13;292(3):155-8.
19. Wallace MN, Geddes JG, Farquhar DA, Masson MR, et al. Nitric oxide synthase in reactive astrocytes adjacent to beta-amyloid plaques. *Exp. Neurol.* 1997 Apr; 144(2):266-72.
20. Haass, C. Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature.* 1992 Sep; 24;359(6393):322-5.
21. Shepherd CE, Bowes S, Parkinson D, Cambray-Deakin TMM, Pearson RCA. Expression of amyloid precursor protein in human astrocytes in vitro: isoform-specific increases following heat shock. *Neuroscience.* 2000; 99(2):317-25.
22. Shoji M, Golde TE, Ghiso J, Cheung TT, Estus S, Shaffer LM, et al. Production of the Alzheimer amyloid β protein by normal proteolytic processing. *Science.* 1992 Oct; 258(5079):126-9.
23. Seubert P, Vigo-Pelfrey C, Esch F, Lee M, Dovey H, Davis D, et al. Isolation and quantification of soluble Alzheimer's β -peptide from biological fluids. *Nature.* 1992 Sep; 359(6393):325-7.
24. Casanova MF. Preservation of hippocampal pyramidal cells in paraphrenia. *Schizophr Res.* 2003 Jul; 62(1-2):141-6.
25. Casanova MF, Lindzen EC. Changes in gray-/white-matter ratios in the parahippocampal gyri of late-onset schizophrenia patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2003 Nov-Dec; 11(6):605-9.
26. Nishioka N, Arnold SE. Evidence for oxidative DNA damage in the hippocampus of elderly patients with chronic schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2004 Mar-Apr; 12(2):167-75.
27. Ralay Ranaivo H, Craft JM, Hu W, Guo L, Wing LK, Van Eldik LJ, et al. Glia as a therapeutic target: selective suppression of human amyloid-beta-induced upregulation of brain proinflammatory cytokine production attenuates neurodegeneration. *J Neurosci.* 2006 Jan; 26(2):662-670.
28. Rosa ML, Guimarães FS, de Oliveira RM, Padovan CM, Pearson RC, Del Bel EA. Restraint stress induces β -amyloid precursor protein mRNA expression in the rat basolateral amygdala. *Brain Res. Bull.* 2005 Feb; 65(1):69-75.
29. Yokota O, Terad S, Ishihara T, Nakashima H, Kugo A, Ujike H, et al. Neuronal expression of cyclooxygenase-2, a pro-inflammatory protein, in the hippocampus of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004 Jul; 28(4):715-21.
30. Thomas SR, Assaf SY, Iversen SD. Amygdaloid complex modulates neurotransmission from the entorhinal cortex to the dentate gyrus of rat. *Brain Res.* 1984 Jul; 307(1-2):363-5.
31. Verwer RW, Van Vulpen EH, Van Uum JF. Postnatal development of amygdaloid projections to the prefrontal cortex in the studied with retrograde and anterograde tracers. *J. Comp. Neurol.* 1996 Dec; 376(1):75-96.
32. Bartanusz V, Aubry JM, Pagliusi S, Jezova D, Baffi J, Kiss JZ. Stress-induced changes in messenger RNA levels of N-methyl-D-aspartate and AMPA receptor subunits in selected regions of the rat hippocampus and hypothalamus. *Neuroscience.* 1995 May; 66(2):247-52.
33. Oliveira RM, Aparecida Del Bel E, Mamede-Rosa ML, Padovan CM, Deakin JF, Guimarães FS. Expression of neuronal nitric oxide synthase mRNA in stress-related brain areas after restraint in rats. *Neurosci Lett.* 2000 Aug; 289(2):123-6.
34. Guimarães FS, Del Bel EA, Padovan CM, Netto SM, de Almeida RT, et al. Hippocampal 5-HT receptors and consolidation of stressful memories. *Behav Brain Res.* 1993 Dec; 58(1-2):133-9.
35. Krugers HJ. A single social stress-experience alters glutamate receptor-binding in rat hippocampal CA3 area. *Neurosci Lett.* 1993 May; 154(1-2):73-7.
36. Krukoff TL. Central regulation of autonomic function: no brakes? *Clin. Exp. Pharmacol. Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1998 Jun; 25(6):474-8.
37. Ray A, Henke PG. The basolateral amygdala, dopamine and gastric stress ulcer formation in rats. *Brain Res.* 1991 Sep; 558(2):335-8.
38. Rosa ML, Guimarães FS, Pearson RCA, Del Bel EA. Effects of single or repeated restraint stress on GluR1 and GluR2 flip and flop mRNA expression in the hippocampal formation. *Brain Res Bull.* 2002 Oct; 59(2):117-24.
39. Rosa ML, Guimarães FS, de Oliveira RMW, Padovan CM, Pearson RCA, Del Bel EA, et al. Restraint stress induces beta-amyloid precursor protein mRNA expression in the rat basolateral amygdala. *Brain Res Bull.* 2005 Feb; 65(1):69-75.

PERFIL SOCIOECONÔMICO DE FAMÍLIAS COM FILHOS MATRICULADOS NUMA CRECHE BENEFICENTE DE CATANDUVA-SP

SOCIAL-ECONOMICAL PROFILE OF CHILDREN'S FAMILIES ENROLLED IN A NON PROFIT DAY CARE CENTER IN CATANDUVA, SÃO PAULO, BRAZIL

Terezinha Soares Biscegli*, João Romera**, Jaine Maria dos Santos***, Gracy Helen Gaetan Afonso****

RESUMO

O objetivo deste estudo foi descrever o perfil socioeconômico das famílias de crianças matriculadas numa creche beneficente. Estudo transversal descritivo com 86 famílias de crianças da creche "Sinharinha Neto", Catanduva, SP. A coleta dos dados efetuou-se através da aplicação de um questionário composto de dados de identificação e 11 itens pertinentes ao tema em estudo. O poder aquisitivo das famílias foi avaliado pelo critério de classificação econômica proposto pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Foram distribuídos 120 questionários com retorno de 86 (71,7%). Os questionários foram respondidos principalmente pelas mães das crianças (75; 87,2%). A média de idade dos respondentes foi de 25,6±5,6 anos com o predomínio de pessoas casadas (53; 61,6%), seguidas de solteiras (14; 16,3%). Metade das famílias pertencia às classes C1 e B2. Praticamente 97% dos pais e mães estavam empregados, 95% possuíam ensino médio completo, 82% com 1 ou 2 filhos, 94% residiam em casa de alvenaria (75% delas com 2 adultos e 2 crianças) e 100% das moradias dispunham de água encanada e rede de esgoto. Concluiu-se que as famílias das crianças matriculadas nesta instituição beneficente apresentavam um nível socioeconômico satisfatório e suficiente para satisfazer as necessidades básicas do indivíduo e, conseqüentemente, proporcionar qualidade de vida compatível com os padrões da região geográfica na qual está inserida.

Palavras-chave: Criança. Creche. Família. Classe social.

ABSTRACT

The aim of this study was to describe the social-economical profile of children's families enrolled in a non profit day care center. This cross-sectional study enrolled 86 families of children assisted in a day care center called "Sinharinha Neto" in Catanduva, Sao Paulo, Brazil. Data about social-economical conditions were obtained by a questionnaire answered by all the parents. The purchasing power of the families was assessed by the economic classification criteria proposed by Brazilian Association of Research Companies (ABEP). Out of the 120 questionnaires distributed, 86 (71,7%) were answered mainly by the children's mothers (87,2%). The average age of the interviewed subjects was 25.6 ± 5.6 years with the majority being married (53; 61,6%), followed by single people (14; 16,3%). Half of the families belonged to the social classes C1 and B2. About 97% of fathers and mothers were employed at the time of the study, 95% had fulfilled high school, 82% with 1 or 2 children, 94% lived in brick houses (75% of the houses with 2 adults and 2 children) and basic sanitation was present in 100% of the houses. It was concluded that the children's families enrolled in this institution had satisfactory and enough social-economical conditions to meet the individual basic needs, and thus provide life quality consistent with the patterns of the geographical region in which it is inserted.

Keywords: Child. Child day care centers. Family. Social class.

* Pediatra, Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Professora (Nível I) da Disciplina de Puericultura e Clínica Pediátrica e Coordenadora da Área Materno-Infantil do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: terezinhabiscegli@yahoo.com.br

**Pediatra, Professor (Nível III) da Disciplina de Puericultura e Clínica Pediátrica do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

***Acadêmica do 6º ano do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

****Pediatra, Professora (Nível III) da Disciplina de Puericultura e Clínica Pediátrica do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.



INTRODUÇÃO

Segundo a Lei de Diretrizes e Bases da Educação Nacional (Lei 9.394/96), creches são instituições que atendem a crianças de 0 a 3 anos e pré-escolares de 4 a 6 anos.¹

A implantação de creches no Brasil ocorreu no início do século XX por iniciativa de instituições filantrópicas cujo objetivo era combater a pobreza e a mortalidade infantil e, para isso, foi adotada uma perspectiva médico-higienista.² Inicialmente, as creches estiveram vinculadas ao atendimento da população de baixa renda, desenvolvendo trabalho de cunho assistencial, voltado à alimentação, higiene e segurança física das crianças, isolando-as de meios perniciosos.^{3,4} A introdução ao sistema educativo foi conduzida pelas teorias da privação cultural em meados de 1970, baseada nos princípios da educação compensatória, considerando a criança sempre em falta às condições básicas e a creche como compensadora das deficiências biopsicoculturais.^{2,5}

A creche vem se tornando uma necessidade significativa da população, como consequência das transformações sócioeconômicas e culturais que a sociedade vem sofrendo, com as alterações nos modos de relações entre os indivíduos, além de mudanças no exercício das funções, em especial aquelas realizadas pelas mulheres.⁶ No meio urbano, a grande dificuldade das mães em compatibilizar o emprego com o cuidado infantil impulsionou a criação destes espaços destinados ao atendimento das crianças, que constituem um importante recurso para viabilizar sua participação no mercado de trabalho.⁷ Essas passam, cada vez mais, a trabalhar fora de casa, motivadas pela necessidade de contribuir com a sobrevivência da família, ou pelo desejo de realização profissional, entre outros. Outros fatores associados como a migração em larga escala de populações rurais para centros urbanos industrializados, a diminuição no número de elementos da família, a quebra na rede de apoio familiar e de vizinhança e um distanciamento físico e psicológico entre os diferentes membros (irmãos, tios, avós...) levam à procura de soluções para os cuidados da criança, complementares à mãe, fora do espaço familiar. Mesmo as mulheres que não trabalham fora têm procurado um espaço de

socialização para as crianças, já que hoje contam com poucos recursos no espaço doméstico.⁶

Em decorrência dos fatos expostos anteriormente, o objetivo do presente estudo é descrever o perfil socioeconômico das famílias de crianças matriculadas na creche "Sinharinha Neto", em Catanduva-SP.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de delineamento transversal descritivo para determinar o perfil socioeconômico das famílias com filhos matriculados na creche "Sinharinha Neto", localizada no Município de Catanduva, São Paulo, no período de setembro a novembro de 2007. Todas as crianças matriculadas foram classificadas como de "baixa renda" de acordo com os critérios estabelecidos pela própria creche, que leva em consideração a renda familiar, o tipo de moradia, a composição familiar e, principalmente, a necessidade da mãe trabalhar fora de casa.

O critério adotado para inclusão dos participantes na pesquisa foi a autorização do responsável pela família, por meio de assinatura de um termo de compromisso e o preenchimento de um questionário. As famílias que não atenderam a um destes critérios foram excluídas do estudo.

À época do estudo, havia 133 crianças matriculadas na creche, mas como existiam duas ou mais crianças de uma mesma família, o número de famílias perfaz um total de 120.

A fim de determinar o poder aquisitivo das famílias foi utilizado o critério de classificação econômica proposto pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) em 2008.⁸ A coleta dos dados efetuou-se através da aplicação de um questionário composto de dados de identificação e 11 itens pertinentes ao tema em estudo, previamente elaborado. A logística de aplicação do questionário obedeceu a seguinte ordem: na primeira etapa os pesquisadores compareceram à creche e entregaram à coordenadora um envelope contendo o questionário e o termo de consentimento livre e esclarecido para ser entregue aos responsáveis pelas famílias para serem preenchidos. Foi comunicado aos participantes que seria preservado o anonimato dos

mesmos. Na segunda etapa, os questionários retornaram à creche e foram entregues aos pesquisadores. O método de aplicação do questionário foi sugerido pela coordenadora da creche, que julgou inviável convocar os participantes com o propósito de aplicar o questionário de modo individual e presencial, haja vista o baixo índice de comparecimento dos mesmos nas reuniões usuais de pais e mestres.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética das Faculdades Integradas Padre Albino.

Os resultados foram expressos em porcentagem. Média e desvio padrão foram utilizados apenas para o critério idade dos participantes.

RESULTADOS

Foram distribuídos 120 questionários com retorno de 86 (71,7%). As questões aplicadas versaram sobre aspectos socioeconômicos populacionais. Os questionários foram respondidos principalmente pelas mães das crianças (75, correspondendo a 87,2%). A média de idade dos respondentes foi de 25,6±5,6 anos com o predomínio de pessoas casadas (53; 61,6%), seguidas de solteiras (14; 16,3%). A classificação econômica das famílias, de acordo com a renda familiar média, está apresentada na Tabela 1. Nas Tabelas 2 e 3 estão apresentadas as profissões de pais e mães das crianças, respectivamente. Dados relativos aos aspectos socioeconômicos estão demonstrados na Tabela 4.

Tabela 1 – Classificação econômica das famílias com filhos matriculados na creche “Sinharinha Neto”, em Catanduva-SP (2007)

Classe	Renda média familiar	%
E	Até 1 salário mínimo	1,2
D e C2	1 a 2 salários mínimos	23,5
C1 e B2	2 a 5 salários mínimos	49,4
B1	5 a 10 salários mínimos	23,5
A2 e A1	+ de 10 salários mínimos	2,4

Tabela 2 – Profissão dos pais das crianças frequentadoras da creche “Sinharinha Neto”, em Catanduva-SP (2007)

Profissão	n	%
Construção civil	19	22,1
Comerciante	11	12,8
Auxiliar/técnico	8	9,3
Operador de máquinas	7	8,4
Porteiro	6	6,9
Motorista/moto táxi	4	4,6
Eletricista	4	4,6
Marceneiro/tapeceiro	4	4,6
Funileiro	3	3,5
Desempregado	3	3,5
Serviço público	2	2,3
Outras	15	17,4

Tabela 3 – Profissão das mães das crianças frequentadoras da creche “Sinharinha Neto”, em Catanduva-SP (2007)

Profissão	n	%
Empregada doméstica	43	50,0
Auxiliar	8	9,3
Balconista	8	9,3
Serviço público	4	4,7
Vendedora	3	3,5
Do lar	3	3,5
Recreacionista	2	2,3
Técnica	2	2,3
Manicure	2	2,3
Desempregada	2	2,3
Outras	9	10,5

Tabela 4 – Dados socioeconômicos das crianças da creche “Sinharinha Neto”, em Catanduva-SP (2007)

Variáveis	Alternativas	%
Nº. de crianças no domicílio	1 ou 2	82,6
	3 a 5	17,4
Nº. de adultos no domicílio	1 ou 2	70,9
	3 ou +	29,1
Chefe do domicílio	Pai	61,2
	Mãe	16,5
	Ambos ou outros	22,3
Nível de escolaridade do pai	Ensino fundamental	57,9
	Ensino médio	39,5
	Ensino superior	02,6
Nível de escolaridade da mãe	Ensino fundamental	53,1
	Ensino médio	39,5
	Ensino superior	07,4
Tipo de moradia	Alvenaria	94,2
	Outros	5,8
Água encanada	Sim	100
Rede de esgoto	Sim	100
Destino do lixo	Coleta pública	100

DISCUSSÃO

A variável renda é um dos indicadores que permitem avaliar a situação socioeconômica de uma população. Esta variável costuma ter um alto poder discriminatório, isto é, crianças pertencentes a famílias com diferentes níveis de renda apresentam diferenças importantes nos seus indicadores de saúde.⁹ Na pesquisa observou-se que praticamente 50% das famílias pertenciam às classes C1 e B2, sendo desprezível a porcentagem de pertencentes à classe E. Resultados diferentes foram verificados num estudo desenvolvido com crianças de uma creche de Duque de Caxias, RJ, onde foi constatado que 52% das famílias pertenciam às classes D e E, refletindo uma situação de maior vulnerabilidade social.⁷ Dados de uma outra pesquisa com crianças assistidas pela Entidade de Assistência à Criança e Adolescente, de Caxias do Sul, RS, assemelharam-se mais aos da pesquisa realizada em Catanduva, pois demonstraram que 80% dos participantes estavam incluídos na classe C.¹⁰ Cabe ressaltar que a variável *renda* apresenta algumas limitações e conhecê-la permite sua

melhor utilização. Muitas vezes ocorre a resistência do entrevistado em relatar sua real condição financeira por receio da informação ser usada contra si. Na situação em questão, isso se torna ainda mais evidente, uma vez que a renda familiar é um dado utilizado para determinar o ingresso ou não da criança na instituição.

No que diz respeito ao exercício do trabalho, 96,5% dos pais e 97,7% das mães relataram estarem empregados no momento da pesquisa. Praticamente 1/3 dos pais trabalhavam na construção civil e no comércio, enquanto a metade das mães trabalhava como empregada doméstica. Os entrevistados responderam que em 40% dos lares o chefe do domicílio era a mãe ou avós ou tios, o que está de acordo com dados do IBGE que demonstram a participação crescente das mães como arrimo de família.¹¹

Um outro indicador da situação socioeconômica de uma população é a escolaridade. Nesse sentido, a pesquisa procurou identificar o grau de instrução dos pais das crianças da creche. Foi constatado que a grande maioria (cerca de 95%) dos pais e mães avaliados possuíam ensino médio completo. Resultados bem diferentes foram observados no estudo de Santos e Leão,⁷ onde se verificou que apenas 18,2% dos pais entrevistados possuíam ginásio completo.

O número de filhos de um casal representa uma variável importante em análises de comunidades carentes, pois esse número pode interferir na qualidade de vida da família, uma vez que quanto maior o número de filhos, maior será a diluição do orçamento familiar. No estudo em Catanduva, 4/5 dos entrevistados responderam que suas famílias eram compostas de, no máximo, 2 filhos. Resultados semelhantes também foram observados por Pereira e colaboradores.¹²

No que se refere às condições habitacionais, a grande maioria dos entrevistados (94%) referiu residir em casa de tijolos, localizada no centro da cidade ou em bairros centrais. O número de duas crianças e dois adultos, na maior parte dos domicílios (80 e 70%, respectivamente) revelou um espaço físico *per capita* bastante razoável. Sabe-se que as condições habitacionais - localização geográfica, tipo de construção, tipo de propriedade, número de cômodos, etc - são condições de vida intimamente relacionadas com o estado nutricional.¹³ Uma

avaliação do estado nutricional das crianças dessa creche,¹⁴ no ano de 2007, demonstrou uma prevalência muito baixa de desnutrição (2%), o que vem confirmar a influência positiva que as condições habitacionais tiveram sobre o estado de nutrição das crianças.

Também é citado em literatura que os fatores sociodemográficos e ambientais, tais como precárias condições socioeconômicas e consumo de água contaminada, podem apresentar estreita relação com as infestações parasitárias. Estas apresentam-se de forma endêmica em diversas áreas do país e se constituem num dos principais problemas de saúde pública.¹⁰ Um estudo realizado em 2007 com as crianças da creche "Sinharinha Neto" revelou que a prevalência de enteroparasitoses foi de 29,2%, sendo que o parasita mais encontrado foi a *Giardia lamblia* (73,6%). Os autores comentam que isso pode ser devido ao fato dos cistos destes protozoários serem resistentes ao tratamento da água e também ao hábito de ingerir água não filtrada e não fervida.¹⁵ Estes aspectos não foram avaliados no presente estudo.

Quanto ao perfil das condições higiênico-sanitárias e ambientais das famílias, os dados demonstram que não representaram um grande problema para a população investigada, já que a totalidade delas era contemplada com este tipo de infra-estrutura (água encanada e tratada, rede de esgoto e coleta pública do lixo). Resultados semelhantes também foram verificados num estudo com escolares da cidade de Catanduva, em 2004.¹⁶

Considerando-se o que foi exposto, conclui-se que embora a creche "Sinharinha Neto" seja uma instituição beneficente, as famílias das crianças matriculadas nesta instituição apresentavam um nível socioeconômico satisfatório e suficiente para satisfazer as necessidades básicas do indivíduo e, conseqüentemente, proporcionar qualidade de vida compatível com os padrões da região geográfica na qual está inserida.¹¹

AGRADECIMENTOS

À coordenadora da creche "Sinharinha Neto" (Sra. Maria Helena Denadai), pelo auxílio na parte operacional, e aos professores, funcionários, pais e crianças, pela participação e interesse.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Educação. Diretrizes e bases da educação nacional. Lei nº 9.394, 1996. [citado em 05 de novembro de 2007]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9394.htm
2. Santos LES. Creche e pré-escola: uma abordagem de saúde. São Paulo: Artes Médicas; 2004.
3. Veríssimo MLOR, Fonseca RMGS. O cuidado da criança segundo trabalhadoras de creches. *Rev Latino Amer Enferm.* 2003;11:28-35.
4. Saraiva JM. Perfil do trabalhador do setor de nutrição e saúde de creches públicas da cidade do Recife-PE [tese de mestrado]. Recife: UFPE; 1999.
5. Souza TN, Carvalho MC. Qualidade de ambientes de creches: uma escala de avaliação. *Psicol Estudo.* 2005;10:87-96.
6. Biscegli TS, Corrêa CE, Romera J, Hernandez JL. Nutritional status and prevalence of iron deficiency in children enrolled in a day care center. *Rev Paul Pediatr.* 2006;24:323-9.
7. Santos ALB, Leão LSCS. Perfil antropométrico de pré-escolares de uma creche em Duque de Caxias, Rio de Janeiro. *Rev Paul Pediatr.* 2008;26(3):218-24.
8. ABEP. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa [homepage on the Internet]. Critério de classificação econômica Brasil [acesso 2009 Feb 27]. Disponível em: http://www.abep.org/codigosguias/Criterio_Brasil_2008.pdf
9. Barros F, Victora CG. Epidemiologia da saúde infantil: um manual para diagnósticos comunitários. 2ª ed. São Paulo: Hucitec/UNICEF; 1994. 181p.
10. Pezzi NC, Tavares RG. Relação de aspectos sócio-econômicos e ambientais com parasitoses intestinais e eosinofilia em crianças da ENCA, Caxias do Sul - RS. *Estudos, Goiânia.* 2007; 34(11/12):1041-55.
11. IBGE. Censo Demográfico 2000: População - Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios [homepage on the Internet]. [cited 2009 Feb 27]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/tabelabrasil111.shtm>
12. Pereira N, Martins MA, Brandão AB, Barreira BN, Castanheira M. Importância dos aspectos sócioeconômicos no planejamento de intervenções em saúde pública em uma instituição filantrópica no Rio de Janeiro. *Anais do VII Congresso Ibero-Americano de Extensão Universitária;* 2005; Rio de Janeiro, Brasil. p. 2501-7. Available from: http://www.pr5.ufrj.br/cd_ibero/biblioteca_pdf/saude/51_artigo.pdf
13. Vasconcelos FG. Avaliação nutricional de coletividade. Florianópolis: Editora da UFSC; 1993. 154 p.
14. Biscegli TS, Corrêa CE, Romera J, Candido AB. Estado nutricional e carência de ferro em crianças frequentadoras de creche antes e 15 meses após intervenção nutricional. *Rev Paul Pediatr.* 2008;26:124-9.
15. Biscegli TS, Romera J, Candido AB, Santos JM, Candido ECA, Binotto AL. Estado nutricional e prevalência de enteroparasitoses em crianças de uma creche. *Rev Paul Pediatr.* In press 2009.
16. Faleiros JMM, Gallo G, Silva MMK, Rafal R, Nasorri AR, Pipino LFR et al. Ocorrência de enteroparasitoses em alunos de escola pública de ensino fundamental do município de Catanduva-São Paulo, Brasil. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2004; 63(2):243-7.

BENEFÍCIOS DE UM PROGRAMA DE EDUCAÇÃO NUTRICIONAL E MUDANÇA NO ESTILO DE VIDA EM PESSOAS QUE APRESENTAM FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2¹

BENEFICIALS OF A NUTRITIONAL EDUCATION PROGRAM AND LIFESTYLE CHANGES ON PEOPLE AT RISK OF DEVELOPING TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Kátia Cristina Portero-McLellan*, Marino Cattalini**, Sandra Maria Barbalho***, Miriam Coelho de Souza****, Marie Oshiiwa*****, Antonio Carlos Lerario*****

RESUMO

O estilo de vida está diretamente relacionado com a incidência de doenças crônicas, e a obesidade e o sedentarismo aumentam dramaticamente esse risco. Este trabalho teve por objetivo investigar os efeitos de um programa de educação nutricional e mudança no estilo de vida em pessoas que apresentam fatores de risco para o desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares. A população estudada foi composta por 67 indivíduos (44 mulheres e 23 homens) que foram divididos em dois grupos: Grupo educativo (GE) e Grupo controle (GC). Ao GE (n=24) foi oferecida a participação em um programa de educação nutricional e mudança no estilo de vida com encontros coletivos quinzenais e ao GC (n=43) foram realizados dois atendimentos individuais e entregue um folder com informações referentes à alimentação equilibrada e incentivo a atividade física. As avaliações antropométrica, bioquímica e dietética foram realizadas com todos os participantes. O GE apresentou redução de 5,10 do peso inicial ($p < 0,001$) enquanto que o GC apresentou um aumento de 0,54% do peso inicial. Os pacientes do GE apresentaram redução de 3,3% ($p = 0,06$) e 5,8% ($P < 0,01$) nos valores de circunferência da cintura e no percentual de gordura corporal, respectivamente. A avaliação da composição dietética no início e fim do estudo indicou que o GE apresentou redução no valor calórico e no colesterol (49,5% e 4,7%, respectivamente). A modificação no estilo de vida proporcionou perda ponderal, redução da medida da circunferência da cintura, melhora no controle glicêmico e na qualidade da alimentação para as pessoas participantes do programa de educação nutricional.

Palavras chave: Fatores de risco. Diabetes mellitus tipo 2. Estilo de vida. Doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Lifestyle is directly related with the incidence of chronic diseases, being obesity and physical inactivity relevant factors of increased risk. The aim of this work was to investigate the applicability of a nutritional education and changes in lifestyle program to people with increased risk to developing Type 2 Diabetes and cardiovascular diseases. We studied 67 patients (44 women and 23 men), divided into two groups: educational group (EG) and control group (CG). A collective nutritional education program was offered to the EG (n=24) every two weeks and an individual appointment was offered to the CG (n=43) at the beginning of the study and after 12 months. The anthropometric, clinical and dietetic profiles of each individual were examined for both groups before and after the intervention. The EG patients achieved a weight loss of 5.10% ($p < 0.001$) while the CG had an increase of 0.54% from their initial weight. EG patients reduced 3.3% ($p = 0.06$), and 6.8% ($p < 0.01$) of their waist circumference (WC) and body fat %, respectively. Fasting and postprandial glycemic levels were reduced 13.5% ($p = 0.03$) and 20.9% ($p = 0.02$), respectively, in the EG. The assessment of dietary composition at the beginning and at the end of the study showed a significant reduction of cholesterol and caloric intake inside the EG patients (49.5% and 4.7%, respectively). The nutritional intervention program resulted in weight loss, reduced WC, better glycemic control and healthy diet patterns in the EG, suggesting that in a Brazilian community lifestyle changes may prevent or at least delay the appearance of Type 2 Diabetes Mellitus.

Keywords: Risk factors. Diabetes mellitus, type2. Life style. Cardiovascular diseases.

¹ Projeto financiado pela FAPESP – n°. do processo 03/00535-0. Este artigo foi baseado na tese de doutorado apresentada ao programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

*Pós-doutorado em Metabolismo pela Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu. Doutorado em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo. Docente da Faculdade de Nutrição da Pontifícia Universidade Católica (PUC), Campinas-SP. Contato: kaportero@yahoo.com.br

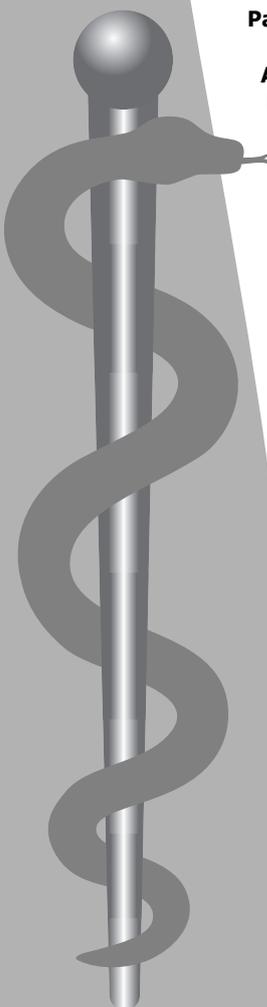
**Mestre em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo. Professor Adjunto de Clínica Médica e Responsável pelo Ensino de Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Catanduva – Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

***Doutora em Genética e Evolução pela Universidade Federal de São Carlos - SP. Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de Marília (UNIMAR), SP.

****Pós-doutorado em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP), SP. Docente do Curso de Nutrição da Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP), SP.

*****Doutora em Agronomia (Agricultura) pela Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu. Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de Marília (UNIMAR), SP.

*****Pós-doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), SP. Professor Livre-docente Doutor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), SP.



INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis com implicações nutricionais, como o *Diabetes Mellitus* (DM), representam, por sua alta prevalência, sério problema de saúde pública em nosso meio. A progressiva ascensão dessas doenças crônicas, no Brasil, impõe a necessidade de uma revisão das práticas dos serviços de saúde pública, com a implantação de ações de saúde que incluam estratégias de prevenção e controle dessas doenças.¹

A educação em saúde enquanto medida de prevenção ou retardo do DM é uma ferramenta importante para a redução de custos para os serviços de saúde. As intervenções que focalizam aspectos múltiplos dos distúrbios metabólicos, incluindo a intolerância à glicose, hipertensão arterial, obesidade e hiperlipidemia, poderão contribuir para a prevenção primária do DM.²

Vários estudos têm verificado os efeitos de intervenções na progressão de tolerância diminuída à glicose (IGT) para DM. Alguns estudos utilizaram como estratégias de intervenção o uso de medicamentos e dieta,^{3,4} dieta e/ou exercício físico⁵ ou a combinação de dieta e exercício geralmente referida como mudança no estilo de vida.⁶⁻¹⁰ Alguns outros estudos foram realizados no intuito de avaliar a eficácia de programas de intervenção baseados nas recomendações tradicionais e intensivas referentes à composição dietética e prática de atividade física na promoção de redução de peso corporal¹⁰ e na melhora da sensibilidade à insulina.¹¹

Desta forma, parece de grande importância em termos de saúde pública a possibilidade de realizar uma prevenção primária do DM2 por meio de uma intervenção educacional sobre o estilo de vida, com ênfase no aspecto nutricional e na atividade física, bem como a importância da mudança no estilo de vida como contribuinte para a redução nos fatores de risco relacionados à SM e doenças cardiovasculares em diferentes populações. Assim, o objetivo deste trabalho é verificar os efeitos de um programa de educação nutricional e mudança no estilo de vida em pessoas que apresentam fatores de risco para o desenvolvimento de DM2 e doenças cardiovasculares.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

A população do estudo foi composta por 67 indivíduos que participaram voluntariamente de

campanhas de detecção precoce do DM2, com idade entre 30 e 85 anos, de ambos os sexos, que apresentavam dois ou mais fatores de risco para o desenvolvimento do DM2 e doenças cardiovasculares, a saber: sobrepeso/obesidade, adiposidade visceral, tolerância à glicose diminuída ou glicemia de jejum alterada, hipertensão arterial, dislipidemia, parentesco de primeiro grau de pessoas com DM tipo 2. Os pacientes avaliados não faziam uso de medicação, uma vez que desconheciam sua condição clínica. Os indivíduos (44 mulheres e 23 homens) foram divididos em dois grupos: Grupo educativo (n=24) e Grupo controle (n=43), e foram acompanhados por 12 meses. Esta pesquisa teve aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da USP (processo nº 349/03).

Para caracterização da população utilizou-se a técnica da entrevista individual, tendo como instrumento um formulário específico com perguntas abertas e fechadas abrangendo variáveis socioeconômicas (sexo, renda *per capita*, idade, data de nascimento, estado conjugal, ocupação atual, quantidade de pessoas que moram na casa, escolaridade), história do peso corporal, presença de antecedentes familiares de diabetes, obesidade, câncer e hipertensão arterial, inquérito alimentar (registro de 7 dias), prática de atividade física e tabagismo. Foi considerado indivíduo não sedentário aquele que realiza atividade física de, pelo menos, 150 minutos por semana.¹²

Avaliação antropométrica

A avaliação antropométrica foi realizada por meio da aferição das seguintes medidas: peso, estatura, circunferências da cintura e do quadril, conforme metodologia proposta pela Organização Mundial de Saúde.¹³ O peso e a estatura foram aferidos por meio de balanças eletrônicas da marca Filizola, capacidade 150Kg com precisão em gramas e de um estadiômetro marca SANNY com precisão em milímetros. Para avaliação da composição corporal foi realizado o *Dual Energy X-Ray Absorptiometry* (DEXA). O exame de DEXA foi realizado em uma clínica especializada em diagnóstico por imagem, localizada no município de Lins, realizado com a utilização do aparelho Lunar® e *software* específico para análise

dos dados. As medidas antropométricas foram aferidas no início e final do estudo nos dois grupos de estudo.

Avaliação bioquímica

Os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais (glicemia jejum, glicemia pós-prandial, insulina jejum e insulina pós-prandial, hemoglobina glicada, colesterol total, LDL-c, HDL-c). As análises das amostras foram realizadas no Laboratório de Bioquímica da Universidade Metodista de Piracicaba – campus de Lins, e Laboratório de Metabologia da Universidade Estadual de Campinas. Para a análise da glicose sanguínea, do colesterol e triglicérides no plasma, realizou-se o método colorimétrico enzimático e utilizaram-se os *Kits* Labtest GLICOSE PAP, COLESTEROL, TRIGLICÉRIDES GPO - ANA. Para a análise deste colesterol utilizou-se também o método colorimétrico enzimático com o *Kit* Wiener Lab. Para a dosagem da LDL utiliza-se um sistema para determinação homogênea direta do Colesterol HDL no soro - *Kit* Labtest – HDL-COLESTEROL. O princípio do método de determinação da hemoglobina glicada se baseia na resina de troca iônica e utiliza-se de uma técnica de microcromatografia proposta pelo fabricante do *kit* utilizado (Hemoglobina Glisilada Cat. 17- LABTEST). A concentração de insulina sérica foi determinada por radioimunoensaio. A resistência insulínica foi calculada no jejum e avaliada pelo método HOMA (*Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance*).¹⁴

Avaliação dietética

Para a avaliação dietética da população do estudo foi solicitado que todos os pacientes registrassem seu consumo alimentar em um Diário Alimentar durante sete dias consecutivos. Este diário consta de instruções para o preenchimento correto, lembretes e exemplos de como referir-se às medidas caseiras, horários de refeições, local da realização da refeição, bem como uma pergunta abordando se os sete dias de consumo registrado representam o seu consumo atual. Para o preenchimento deste diário, os pacientes receberam orientação sobre as porções consumidas e como preenchê-las de acordo com os padrões estabelecidos em medidas caseiras. As medidas caseiras foram padronizadas pelos seguintes utensílios: colheres de sopa, sobremesa, chá, escumadeira, concha, prato fundo, prato raso, prato de sobremesa, diversos tamanhos de copos e xícaras.

Intervenção nutricional

Após realizada a divisão dos grupos de estudo, os pacientes que compuseram o grupo controle (GC) passaram por um atendimento individual e receberam um folder explicativo sobre alimentação saudável e incentivo à prática de atividade física. Os pacientes que compuseram o grupo educativo (GE) passaram por atendimentos individuais trimestrais e participaram quinzenalmente das reuniões em grupo que enfocavam a educação nutricional e modificação no estilo de vida. A intervenção nutricional foi desenvolvida com base na pirâmide alimentar e em uma dieta nutricionalmente adequada e fracionada de cinco a seis refeições ao longo do dia (três refeições básicas e duas a três refeições intermediárias). O valor calórico total estipulado para cada indivíduo do grupo educativo foi baseado no cálculo da taxa de metabolismo basal individual e comparação com o valor calórico total ingerido, avaliado pelo diário alimentar. Os participantes eram orientados a consumir menos que 30% de gorduras do total energético consumido e 15 a 25g de fibras por dia. Também era recomendado que os participantes consumissem alimentos integrais, hortaliças, frutas, azeite de oliva e alimentos com baixos teores de gordura.

O atendimento coletivo era dividido em três partes e tinha a duração de 1 hora e 30 minutos. Na primeira parte eram abordadas as condutas e recomendações do tema do encontro por meio de uma aula expositiva. Em seguida, eram desenvolvidas dinâmicas com o objetivo de fixação do conteúdo discutido e interação entre os participantes. Essa dinâmica era feita através de perguntas aleatórias sobre o assunto apresentado e análise de situações do dia-a-dia pelos participantes. Na última parte da reunião realizava-se a demonstração e degustação de uma receita incentivando o consumo de fibras, alimentos com baixo índice glicêmico e hipolipídicos.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão e as variáveis categóricas foram apresentadas em número absoluto e porcentagem. O teste t de *Student* foi utilizado para verificar as diferenças entre os grupos educativo e controle. Os resultados foram discutidos com base no nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

As características da população estudada estão ilustradas na Tabela 1.

Os grupos de estudo foram avaliados de acordo com a evolução ponderal e composição corporal (Figura 1). Observa-se que o GE apresentou redução nos valores de peso ($p < 0,001$), circunferência da cintura ($p = 0,06$) e porcentagem de gordura corporal ($p < 0,05$) após 12 meses de intervenção nutricional. Esta alteração de peso (3,43 + 2,93 Kg) no GE representa uma redução ponderal de 5,10 + 4,08 % do peso no início do estudo.

Tabela 1 - Características da população estudada

PARÂMETRO	Grupo Educativo (n=24)		Grupo controle (n=43)		p valor
	valor	DP	valor	DP	
Características físicas					
Idade (anos)	59,8	9,3	51,7	14,5	< 0,001
Mulheres (%)	62,5	-	67,4	-	0,68
Peso (kg)	67,61	14,8	75,78	15,2	0,11
IMC (kg/m ²)	26,59	5,3	28,46	4,5	0,17
CC (cm)	88,53	10,6	91,19	17,0	0,41
GC (%)	33,36	9,6	40,4	0,7	0,32
Perfil Metabólico					
Glicemia de jejum (mg/dl)	105,0	21,6	91,79	18,3	0,02
Glicemia de 2 horas (mg/dl)	138,0	40,8	117,80	31,5	0,01
Insulina de jejum (µg/ml)	19,08	9,9	15,65	6,4	0,04
Insulina de 2 horas (µg/ml)	95,23	56,0	56,26	45,3	0,004
HOMA	4,04	1,9	3,29	1,8	0,04
Colesterol Total (mg/dl)	213,42	85,5	170,43	62,7	0,16
LDL-c (mg/dl)	134,82	62,3	100,93	50,8	0,26
HDL-c (mg/dl)	41,27	15,4	42,80	17,6	0,14
Triglicérides (mg/dl)	152	27,9	206,77	193,8	0,22
Hemoglobina Glicada (%)	6,75	1,8	6,54	1,8	0,16

IMC = Índice de massa corporal; CC = circunferência da cintura; GC = Gordura corporal; HOMA = Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance; LDL-c= Lipoproteína de baixa densidade; HDL-c= Lipoproteína de alta densidade; Valores em média; DP = Desvio padrão.

Tabela 2 - Parâmetros metabólicos dos grupos de estudo nos momentos inicial e final

PARÂMETROS	Grupo Educativo (n=24)						P	Grupo Controle (n=43)					
	Início		6 meses		12 meses			Início		12 meses		P	
	valor	DP	valor	DP	valor	DP		valor	DP	valor	DP		
Glicemia de jejum (mg/dl)	105,0	21,6	92,17	19,1	90,83	14,2	0,03	91,79	18,3	90,20	28,9	0,72	
Glicemia de 2 horas (mg/dl)	138,0	40,8	130,0	45,6	109,17	27,4	0,02	117,80	31,5	109,57	38,9	0,36	
Insulina de jejum (µg/ml)	19,08	9,9	16,48	8,7	17,26	19,3	0,05	15,65	6,4	14,51	4,7	0,23	
Insulina de 2 horas (µg/ml)	95,23	56,0	90,75	52,7	27,13	13,5	0,02	56,26	45,3	45,85	37,0	0,28	
HOMA	4,04	1,9	2,76	0,9	3,22	2,9	0,45	3,29	1,8	2,89	1,5	0,23	
Colesterol Total (mg/dl)	213,42	85,5	167,75	38,9	164,50	49,9	0,05	170,43	62,7	163,73	45,1	0,60	
LDL-c (mg/dl)	134,82	62,3	107,3	10,7	47,73	20,9	0,20	42,80	17,6	39,43	12,8	0,38	
HDL-c (mg/dl)	41,27	15,4	115,91	40,8	101,09	37,5	0,07	100,93	50,8	102,36	37,7	0,89	
Triglicérides (mg/dl)	152,00	27,9	128,54	44,0	137,15	33,8	0,11	206,77	193,8	174,63	135,6	0,47	
Hemoglobina Glicada (%)	6,75	1,8	6,91	1,5	5,12	1,2	0,006	6,54	1,8	7,09	1,9	0,23	

HOMA = Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance; LDL-c= Lipoproteína de baixa densidade; HDL-c= Lipoproteína de alta densidade; Valores em média; DP = Desvio padrão.

A avaliação da composição dietética no início e fim do estudo dos grupos de estudo indicou que o GE apresentou redução no valor calórico ($p = 0,06$) e no colesterol ($p < 0,00001$). Embora o GE tenha apresentado redução nos valores de carboidratos, proteínas e lipídeos,

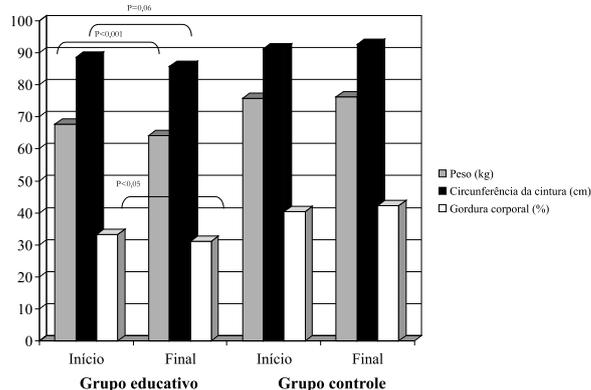


Figura 1 - Composição corporal inicial e final dos grupos estudados

A Tabela 2 mostra os dados iniciais e finais dos grupos de estudo de acordo com os valores médios e respectivos desvios-padrão dos parâmetros metabólicos avaliados. Tanto o GE como o GC apresentaram melhora nas concentrações de glicose de jejum e de 2 horas, sendo esta melhora mais evidente e estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no GE. As taxas de Hemoglobina glicada reduziram progressivamente no GE ($p < 0,05$). Com relação ao perfil lipídico observa-se que no GE houve uma redução nas concentrações séricas de LDL e triglicérides e aumento nos níveis de HDL, porém não estatisticamente significante. Os valores de insulina jejum e de 2 horas após 12 meses de estudo no GE se apresentaram reduzidos ($p < 0,05$).

estes não foram estatisticamente significativos. O GC apresentou um aumento significativo na ingestão calórica ($p < 0,05$) e aumentos não estatisticamente significantes de carboidratos, de proteínas e de lipídeos após 12 meses de estudo (Tabela 3).

Tabela 3 - Parâmetros dietéticos dos grupos de estudo nos momentos inicial e final

PARÂMETROS	Grupo Educativo (n=24)					Grupo Controle (n=43)				
	Início		12 meses		P	Início		12 meses		P
	valor	DP	valor	DP		valor	DP	valor	DP	
Calorias (kcal)	1 668,75	616,7	1 589,57	289,3	0,06	1 445,16	686,7	1 785,75	552,5	0,04
Carboidratos (g)	241,47	91,3	214,20	41,0	0,29	191,25	25,0	260,87	69,9	0,07
Proteínas (g)	85,54	37,7	68,87	12,8	0,14	65,67	34,0	74,41	30,5	0,40
Lípidios (g)	54,43	18,4	48,90	14,0	0,20	40,52	23,1	53,83	30,6	0,10
Ácidos Graxos										
Saturados (g)	18,32	10,2	8,51	1,4	0,18	9,91	6,5	10,98	8,3	0,71
Colesterol (mg)	183,69	55,4	92,72	44,7	<0,001	155,01	81,0	118,25	81,7	0,15
Fibras (g)	12,23	5,7	12,13	5,5	0,94	7,72	10,7	7,93	7,8	0,93

Valores em média; DP = Desvio padrão

DISCUSSÃO

Este estudo foi realizado com pessoas que participaram voluntariamente de campanhas de detecção precoce do DM2 em um município do interior paulista, e que foram recrutadas para a pesquisa por apresentarem glicemias em jejum alteradas e presença de outros fatores de risco para o DM2 e doenças cardiovasculares. A partir da identificação da população de risco, investigou-se os efeitos de um programa de educação nutricional como importante contribuinte para redução nos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de DM2 e doenças cardiovasculares, visto que nem sempre mudanças no estilo de vida são bem sucedidas na população em geral. Os participantes do grupo educativo apresentaram perda ponderal, redução da medida da circunferência da cintura, melhora no controle glicêmico e na qualidade da alimentação.

Em ambos os grupos houve uma maior predominância do sexo feminino. O sexo feminino também esteve nestas mesmas proporções nos estudos de Tuomilehto e colaboradores⁷ e Knowler e colaboradores.⁸ Com relação à idade, embora o GE tenha uma idade média superior ao GC, trata-se de indivíduos de uma mesma geração e, portanto, a abordagem educativa proposta neste estudo poderia ser aplicada a este grupo sem prejuízos. Grande parte dos pacientes do GE era aposentada e do lar, ao contrário do GC, em que grande parte tinha emprego fixo e, por isso, relataram não ter disponibilidade para participar de um programa educativo. Este fato representa uma das limitações do estudo, uma vez que pode constituir tendenciosidade e fonte de viés para os resultados.

Os indivíduos que têm disponibilidade e vontade para participarem de um programa de intervenção e

aconselhamento nutricional apresentam melhora no controle de doenças crônicas. O aconselhamento dietético como um processo de ajuda tem como proposta central o encorajamento do paciente para relatar seus problemas. Rodrigues e colaboradores¹⁵ conceituam aconselhamento dietético:

como uma abordagem de educação nutricional, efetuada por meio de um diálogo entre o cliente portador de uma história de vida – que procura ajuda para solucionar problemas de alimentação – e o nutricionista, preparado para analisar o problema alimentar no contexto biopsicossocial da pessoa, que auxiliará a explicitar os conflitos que permeiam o problema, a fim de buscar soluções que permitam integrar as experiências da criação de estratégias para o enfrentamento dos problemas alimentares da vida cotidiana, buscando um estado de harmonia compatível com a saúde.

Os grupos de estudo foram avaliados de acordo com a evolução ponderal e composição corporal. Os integrantes do GE apresentaram uma redução ponderal de aproximadamente 5% do peso no início do estudo. O estudo finlandês de Tuomilehto e colaboradores⁷ mostrou que uma redução de 5% ou mais do peso corporal pode contribuir para uma melhora no controle metabólico, prevenção do DM2 e melhora na qualidade de vida.

A identificação da obesidade abdominal tem se tornado importante devido à sua associação com o risco de doenças associadas à obesidade, independentes da adiposidade total.¹⁶ Os indivíduos do GE apresentaram redução da medida da circunferência da cintura bem como no percentual de gordura corporal, representando um benefício metabólico importante para a prevenção do desenvolvimento de eventos cardiovasculares, *diabetes mellitus* e síndrome metabólica. O DEXA é uma das técnicas mais utilizadas para avaliação da composição corporal e é capaz de identificar com precisão as medidas

de gordura corporal, massa magra e massa óssea.¹⁷ Apesar de ser uma técnica não invasiva, a população do estudo apresentou grande resistência para realizar o exame.

Tanto o GE como o GC apresentaram melhora nas concentrações de glicemia, sendo esta melhora mais evidente no GE. As taxas de Hemoglobina glicada reduziram progressivamente no GE confirmando um melhor controle glicêmico entre os indivíduos do grupo GE. Considerando o expressivo custo social do diabetes, tanto em termos de gastos com medicamentos, bem como na terapêutica específica (hemodiálise, *laser*, internações hospitalares por tratamento de úlceras, amputações de extremidades e problemas cardiovasculares, etc), é evidente a necessidade de organizar de forma ampla e sistemática atividades de educação e prevenção do diabetes desde o estágio de IGT e até nos indivíduos com tolerância normal à glicose que apresentem fatores de risco para diabetes. Vários estudos realizados evidenciam que o DM do tipo 2 pode ser prevenido em pacientes de alto risco, como os portadores de IGT, por meio da modificação no estilo de vida^{5, 7-9}.

Este estudo falhou em demonstrar a eficácia da mudança no estilo de vida nas concentrações plasmáticas de HDL. Verificou-se que os valores de HDL não apresentaram aumento significativo após 12 meses de intervenção nutricional. Isso pode ser explicado pelo fato dos valores iniciais terem apresentado uma brusca queda nos primeiros 6 meses, conseqüente da perda ponderal e da alteração no consumo alimentar, e nos próximos 6 meses de intervenção apresentar um aumento, porém não significativo quando comparados com os valores iniciais.

Uma das maiores dificuldades que ainda existem para estudar a relação entre a dieta e um determinado estado de saúde é a falta de instrumentos válidos e reprodutíveis, que possibilitem sua medição com confiança e precisão. Para um determinado método dietético ser válido, a informação mensurada deverá

refletir exatamente o que se pretende medir, para que os resultados possam ser generalizados de maneira eficaz.¹⁸ No entanto, além da dificuldade de se aplicar o melhor método de levantamento do consumo alimentar de uma determinada população, a subestimação nos relatos de consumo, tanto em homens quanto em mulheres, principalmente entre indivíduos obesos, deve ser levada em consideração. A avaliação dietética dos integrantes dos grupos de estudo foi realizada por meio do preenchimento do registro alimentar de sete dias. O registro alimentar tem sido o método de preferência de muitos pesquisadores, pois permite ao indivíduo avaliado registrar o tamanho da porção do alimento no ato do consumo, reduzindo ou eliminando o viés de memória.¹⁹ A avaliação da composição dietética no início e fim do estudo dos grupos de estudo indicou que o GE apresentou redução no valor calórico ingerido e no colesterol dietético. A redução calórica e de colesterol dietético, e conseqüente perda ponderal, pode contribuir para o controle de diversos fatores de risco associados as doenças cardiovasculares.²⁰

Desta forma, parece de grande importância em termos de saúde pública a possibilidade de realizar uma prevenção primária do DM do tipo 2 por meio de uma intervenção educacional sobre o estilo de vida, com ênfase no aspecto nutricional e na atividade física.²¹

CONCLUSÃO

A modificação no comportamento alimentar (redução no consumo calórico e de colesterol dietético) e a perda ponderal obtidas por meio da participação em um programa de educação nutricional e mudança no estilo de vida proporcionaram, no grupo educativo, redução na circunferência da cintura e gordura visceral, melhoraram a sensibilidade à insulina e diminuíram os níveis plasmáticos de glicose e, conseqüentemente, reduziram os fatores de risco para o desenvolvimento de DM2 e doenças cardiovasculares.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Metodista de Piracicaba por ceder o local para a realização desta pesquisa, à FAPESP por acreditar na contribuição científica deste trabalho e pelo financiamento prestado (processo 03/00535-0).

REFERÊNCIAS

1. McLellan KCP, Motta DG, Lerario AC, Campino ACC. Custo do Atendimento Ambulatorial e Gasto Hospitalar do Diabetes mellitus tipo 2. *Saúde em Revista*. 2006; 8(20):7-20.
2. American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the US in 2007. *Diabetes Care*. 2008; 31:596-615.
3. Sartor G, Schersten B, Carlstrom S, Melander A, Norden A, Persson G. Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance: prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. *Diabetes*. 1980; 29:41-9.
4. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glycosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes a population with impaired glucose tolerance: rationale, design and preliminary screening data. Study to prevent non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998; 21:1720-1725.
5. Pan XR, Li GW, Wang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J et al. Effect of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997; 20:537-44.
6. Eriksson KF, Lindgärde R. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia*. 1991; 34: 891-898.
7. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344 (18): 1343-1350.
8. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SF, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346(6):393-403.
9. Bourn DM, Mann JI, Mcskimming BJ, Waldron MA, Wishart JD. Impaired glucose tolerance and NIDDM: does a lifestyle intervention program have an effect? *Diabetes Care*. 1994; 17:1311-1319.
10. Melin I, Karlström B, Lappalainen R, Berglund L, Mohsen R, Vessby B. A programme of behavior modification and nutritional counseling in the treatment of obesity: a randomized 2-y clinical trial. *International Journal of Obesity*. 2003; 27: 1127-1135.
11. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Goulding A, Chisholm A, Wilson N et al. Intensive lifestyle changes are necessary to improve insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2002; 25(3):445-52.
12. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical Activity/Exercise and Type 2 Diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1433-1438.
13. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee (Tech Rep Series 854). Geneva; 1995.
14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28:412-19.
15. Rodrigues EM, Soares FFTP, Boog MCF. Resgate do conceito de aconselhamento no contexto do atendimento nutricional. *Rev Nutr*. 2005; 18(1):119-28.
16. Chisholm DJ, Campbell LV, Kraegen EW. Pathogenesis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997; 24:782-4.
17. Plank LD. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Curr Opin in Clin Nutr Metab Care*. 2005; 8:305-9.
18. Crispim SP, Silva MM, Ribeiro RCL. Validação de questionários de frequência alimentar, *Nutrição Brasil*. 2003; 2(2):286-90.
19. Fisberg RM, Martini LA, Slater B. Métodos de inquéritos alimentares. In: Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA. *Inquéritos alimentares: métodos e bases científicas*. São Paulo: Manole; 2005.
20. Muzio F, Mondazzi L, Harris WS, Sommariva D, Branchi A. Effects of moderate variations in the macronutrient content of the diet on cardiovascular disease risk factors in obese patients with the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86:946-51.
21. Tuomilehto J, Lindstrom J. Clinical Trials confirm that Type 2 Diabetes Mellitus is preventable. *Diabetes Voice*. 2003;48:40-2.

TERAPIA MÉDICA LITOLÍTICA E *PHYLLANTHUS NIRURI* EM PACIENTES PORTADORES DE UROLITÍASE

MEDICAL LITOLITHIC THERAPY AND *PHYLLANTHUS NIRURI* IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS

Luis Lázaro Ayusso*, Ana Paula Hernandez Antunes**, Ana Paula Viana de Siqueira**, Ariane Fernanda Justulin**, Renata Shiota Cunha**, Roberta Natália Medina**

RESUMO

Urolitíase é uma das doenças mais comuns e dolorosas do trato urinário. Historicamente, as plantas do gênero *Phyllanthus* têm sido utilizadas pela medicina alternativa, no tratamento de várias doenças, em especial aquelas relacionadas a problemas hepáticos e renais. *Phyllanthus niruri* é uma planta tradicionalmente usada na medicina popular brasileira para tratamento de algumas condições patológicas, incluindo urolitíase. Estudos clínicos têm demonstrado que o *P. niruri* não tem toxicidade aguda ou crônica, e dados preliminares sugerem efeitos que promovem a eliminação de cálculos em pacientes formadores de urolitíase, assim como diminuição dos níveis de cálcio em pacientes hipercalcúricos. Assim, conclui-se que de acordo com esses achados, o efeito do *P. niruri* deve ser novamente avaliado em pacientes litíasicos, podendo ter aplicação terapêutica eficaz em pacientes portadores de cálculos urinários e papel profilático em pessoas que são de alto risco, mas que não tenham ainda desenvolvido urolitíase.

Palavras-chave: *Phyllanthus niruri*. Eliminação. Dissolução. Urolitíase.

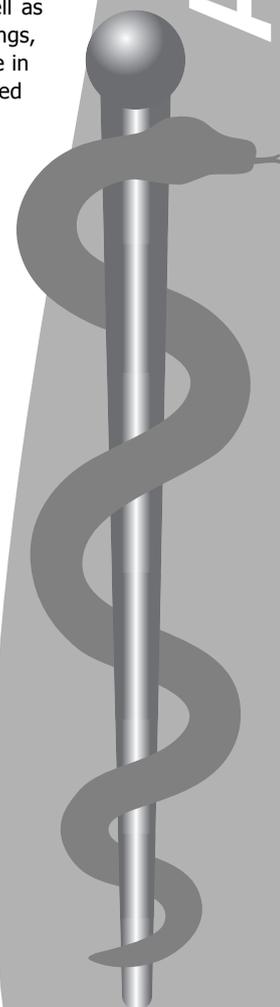
ABSTRACT

Urolithiasis is a disease most common and painful urinary tract. Historically, the plants of the genus *Phyllanthus* have been used by alternative medicine in the treatment of various diseases, particularly those related to renal and liver problems. *Phyllanthus niruri* is a plant traditionally used in Brazilian folk medicine for treatment of some pathological conditions, including urolithiasis. Clinical studies have demonstrated that *P. niruri* has no acute or chronic toxicity, and preliminary data suggest effects that promote the elimination of calculi in urolithiasis patients formers, as well as decreased levels of calcium in patients hypercalciurics. Thus, we conclude that in accordance with these findings, the effect of *P. niruri* should again be assessed in patients stones and may have therapeutic application effective in patients with urinary calculus and prophylactic role in people who are high risk, but has not yet developed urolithiasis.

Keywords: *Phyllanthus niruri*. Elimination. Dissolution. Urolithiasis.

* Docente do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Mestre em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – Escola Paulista de Medicina. Especialização em Nefrologia pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUCCAMP) - SP. Professor de Clínica Médica na área de Nefrologia das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva - SP. Graduação Médica pela Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista-SP. Membro do Conselho Editorial "Ciência, Pesquisa e Consciência" - Revista do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

** Discentes do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.



INTRODUÇÃO

Urolitíase é uma das doenças mais comuns e dolorosas do trato urinário. De acordo com dados epidemiológicos de Rochester, MN para o ano de 2000, a incidência em homens e mulheres era de 105 (\pm 16,8) e 68,4 (\pm 12,3) por 100.000 pessoas por ano, respectivamente. Em 1993, o custo estimado para se tratar doença calculosa do trato urinário nos Estados Unidos foi de 1,83 bilhões de dólares.^{1,2} Está bem esclarecido que a litogênese é um processo multifatorial influenciada por fatores ambientais e nutritivos (baixo volume urinário, dieta rica em proteína animal, etc), alterações metabólicas tais como o aumento do nível da supersaturação de solutos urinários (pex. hipercalcúria, hiperuricosúria) e deficiência de fatores inibidores urinários da cristalização (pex. citrato, magnésio, glicaminoglicanas [GAGS]).

Antes de considerar o tratamento de drogas específicas, o primeiro passo na prevenção da urolitíase é o tratamento conservador. É aconselhável manter uma alta ingestão de líquidos, pelo menos 2 litros de água por dia, associada com medidas dietéticas específicas, tais como redução na proteína animal e sal, ingestão normal de cálcio, restrição de oxalato e aumento na ingestão de frutas cítricas.^{3,4} Durante décadas recentes, intervenção farmacológica tem sido mais efetiva na doença calculosa: drogas podem controlar a dor da cólica renal, interferem em vários níveis na litogênese e contribuem para a expulsão dos cálculos. Drogas específicas tais como citrato, alopurinol e tiazídicos representam tratamento altamente efetivo⁵ e atuam para corrigir o desequilíbrio entre fatores promotores e inibidores da litogênese, diminuindo assim a recorrência da doença calculosa.⁶ Outras terapias estão sendo usadas para dissolver cálculos, e durante muitos anos, agentes litolíticos como *Herniaria hirsuta*, extrato de *kampou* e outras plantas eram usadas para tratar cálculos urinários, especialmente em regiões áridas e semi-áridas. Adicionalmente às terapias médicas litolíticas bem estabelecidas até o momento, novos conceitos estão emergindo neste sentido, incluindo o uso de agentes fitoterápicos (Figura 1).

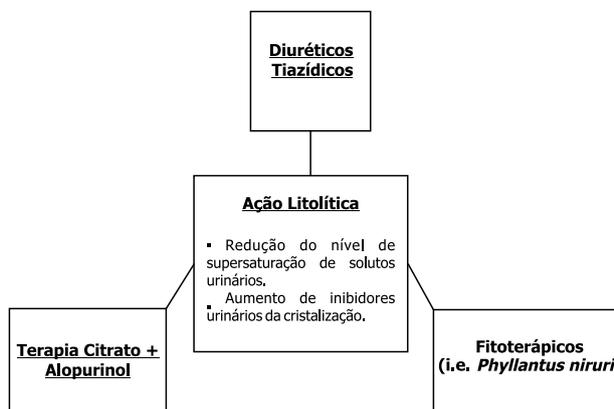


Figura 1 - Diferentes aspectos da terapia médica litolítica⁵

É de grande importância avaliar não só os papéis das terapias ocidentais convencionais, mas também práticas complementares tradicionais tais como a medicina alternativa. Há muito interesse entre médicos e pacientes em identificar medidas efetivas para promover a eliminação, dissolução e prevenção do cálculo urinário.¹ Assim, a hipótese proposta é que terapias com ervas alteram a composição urinária, mudando a supersaturação, reduzindo formação de cálculos, eliminando e/ou dissolvendo cálculos urinários.^{5,6,7}

Plantas Medicinais

As plantas constituem a mais rica fonte natural de biomoléculas utilizadas pelo homem. O uso de plantas com propriedades curativas é evidenciado desde a era pré-histórica, em que sociedades primitivas buscavam a cura terapêutica e psicoterapêutica através de preparações botânicas.^{8,9}

A partir do século XVII, com a introdução do método científico, a contribuição da natureza para a melhoria da qualidade de vida da humanidade passou a ser cada vez maior. Além da exploração dos recursos naturais como fontes energéticas ou alimentares, a análise mais criteriosa das propriedades das plantas sobre os seres vivos resultou na sua utilização terapêutica. A grande maioria das descobertas do potencial terapêutico das plantas baseia-se no conhecimento empírico transmitido pelas gerações ao longo dos anos, entretanto, o conhecimento acumulado pela medicina popular permitiu o desenvolvimento de medicamentos utilizados na clínica médica, como os digitálicos, a quinina, a morfina, a atropina, etc.¹⁰

Estimativas da Organização Mundial de Saúde revelam que cerca de 80% da população mundial utilizam de alguma maneira, formas medicamentosas derivadas de plantas,¹¹ e aproximadamente 25% das drogas prescritas no mundo todo são originárias de plantas.¹² Os fitoterápicos de utilização popular são derivados de 25.000 espécies de plantas, sendo que foram catalogadas mais de 36.000 espécies. Desse total, somente cerca de 1.000 espécies já foram estudadas como fonte de compostos biologicamente ativos, a maioria espécies européias.¹³ Atualmente, tem aumentado o interesse em plantas medicinais que são efetivas, seguras e culturalmente aceitas como um tratamento alternativo para muitas doenças humanas.¹⁴

Phyllanthus Niruri

Uma vez que espécies do gênero *Phyllanthus* são continuamente estudadas por diversos grupos de pesquisa espalhados no mundo, o número de trabalhos científicos envolvendo esta espécie de planta medicinal ultrapassa centenas, e o conhecimento das propriedades medicinais reais apresentados pela planta é extenso.⁹ As plantas do gênero *Phyllanthus* pertencem a uma das maiores famílias da classe das angiospermas dicotiledôneas, as *Euforbiáceas*, formada por cerca de 317 gêneros e aproximadamente 8.000 espécies, agrupadas em 49 tribos e 5 subfamílias.^{9,14} O gênero *Phyllanthus* possui aproximadamente 750 espécies distribuídas em mais de 50 seções e em pelo menos 10 subgêneros.¹⁰

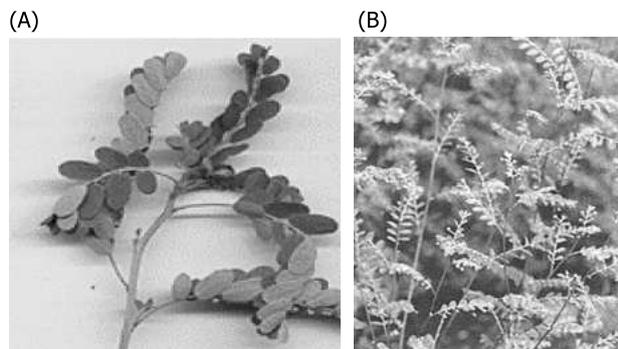


Figura 2 - Fotos de (A) Ramo de *Phyllanthus niruri*, (B) *Phyllanthus niruri* - planta inteira¹⁵

A planta *Phyllanthus niruri*, popularmente conhecida como “quebra-pedra”, é uma pequena erva

de haste ereta, fina e ramosa, com 10 a 30 cm de altura. As folhas da espécie são ovais e alternadas. Apresenta flores amarelo-esverdeadas e frutos secos⁹ (Figura 2). *Phyllanthus niruri* contém muitos ingredientes ativos tais como lignanas (e.g., Phyllanthina e Hypophyllantina), alcalóides, flavonóides (e.g., quercetina),¹ e triterpenóides,¹² os quais apresentam propriedades litolíticas.¹ Outros constituintes químicos com atividade biológica são taninos,^{16,17} fenóis, saponinas, os quais são glicosídeos, fenilpropanóides e esteróides.^{9,16} Recentemente, foi descoberto mais um constituinte do extrato aquoso de *P. niruri*, uma arabinogalactana ácida do tipo I. As arabinogalactanas são polissacarídeos que compreendem uma classe promissora no que diz respeito a propriedades imunoestimulantes e antitumorais.⁹

Sua distribuição geográfica mundial é ampla, sendo encontrada praticamente em todos os continentes, havendo cerca de 200 espécies distribuídas nas Américas, principalmente no Brasil e no Caribe. No Brasil, existem várias espécies de *Phyllanthus*, como *P. tenellus*, *P. sellowianus*, *P. niruri*, e *P. urinaria*, todas denominadas popularmente como quebra-pedras, erva-pombinha, arrebeta-pedras, filanto ou sarandi-branco, dependendo de cada região.

Em outros países, o *P. niruri* é utilizado com outras finalidades. Em certas regiões da África é utilizado para diarreias, cólicas abdominais, distúrbios gástricos, constipação intestinal, e as folhas quando mastigadas têm a finalidade de curar soluços. Seu chá já foi descrito em afecções geniturinárias,¹⁰ seu extrato tem ação anticancerígena no vírus *friend* da leucemia e em células de diferentes linhagens,¹⁸ inativa o *Plasmodium* da malária e apresenta efeito hipoglicemiante por via oral. É também utilizado para tratamento de asma, infecções brônquicas e doenças hepatobiliares.¹⁰ Na Índia é utilizado para o tratamento da icterícia e da hepatite B pela inibição da replicação; inibe o crescimento tanto do HIV-1 quanto do HIV-2 em cultura de células humanas MT-4, sem qualquer toxicidade a essas células, sendo que em pequenas concentrações, o extrato de *P. niruri* reduz a replicação viral enquanto que em altas concentrações inibe totalmente sua reprodução.¹⁹ No Japão também

foi mostrado que o *P. niruri* inibe o HIV-1, através da inibição da transcriptase reversa.^{10,20} Outras atividades como hipotensora e diurética, analgésica,²¹ antioxidante na prevenção de úlceras gástricas,²² anti-inflamatória²³ e na redução dos níveis de lipídeos plasmáticos em ratos,²⁴ também foram observadas.

ESTUDOS CIENTÍFICOS E A EFICÁCIA DO *P. NIRURI* PARA O TRATAMENTO DA LITÍASE URINÁRIA

Historicamente, as plantas do gênero *Phyllanthus* têm sido utilizadas pela medicina alternativa no tratamento de várias doenças, em especial aquelas relacionadas a problemas hepáticos e renais¹⁰ que teriam efeitos terapêuticos na litíase urinária.^{10,13} *Phyllanthus niruri* é uma planta tradicionalmente usada na medicina popular brasileira para tratamento de algumas condições patológicas, incluindo urolitíase.⁶ O efeito do *P. niruri* na litíase urinária começou a ser cientificamente avaliado pela primeira vez por Mello e colaboradores na década de 1980 por meio de estudos realizados em seres humanos e em animais de experimentação. Estudos clínicos têm demonstrado que o *P. niruri* não tem toxicidade aguda ou crônica e dados preliminares sugerem efeitos que promovem a eliminação de cálculos em pacientes formadores de urolitíase, assim como diminuição dos níveis de cálcio em pacientes hipercalcêmicos.^{12,25}

O papel do extrato aquoso de *P. niruri* tem sido explorado para prevenção e tratamento de urolitíase cálcica. Experimentalmente, *P. niruri* inibe a endocitose de cristais de oxalato de cálcio através de células tubular renal (MDCK), sem evidências de citotoxicidade ou alterações bioquímicas do meio de cultura.¹² O tratamento com a erva mostrou ter um efeito inibitório sobre o crescimento dos cristais de oxalato de cálcio, como um resultado da incorporação de uma quantidade maior de inibidores específicos de cálculos (GAGs) dentro do cálculo que faz com que se tornem mais macios e menores.^{7,26} O atual papel dos GAGs na urolitíase tem sido extensamente avaliado e discutido. GAGs, em especial sulfato de condroitina, liga-se a sítios de crescimento de cristais e inibem sua agregação. Recentemente, um estudo experimental¹² mostrou que

o *P. niruri* não preveniu crescimento de cálculos pré-formados, no entanto, interferiu na deposição do cristal e substancialmente modificou a forma e a textura dos cálculos. Este achado levanta a possibilidade para uma alternativa no uso do *P. niruri*, isto é, a de induzir alterações nos cálculos que podem contribuir em sua eliminação e/ou dissolução. Terapia médica expulsiva tem sido recomendada para promover a passagem do cálculo renal e diminuir a necessidade de Litotripsia Extracorpórea por Ondas de Choque (LECO) ou mínima cirurgia invasiva.

Recentemente, autores⁶ mostraram em estudo randomizado que uma administração regular de *P. niruri* após LECO para cálculos renais está associada com maior taxa livre de cálculos, uma taxa menor de re-tratamento (menor número de sessões) e eliminação do cálculo mais rápida, particularmente para cálculos localizados em cálice inferior. Além disso, esses investigadores mostraram que o tratamento com *P. niruri* reduziu o risco relativo de falha total da LECO em 10,3%, e 33% para cálculos localizados em cálice inferior.⁶

Outro estudo recente¹ revisou nove agentes (*Tribulus terrestris*, *Arctostaphylos pungens*, *Orthosiphon stamineus* e *grandiflorus*, *Dolichos biflorus*, *Cyclea peltata*, *Crataeva nurvala*, *Rotula aquatica* lour, *Sangesarmahi* e *Phyllanthus niruri*) mais comuns utilizados na medicina alternativa apropriada para urolitíase, e concluíram que o melhor estudo até o momento é o composto de *P. niruri*. Infelizmente, ensaios clínicos têm sido limitados a um número pequeno de pacientes que são pobremente caracterizados por composição de cálculos ou fatores de risco urinário.²⁶

CONCLUSÃO

Com essas propriedades citadas preliminarmente, *P. niruri* parece representar uma alternativa de baixo custo e sem toxicidade alguma, na prevenção e tratamento da urolitíase cálcica. Assim, conclui-se que de acordo com esses achados, o efeito do *P. niruri* deve ser novamente avaliado em pacientes litíasicos, podendo ter aplicação terapêutica eficaz em pacientes que já têm cálculos urinários, e papel profilático em pessoas que são de alto risco, mas que ainda não

tenham desenvolvido urolitíase. Essas evidências servem de incentivo, reforçando a necessidade de mais estudos para validar esses achados preliminares, incluindo o

levantamento de dados sobre a eliminação e/ou dissolução de cálculos renais em pacientes formadores dessa doença.²⁷

REFERÊNCIAS

1. Kieley S, Dwivedi R, Monga M. Ayurvedic medicine and renal calculi. *J Endourol* 2008; 22(8):1613-6.
2. Lieske JC, Peña de la Vega LS, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibson CL, Ho KL, Gettman MT. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney Int* 2006; 69(4):760-4.
3. Borghi L, Meschi T, Amato F, Brigati A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences idiopathic calcium nephrolithiasis: A 5- year randomized prospective study. *J Urol* 1996; 155:839.
4. Pak CY. Kidney stones. *Lancet* 1998; 351(9118):1797-801.
5. Micali S, Grande M, Sighinolfi MC, De Carne C, De Stefani S, Bianchi G. Medical therapy of urolithiasis. *J Endourol* 2006; 20(11):841-7.
6. Micali S, Sighinolfi MC, Celia A, De Stefani S, Grande M, Cicero AF, Bianchi G. Can *Phyllanthus niruri* affect the efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for renal stones? A randomized, prospective, long-term study. *J Urol* 2006; 176(3):1020-2.
7. Freitas AM, Schor N, Boim MA. The effect of *Phyllanthus niruri* on urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and other factors associated with renal stone formation. *BJU int* 2002; 89(9):829-34.
8. Halberstein RA. Medicinal plants: historical and cross-cultural usage patterns. *Ann Epidemiol* 2005; 15(9):686-99.
9. Mellinger CG. Caracterização estrutural e atividade biológica de carboidratos de *Phyllanthus niruri* (Quebra-Pedra) [monografia na Internet]. Curitiba (PR). Universidade Federal do Paraná, 2006. [acesso em 2009 fev 20]. Disponível em: <http://dSPACE.c3sl.ufpr.br/dSPACE/bitstream/1884/8029/1/tese%20doutorado%20completa.pdf>
10. Barros ME, Boim MA, Schor N. Chá de quebra-pedra (*Phyllanthus niruri*) e litíase urinária. In: Atualidades em nefrologia 10 (coord). São Paulo: Sarvier; 2008. p.343-8.
11. Paulino NJ. Análise farmacológica de extrato hidroalcoólico de *Phyllanthus urinaria* e de seus constituintes sobre a traquéia isolada de cobaia. [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo Departamento de Medicina – Nefrologia;1996.
12. Barros ME, Lima R, Mercuri LP, Matos JR, Schor N, Boim MA. Effect of extract of *Phyllanthus niruri* on crystal deposition in experimental urolithiasis. *Urol Res* 2006; 34(6):351-7.
13. Mello JF. Plants in traditional medicine in Brazil (abstract). *J Ethnopharmacol* 1980; 2:49.
14. Torres DSC, Cordeiro I, Giulietti AM. O gênero *Phyllanthus* L. (Euphorbiaceae) na Chapada Diamantina, Bahia, Brasil. *Acta Bot. Bras.* [periódico na Internet]. 2003 Jun [citado 2009 Abr 07]; 17(2): 265-278. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-33062003000200009&lng=pt
15. Taylor, L. Tropical plant database. Database file for chanca piedra (*Phyllanthus niruri*, amarus). [acesso em 2001 set 20]. Disponível em: <http://www.rain-tree.com/chanca.htm>.
16. Bagalkotkar G, Sagineedu SR, Saad MS, Stanslas J. Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* Linn. and their pharmacological properties: a review. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58(12):1559-70.
17. Castro-Chaves C, Cunha AMF, Cruz GMC, Oliveira DV. O *Phyllanthus niruri* L. induz calíuresse dissociada da diurese e da natriuresse em ratos acordados. *Rev Bras Farmacogn.* 2002;(supl): 2-4.
18. Rajeshkumar NV, Kuttan R, Phyllanthus amarus extract administration increases the life span of rats with hepatocellular carcinoma. *J Ethnopharmacol* 2000; 73(1):215-19.
19. Naik AD, Juvekar AR. Effects of alkaloidal extract of *Phyllanthus niruri* on HIV replication. *Indian J Medical Sciences.* 2003; 57(9):387-93.
20. Ogata T, Higuchi H, Mochida S. HIV-1 reverse transcripase inhibitor from *Phyllanthus niruri*. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992;(8):1937-44.
21. Miguel OG, Calixto JB, Santos AR, Messana I, Ferrari F, Cechinel Filho V, Pizzolatti MG, Yunes RA. Chemical and preliminary analgesic evaluation of geraniin and furosin isolated from *Phyllanthus sellowianus*. *Planta Med* 1996; 62(2):146-9.
22. Bandyopadhyay SK, Pakrashi SC, Pakrashi A. The role of antioxidant activity of *Phyllanthus emblica* fruits on prevention from indomethacin induced gastric ulcer. *J Ethnopharmacol* 2000; 70:171-6.
23. Kiemer AK, Hartung T, Huber C, Vollmar AM. *Phyllanthus amarus* has anti-inflammatory potential by inhibition of iNOX, COX-2, and cytokines via the NF-kB pathway. *J Hepatology* 2003; 38:289-97.
24. Khanna AK, Rizvi F, Chander R. Lipid lowering activity of *Phyllanthus niruri* in hyperlipemic rats. *J Ethnopharmacol* 2002; 82:19-22.
25. Nishiura JL, Campos AH, Boim MA, Heilberg IP, Schor N. *Phyllanthus niruri* normalizes elevated urinary calcium levels in calcium stone forming (CSF) patients. *Urol Res* 2004; 32(5):362-6.
26. Kiely S, Dwivedi R, Monga M. Ayurvedic Medicine and Renal Calculi. *J Endourology.* 2008; 22(8):1613-6.
27. Barros ME, Schor N, Boim MA. Effects of an aqueous extract from *Phyllanthus niruri* on calcium oxalate crystallization in vitro. *Urol Res* 2003; 30(6):374-9.

MELANOMA MALIGNO EXTENSIVO SUPERFICIAL METASTATIZANTE EM ADULTO JOVEM: RELATO DE CASO

MALIGNANT SUPERFICIAL SPREADING METASTASIZING MELANOMA IN A YOUNG ADULT: CASE REPORT

Sinval Malheiros Pinto Junior*, Celina Santaella Rosa**, Fernanda Bertino***, Izabela Dias Brugugnolli****, Leandro Criscuolo Miksche*****, Mariana Boldrin Tristão*****, Mariana Farina Valiatti***, Thaisa Buraschi Sene*****

RESUMO

Fundamentos: O diagnóstico de melanoma primário pode ser realizado pelo exame dermatológico e confirmado pela análise histopatológica da lesão. A incidência e a mortalidade por melanoma cutâneo vêm aumentando em todo o mundo e os registros brasileiros de bases populacionais não refletem precisamente a real dimensão do problema. Objetivo: relatar um raro caso de melanoma extensivo superficial metastatizante em adulto jovem.

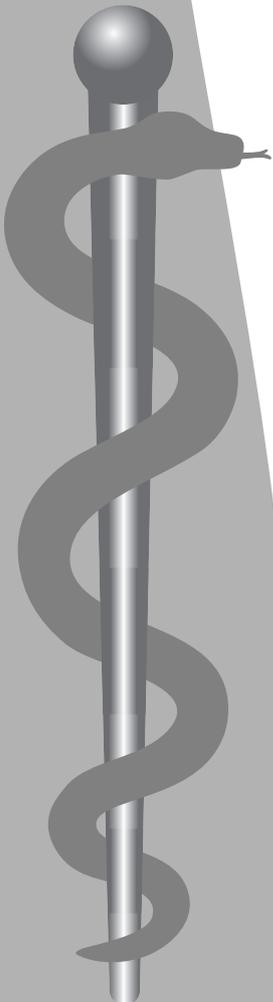
Palavras-chave: Melanoma extensivo superficial. Adulto jovem. Metástases.

ABSTRACT

Context: The diagnosis of primary melanoma can be done by a dermatological analysis and is confirmed by histologic analysis of the lesion. The incidence and the mortality of cutaneous melanoma are rising all over the world and Brazilian data do not imply precisely the problem's real dimension. Objectives: To report a rare case of superficial spreading metastasizing melanoma that occurred in a young adult.

Keywords: Superficial spreading melanoma. Young adult. Metastasis.

* Professor assistente da disciplina de Clínica Cirúrgica do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.
** Professora adjunta da disciplina de Patologia do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: celinasr@terra.com.br
*** Acadêmica do 3º ano do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: izabrug@hotmail.com; marianavaliatti@hotmail.com
**** Acadêmico(a) do 4º ano do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.
***** Acadêmica do 2º ano do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.



INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo é uma neoplasia que se origina dos melanócitos e vem apresentando elevados índices de crescimento de suas taxas de incidência, sendo estes mais expressivos em populações leucodermas e, aparentemente, tem como causa mais importante a exposição solar excessiva. O melanoma é uma neoplasia agressiva, porém potencialmente curável, e o diagnóstico precoce é fundamental para a sua evolução.¹

Tradicionalmente o melanoma cutâneo é subdividido em quatro tipos,^{2,3} descritos a seguir.

Melanoma expansivo superficial

Representa 70% dos casos com incidência na quarta e quinta décadas, sem preferência por sexo. As lesões comprometem áreas não expostas da pele, preferentemente no dorso dos homens e nos membros inferiores das mulheres. Apresentam várias colorações, desde preta e castanha, até lesões hipopigmentadas e amelanóticas. Podem evoluir com nódulos elevados, com sangramento ou transudação, o que caracteriza o estágio mais avançado, de crescimento vertical.

Melanoma nodular

Representa de 15 a 30% dos casos com incidência na quinta e sexta década de vida, duas vezes mais frequente no sexo masculino. As lesões são papulosas, elevadas, de cor castanha ou negra, intensamente pigmentadas, frequentemente ulceradas e sangrantes. Raramente a lesão é hipomelanótica ou amelanótica.

Melanoma acral lentiginoso

Representa de 8 a 10% dos casos em indivíduos de pele branca e é o tipo mais comum em afrodescendentes (35 a 60%). Compromete principalmente as regiões palmoplantares e extremidades digitais; não tem predileção por sexo e aparece nos indivíduos na sétima década da vida. A lesão apresenta crescimento rápido, ulceração e metástases precoces.

Lentigo maligno melanoma

Representa 5% dos casos, acomete pessoas na

sexta e sétima décadas de vida, aparece em área de lentigo solar, com mácula acastanhada ou enegrecida, às vezes com vários centímetros de diâmetro, localizada na face (90%), mãos e membros inferiores (10%). Após longo período de crescimento radial, pode apresentar crescimento vertical, caracterizado por nódulo elevado, com pigmentação variegada, ulcerações e sangramento.

Além dessas formas clássicas, existem outras variantes menos comuns: melanoma desmoplásico, melanoma nevíde, melanoma de desvio mínimo, melanoma de células em anel de sinete, melanoma mixóide, melanoma rabdoide e outros.⁴

Apesar das variações de apresentação, da multiplicidade de lesões benignas que simulam o melanoma maligno e do desenvolvimento de técnicas de estudo como imunoistoquímica e outros métodos de biologia molecular, o exame histopatológico convencional ainda é a melhor maneira de se fazer o diagnóstico de melanoma maligno.⁵

Embora o melanoma seja menos frequente que os demais tipos de neoplasia de pele, carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular, sua letalidade é bastante elevada.⁶

Os locais mais comuns de metástases encontradas em autópsias são: pele e tecido subcutâneo (75%), pulmões (70%), fígado (68%), intestino delgado (58%), pâncreas (53%), coração (49%), cérebro (49%) e baço (39%).⁷

Anualmente, a Organização Mundial da Saúde estima que ocorram cerca de 132 mil novos casos dessa neoplasia em todo o mundo e, em termos de prevalência, guarda valor de 2,5%. Para o Brasil, calculam-se 2.950 casos novos para homens e 2.970 casos novos para mulheres, sendo as maiores taxas estimadas para a região Sul. Nos países desenvolvidos a sobrevida média estimada em cinco anos é de 73%, enquanto, para os países em desenvolvimento, a sobrevida média é de 56%. A média mundial estimada é de 69%.⁶

RELATO DO CASO

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdades Integradas Padre Albino - Curso de Medicina, no dia 30 de março de 2009, e

previamente autorizado pelo paciente mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Paciente do sexo masculino, brasileiro, leucodermo, 24 anos, internado em março de 2009, com queixa de tosse acompanhada por secreção esbranquiçada e dor precordial. Referia emagrecimento pouco expressivo acompanhado de certo grau de fraqueza, além de dispnéia paroxística noturna. O paciente tem diagnóstico prévio (em 2005) de melanoma maligno localizado na pele do hipocôndrio direito, com tratamento inicial em outro serviço. O laudo anatomopatológico descreve a lesão como o tipo extensivo superficial, sem ulceração, com nível IV de Clark e espessura de Breslow de 1,2 mm, fase vertical de crescimento, moderado infiltrado linfocitário peritumoral, índice mitótico de 5 mitoses/10campos de grande aumento e margens cirúrgicas amplas e livres.

Em 2007, após aparecimento de linfadenopatia axilar direita, foi submetido a esvaziamento ganglionar, que mostrou metástase de melanoma em dois dos oito linfonodos retirados. No período de um ano (2008), foi vítima de três acidentes vasculares encefálicos, com intervalo de 20 dias entre eles, e dois episódios de derrame pericárdico, no qual foi realizada punção que não apresentou células neoplásicas. O paciente tem história de exposição excessiva ao sol, sem uso de qualquer tipo de proteção, e, atualmente, está em terapia com interferon.

Ao exame físico, a pele apresentava lesões nodulares múltiplas e pigmentadas, com bordas irregulares, de superfícies elevadas, de aproximadamente 2 a 3 cm de diâmetro, por todo o corpo e crânio. Havia lesões semelhantes em boca e base de língua. Observavam-se, também, nódulos firmes e dolorosos no subcutâneo, distribuídos pela superfície corporal. O crânio apresentava nódulos dolorosos na parte pósterio-superior. Presença de exoftalmia, diplopia e diminuição da acuidade visual à direita. Os linfonodos suboccipitais, submentonianos, cervicais, supraclaviculares e axilares estavam palpáveis, de tamanho aumentado, consistência firme e imóveis a palpação. O abdome se apresentava tenso e indolor à palpação superficial. O fígado era palpável na região

epigástrica, a cerca de 8-10 cm do processo xifóide. Presença de edema de membros inferiores.

Tabela 1- Resultados de exames de sangue

Hemácias	4,4 milhões/mm ³
Hemoglobina	12,4 mg/dL
Hematócrito	36,8 %
VCM	88,18 fL
HCM	28,18 pg/célula
CHCM	31,96 gm/dL
Leucócitos	8.700 /mm ³
Glicemia	68 mg/dL
Proteína C Reativa	24 mg/dL

Quanto aos exames de imagem, o ecocardiograma realizado há sete meses revelou aumento de massa ventricular esquerda de grau importante (510 gramas), comprometimento difuso do ventrículo esquerdo (fração de ejeção Teicholz 37%) e derrame pericárdico importante.

A tomografia computadorizada (TC) atual de crânio revela massa com coeficiente de atenuação celular projetada em topografia do nervo óptico direito em região retroconal com realce heterogêneo após administração de contraste endovenoso, determinando abaulamento anterior do globo ocular ipsilateral (lesão secundária) (Figura1).



Figura 1 - TC de crânio mostrando imagem ovalada com atenuação de partes moles em região parietal direita (metástase da neoplasia primária).

A TC de tórax revela opacidades heterogêneas difusas notadamente distribuídas pelos campos pulmonares em regiões peri-hilares e bases onde apaga os contornos das cúpulas, coração e seios costais (Figuras 2, 3, 4, 5).

O paciente apresentava, também, metástases hepáticas comprovadas por TC.

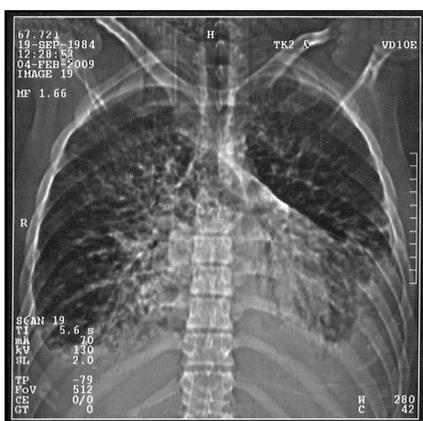


Figura 2 – Reconstituição através de TC de tórax mostrando opacidades heterogêneas difusas.



Figura 3 - TC de tórax mostrando infiltrados peri-hilares.

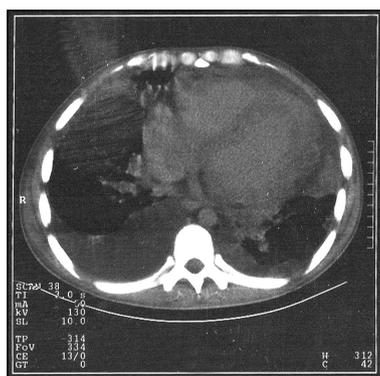


Figura 4 - TC de tórax mostrando aumento da área cardíaca devido a metástase.

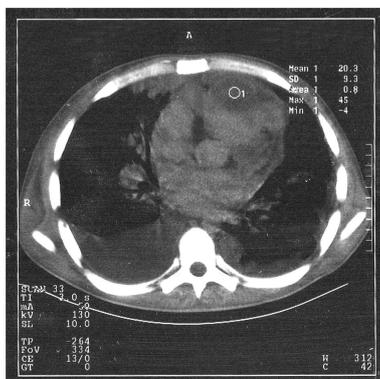


Figura 5 - TC de tórax em outro nível mostrando a infiltração tumoral.

DISCUSSÃO

Embora o melanoma extensivo superficial seja considerado uma das formas clínicas mais frequentes de melanoma,² alguns autores encontram maior frequência da forma nodular nas suas casuísticas.⁸ O tipo mais comum em jovens é o extensivo superficial (61,6%).⁹

Pacientes com menos de 20 anos perfazem de 1,3% a 2% de todos os diagnósticos de melanoma cutâneo. Por causa da raridade de melanomas na população pediátrica e adolescente, a maioria dos estudos em pacientes jovens é derivada de estudos em adultos.⁹

Em relação à idade e ao sexo, o melanoma incide mais em homens dos 50 aos 59 anos e em mulheres dos 40 aos 49 anos; depois dos 70 anos, aparece um segundo pico para ambos os sexos.¹ Em ambos os sexos, o prognóstico é pior com o aumento da idade.¹⁰

De maneira geral, as extremidades são mais afetadas do que o tronco, numa proporção de 2:1, sendo os últimos considerados de pior prognóstico. Os melanomas das extremidades incidem mais nas mulheres e, os axiais, mais nos homens.^{10, 11}

O paciente aqui apresentado teve a lesão primária aos 20 anos, numa faixa etária considerada incomum para o melanoma maligno, embora o tipo histológico e o local estejam dentro do esperado para indivíduos do sexo masculino.

Por causa do comportamento biológico agressivo do melanoma maligno, do cuidado em se descobrir lesões cada vez mais precoces e da heterogeneidade de lesões benignas ou malignas que podem simular o melanoma, muitos estudos^{5,11-15} são feitos para padronizar o estudo histopatológico, na tentativa de se estabelecer critérios histológicos importantes que poderão prever o comportamento de determinada lesão.

Um fator prognóstico local importante relacionado à cura ou sobrevida do paciente parece estar relacionado à profundidade da lesão,¹² sendo o índice de Breslow¹⁶ considerado muito mais relevante do que o nível de Clark,¹⁷ em alguns estudos.¹⁸ Outros estudos mostram que o nível de Clark é um fator significativo principalmente para os melanomas de espessura fina (<1,0 mm).¹²

Várias investigações sobre fatores prognósticos foram feitas em melanomas de pequena espessura.^{5,11} Atualmente, considera-se como melanoma fino o que mede menos que 1,0 mm (T1) e, como melanoma espesso, aquele com espessura maior que 4,0 mm (T4).¹² Alguns autores já consideram suficiente a espessura maior que 1,0 mm para caracterizar o melanoma como espesso.¹⁹

A invasão da derme reticular, que caracteriza o nível IV de Clark, é considerado fator preditivo independente para o melanoma fino, mas não para lesões mais espessas.¹²

Outro fator prognóstico importante nos melanomas de espessura fina é a presença de crescimento vertical, porque tais lesões mostram maior potencial metastático local ou sistêmico.²⁰ A área de crescimento vertical possui características clínicas diferentes e não deve ser confundida com melanoma nodular.¹⁸

A espessura e o estágio de apresentação do melanoma são fatores prognósticos importantes nos jovens; em comparação com adultos, os jovens costumam mostrar lesões mais espessas, na ocasião do diagnóstico.⁹

Outro importante fator preditor independente de sobrevida em pacientes com melanoma é o índice mitótico.^{11,13} Foi observado que pacientes com índice de 0 (zero) mitoses por mm² tem melhor taxa de sobrevida que aqueles com uma mitose por mm² ($p < 0,0001$); não existe diferença na sobrevida quando são encontradas mais que uma mitose por mm².²¹

O paciente aqui relatado, na ocasião do diagnóstico do tumor primário, apresentou lesão relativamente pequena (1,2 mm) porém com nível IV de Clark e fase vertical de crescimento, além de alto índice mitótico (5 mitoses por mm²), confirmando os critérios preditivos de mau prognóstico como sexo, fase de crescimento e índice mitótico.¹³

Apesar de se encontrar maior associação do sexo masculino com a espessura do melanoma, ulceração, idade e localização do tumor, parece que o gênero masculino, por si só, já é um fator independente associado à menor sobrevida.²²

Alguns autores encontram até 50% de linfonodos comprometidos, em pacientes com menos de 21 anos, na ocasião do diagnóstico da lesão cutânea.⁹ Um dos fatores importantes para aumentar o risco de metástases linfonodais é a presença de uma ou mais mitoses nas células tumorais da derme.²³

Se houver metástases viscerais, a sobrevida é ainda menor. Um estudo com 813 pacientes com melanoma metastático visceral mostrou uma sobrevida média, para todos os pacientes, de 5,6 meses, sendo 6,5 meses para o grupo feminino e 5,3 meses para o masculino.²⁴

Metástases de melanoma são observadas em quase todas as áreas do corpo humano,^{7,25} algumas em locais considerados raros, tais como timo, brônquios, traquéia, parótida, plexo coróide, muitas delas sendo achados de necropsia.⁷

O paciente deste relato apresenta metástases generalizadas, uma delas chamando a atenção pela localização não usual, na região retro-orbitária. Poucos relatos sobre essa localização são encontrados na literatura. Em estudos de autópsia, Das Gupta e Brasfield⁷ encontraram somente dois casos de metástases peri ou retro-orbital e um caso de metástase ocular. Mais recentemente, Drummond e colaboradores²⁶ descreveram a presença de massa tumoral retro-orbitária em homem de 38 anos, que foi submetido, quinze anos antes, a exérese de melanoma primário cutâneo no braço direito.

Outra particularidade, quanto às metástases, nesse caso em apresentação, é o aparecimento de infiltração tumoral cardíaca.

O comprometimento cardíaco por melanoma metastático raramente é observado no paciente vivo, porém, em estudos de autópsia, aparece em cerca de 50% dos casos.²⁷ As metástases do melanoma no coração ocorrem primeiramente no ventrículo direito e apresentam prognóstico reservado.²⁸

Por fim, a história prévia, do paciente em questão, de longa exposição ao sol exemplifica o que já é registrado na literatura: "Episódios de grave queimadura solar, combinada com excessiva exposição ao sol durante a infância e adolescência, estão associados a um alto

risco de desenvolvimento de melanoma maligno". Apesar do uso de protetor solar reduzir o risco de aparecimento de melanoma, esse hábito pode favorecer uma exposição à radiação ultra-violeta mais prolongada. Portanto, são de fundamental importância as campanhas de conscientização e as mudanças de hábito individuais e comunitárias, no sentido de se evitar a exposição ao sol nos momentos de pico.²⁹

CONCLUSÃO

Esse relato trata de um caso de paciente jovem, com melanoma axial de pequena espessura (1,2 mm),

nível IV de Clark e metástases generalizadas, algumas em locais pouco frequentes, como coração e região retro-orbitária. Como o melanoma em jovens é raro, lesões suspeitas podem passar despercebidas. O presente caso pode servir como exemplo ao médico que cuida de seu jovem paciente, alertando-o para a pesquisa de lesões melanocíticas precursoras ou melanomas em estágios iniciais, evitando-se, assim, uma evolução indesejável e desastrosa de um eventual melanoma maligno.

REFERÊNCIAS

1. Lastiri JM. Melanoma: epidemiología y factores de riesgo. Rev Hosp Ital B Aires. 2004; 24:12-7.
2. Fernandes NC, Calmon R, Macieira JP, Cuzzi T, Silva CSC. Melanoma: estudo prospectivo de 65 casos. An Bras Dermatol 2005; 80:25-34.
3. Guedes ACM. Pele e anexos. In: Brasileiro Filho G. Bogliolo: patologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. pp 1274-77.
4. Magro CM, Crowson AN, Mihm Jr MC. Unusual variants of malignant melanoma. Modern Path. 2006; 19:541-70.
5. Veronese LA, Corrente JE, Marques MEA. Critérios histopatológicos para diagnóstico de melanoma maligno cutâneo: análise comparativa de sua frequência em lesões benignas e melanomas de pequena espessura (< 2 mm). J Bras Patol Med Lab. 2007; 43:363-8.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. São Paulo; 2009 [acesso em 2009 abr 07]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=3352
7. Das Gupta T, Brasfield R. Metastatic melanoma. Câncer. 1964; 17:1323-39.
8. Pinheiro AMC, Friedman H, Cabral ALS, Rodrigues HA. Melanoma cutâneo: características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas no Hospital Universitário de Brasília entre janeiro de 1994 e abril de 1999. An Bras Dermatol. 2006; 78:179-86.
9. Livestvo DP, Kaine EM, Michaelson JS, Mihm MC, Haluska FG, Muzikansky A et al. Melanoma in the young: differences and similarities with adult melanoma. A case-matched controlled analysis. Cancer. 2007; 10:614-24.
10. Shaw HM, McGovern VJ, Milton GW, Farago GA, McCarthy WH. Malignant melanoma: influence of site of lesion and age of patient in the female superiority in survival. Cancer. 1980; 46:2731-5.
11. Massi D, Franchi A, Borgognoni L, Reali UM, Santucci M. Thin cutaneous malignant melanomas (d<1,5 mm). Identification of risk factors indicative of progression. Cancer. 1999; 85:1067-76.
12. Balch CM, Buzaid AC, Svong SJ, Atkins MB, Coit DG, Fleming ID. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. J Clin Oncol. 2001; 19:3635-48.
13. Gimotty PA, Guerry D, Ming ME, Elenitsas R, Xu X, Czerniecki B. Thin primary cutaneous malignant melanoma: a prognostic tree for 10-year metastasis is more accurate than American Joint Committee on Cancer staging. J Clin Oncol. 2004; 22:3668-76.
14. Veronese LA, Corrente JE, Marques MEA. Melanoma maligno cutâneo: sistema de pontos (*scoring system*) para auxílio no diagnóstico histopatológico. J Bras Patol Med Lab. 2006; 42:375-83.
15. Tovo LFR, Belfort FA, Sanches Jr JA. Melanoma cutâneo primário. Rev Assoc Med Bras. 2005; 51:1-10.
16. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas, and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg 1970; 172:902-8.
17. Clark Jr WH, From L, Bernardino EA, Bernardino EA, Mihm MC: The histogenesis and biological behavior of primary human malignant melanoma of the skin. Cancer Res. 1969; 29:705-27.
18. Owen SA, Sanders LL, Edwards LJ, Seigler HF, Tyler DS, Grichnik JM. Identification of higher risk thin melanomas should be based on Breslow depth not Clark level IV. Cancer 2001; 91(5):983-91.
19. Betti R, Martino P, Vergani R, Gualandri L, Crosti C. Nodular melanomas: Analysis of the casistic and relationship with thick melanomas and diagnostic delay. J Dermatol 2008; 35:643-50.
20. Bedrosian I, Faries MB, Guerry DP, Elenitsas R, Schuchter L, Mick R et al. Incidence of sentinel node metastasis in patients with thin primary melanoma (<1 mm) with vertical growth phase. Ann Surg Oncol. 2000; 7:262-67.
21. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: analysis of 3661 patients from a single center. Cancer. 2003; 97:1488-98.
22. Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Goydos JS, Beitsch PD et al. Gender-related differences in outcome for melanoma patients. Ann Surg. 2006; 243:693-700.
23. Kesmodel SB, Karakouaiss GC, Botbyl JD, Canter RJ, Lewis RT, Wahl PM et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph positivity in patients with thin melanomas. Ann Surg Oncol 2005;12:1-10.

- 24.** Balch CM, Soong S-J, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol.* 2001; 19:3622-34.
- 25.** Unger JM, Flaherty LE, Liu PY, Albain KS, Sondak VK. Gender and other survival predictor in patients with metastatic melanoma on Southwest Oncology Group Trials. *Cancer.* 2001; 91:1148-54.
- 26.** Drummon SR, Fenton S, Pantidis EP, Harnett AN, Kemp EG. A case of cutaneous melanoma metastatic to the right eye and left orbit. *Eye.* 2003; 17:420-2.
- 27.** Reynen K, Kockeritz U, Strasser RH. Metastases to the heart. *Ann Oncol.* 2004; 15:375-81.
- 28.** Morais VD, Dalbem F, Borges K, Restelli V. Tumor em ventrículo direito em paciente com melanoma. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91:21-4.
- 29.** Souza SRP, Fischerb FM, Souza JMP. Suntanning and risk of cutaneous melanoma: a literature review. *Rev Saúde Pública.* 2004; 38:1-11.

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A **Ciência, Pesquisa e Consciência - Revista de Medicina** do curso de Medicina das Faculdades Integradas 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.

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.

RELATOS DE CASO(S): 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.

Nota: Artigos de Revisão, Atualização ou Relatos de Caso deverão ser apresentados seguindo o formato dos Artigos Originais.

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). Os artigos que envolvam a participação de alunos devem conter obrigatoriamente a(s) assinatura(s) do(s) docente(s) responsável. 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 correio em 3 vias impressas, com cópia em CD, ou apenas pelo endereço eletrônico (e-mail:

revistamedicina@fipa.com.br) digitado no programa Microsoft Office Word da versão 97 a 2003. 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 seqüência do texto. Citação "ipsis litteris" usar aspas na seqüência do texto.

Autoria, Título e Subtítulo do Artigo: página de rosto apresentar o título do trabalho (também em inglês) conciso e informativo, contendo o nome dos autores (no máximo 6). 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 página 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 trilingüe, 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 apresentadas em folhas separadas. 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 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 após o ponto final e no decorrer do texto, após a vírgula. Exemplo 1: citações com numeração seqüencial "...de

acordo com vários estudos.¹⁻⁹ – Exemplo 2: citações com números intercalados "...de acordo com vários estudos.^{1,3,7-10,12}" 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 bibliográficas.

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 e também disponível em: <http://www.bu.ufsc.br/bssccsm/vancouver.html> traduzido e adaptado por Maria Gorete M. Savi e Maria Salete Espíndola Machado.

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.

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/>

Check List

Ao enviar seu trabalho, certifique-se que os seguintes itens foram atendidos:

- () carta de submissão assinada por todos os autores;
- () original e 2 cópias impressas;
- () CD contendo todas as informações e especificações ou envio pelo endereço eletrônico (e-mail: revistamedicina@fipa.com.br);
- () Página de rosto com as informações solicitadas;
- () resumo em português e inglês, com descritores;
- () texto contendo introdução, material e métodos, resultados e discussão;
- () referências bibliográficas no estilo Vancouver, numeradas por ordem de aparecimento;
- () tabelas numeradas;
- () legendas das figuras;
- () figuras (originais e cópias) devidamente identificadas.

ENDEREÇO PARA ENCAMINHAMENTO DE ARTIGOS

AO EDITOR CHEFE



Secretaria das Faculdades Integradas Padre Albino - FIPA

Av. São Vicente de Paulo, 1455 - Parque Iracema
Catanduva - SP
CEP 15809-145

Contato: e-mail: revistamedicina@fipa.com.br

Tel.: (17) 3531-3771

Impressão:



RAMON NOBALBOS
GRÁFICA E EDITORA

E-mail: atendimento@nobalbos.com.br
Rua 7 de Setembro, 342 - PABX: (17) 3522-4453 - CATANDUVA - SP