



Ciência, Pesquisa e Consciência

Revista de Medicina

ISSN 1984-6177

Volume 9 Número 1 p. 01-106 janeiro/dezembro 2017

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 Administração

Presidente: **Antonio Hércules**

Diretoria Administrativa

Presidente: **José Carlos Rodrigues Amarante**

Gestor Educacional Administrativo: **Antonio Carlos de Araujo**

FACULDADES INTEGRADAS PADRE ALBINO

Diretor-Geral: **Nelson Jimenes**

Coordenador Pedagógico: **Antonio Carlos de Araujo**

CURSO DE MEDICINA

Coordenadora: **Terezinha Soares Biscegli**

EDITORA-CHEFE

Ana Paula Girol

CONSELHO EDITORIAL

Ayder Anselmo Gomes Vivi

Jorge Luis dos Santos Valiatti

Luiz Lázaro Ayusso

Manzélío Cavazzana Junior

Marino Cattalini

Nilce Barril

Ricardo Santaella Rosa

Terezinha Soares Biscegli

Analista Técnico: **Marisa Centurion Stuchi**



CONSELHO CIENTÍFICO

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

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

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

Luciana Bernardo Miotto - Doutorado em Sociologia, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Socióloga, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade Integrada Metropolitana de Campinas-SP (DEVRY BRASIL-METROCAMP).

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

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

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

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

Wanessa Silva Garcia Medina - Pós-doutorado em Farmacologia, Faculdades de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP-USP). Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

NÚCLEO DE EDITORAÇÃO DE REVISTAS



Componentes do Núcleo:

Prof. Dr. Marino Cattalini (Coordenador)

Profª. Drª. Virtude Maria Soler

Marisa Centurion Stuchi - Analista Técnico

C569 Ciência, Pesquisa e Consciência Revista de Medicina / Faculdades Integradas Padre Albino, Curso de Medicina. - - Vol. 9, n. 1 (jan./dez.2017) - . - 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.

CDD 610

- Os artigos publicados na **Ciência, Pesquisa e Consciência - Revista de Medicina** são de inteira responsabilidade dos autores.
- É permitida a reprodução parcial desde que citada a fonte.
- Início de circulação: janeiro de 2009 / Circulation start: January 2009
- Data de impressão: dezembro de 2017 / Printing date: December 2017



05 Editorial

Ana Paula Girol

ARTIGOS ORIGINAIS

06 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FARMACODINÂMICA DO CETOPROFENO EM MICROEMULSÃO CONTRA INFLAMAÇÃO AGUDA NA PATA DE RATOS

EVALUATION OF KETOPROFEN MICROEMULSION PHARMACODYNAMIC ACTIVITY AGAINST RAT PAW ACUTE FLOGOSIS

Ana Luisa Murbach Aliberti, Alemer Cortat de Queiroz, Fabíola Silva Garcia Praça, Wanessa Silva Garcia Medina

13 AVALIAÇÃO DA NEFROTOXICIDADE DA GENTAMICINA NA LESÃO RENAL AGUDA EM RATOS WISTAR

EVALUATION OF GENTAMICIN NEFROTOXICITY IN ACUTE RENAL INJURY IN WISTAR RATS

Luis Lázaro Ayusso, Nina Pires de Lemos, Vitória Guandalini Santos, Alexandra Moreira Martins, Natália Lopes Trida

19 PREVALÊNCIA DE DOENÇAS CONGÊNITAS IDENTIFICADAS NA TRIAGEM NEONATAL DO MUNICÍPIO DE CATANDUVA-SP

PREVALENCE OF CONGENITAL PATOLOGIES IDENTIFIED BY NEONATAL SCREENING IN THE CITY OF CATANDUVA-SP

Lucas Sylvestre Silva, Andréia de Haro Moreno

25 ESTUDO DO USO DE NARGUILÉ ENTRE ESTUDANTES DE MEDICINA DE UMA FACULDADE DO NOROESTE PAULISTA

STUDY ABOUT THE NARGUILÉ USE AMONG MEDICAL STUDENTS OF A COLLEGE FROM NORTHWEST SÃO PAULO

Maristela Aparecida Magri, Ana Carolina Domingos Antoniassi, Daiana Barbosa Dias Melo, Filippo Amorosino Dalloul, Leonardo Valentini Arf, Luiz Augusto Nacarato Junior, Mariana Aquino Zanotti

31 AVALIAÇÃO DE SOBREPESO, OBESIDADE E DO ÍNDICE GLICÊMICO EM PORTADORES DE DEFICIÊNCIA MENTAL

EVALUATION OF OVERWEIGHT, OBESITY AND GLYCEMIC INDEX IN MENTAL DISABILITY CARRIERS

Beatriz Bettoni Vincenzi, Pâmela Stabile da Silva, Nilce Barril

36 A IMPORTÂNCIA DAS ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS E MICROBIOLÓGICAS NECESSÁRIAS PARA ASSEGURAR A QUALIDADE EM BANCO DE LEITE HUMANO

THE IMPORTANCE OF PHYSICOCHEMICAL AND MICROBIOLOGICAL ANALYSIS NEEDED TO ASSESS THE QUALITY IN HUMAN MILK BANK

Beatriz da Silva Barbosa Lima, Monize Gueroni Fuzita, Andréia de Haro Moreno

43 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DO ÓLEO FÚSEL CONTRA INFLAMAÇÃO AGUDA NA PATA DE RATOS INDUZIDA ATRAVÉS DA INJEÇÃO DE AEROSIL

EVALUATION OF FÚSEL OIL ANTI-INFLAMMATORY EFFECT AGAINST AEROSIL INJECTION INDUCED RATS PAW ACUTE FLOGOSIS

Andressa Ferraz Brunhara, Fabíola Silva Garcia Praça, Wanessa Silva Garcia Medina, Daniel Henrique Gonçalves

49 CARACTERÍSTICAS DO ATENDIMENTO OBSTÉTRICO DE UMA MATERNIDADE DO INTERIOR DE SÃO PAULO

CHARACTERISTICS OF THE OBSTETRICAL CARE AT A MATERNITY IN SÃO PAULO COUNTRYSIDE

Michelle Rabello Tacconi, Lívia Adbelnour Hoepfner, Leonardo Valentini Arf, Eduardo Rogério Malaquias Chagas

54 PREVALÊNCIA DO USO DE TABACO ENTRE ESTUDANTES DE UMA FACULDADE DO INTERIOR DE SÃO PAULO

PREVALENCE OF TOBACCO USE AMONG STUDENTS AT A COLLEGE OF SÃO PAULO COUNTRYSIDE

Ana Carolina Domingos Antoniassi, Daiana Barbosa Dias Melo, Filippo Amorosino Dalloul, Leonardo Valentini Arf, Luiz Augusto Nacarato Junior, Maristela Aparecida Magri





58 FOTOPROTEÇÃO NOS FUTUROS PROFISSIONAIS DE EDUCAÇÃO FÍSICA DA CIDADE DE CATANDUVA-SP

PHOTOPROTECTION IN THE FUTURE PHYSICAL EDUCATION PROFESSIONALS FROM THE CITY OF CATANDUVA
Camilla Cristina Iescas Streicher, Fernanda Mori Figueiredo, Lauro César Godoy, Rafaela Marega Frigério Lopes

64 METODOLOGIAS ATIVAS E TRADICIONAIS NO ENSINO DE MEDICINA: AVALIAÇÃO DO CONTEÚDO APREENDIDO

ACTIVE AND TRADITIONAL METHODOLOGIES IN MEDICINE TEACHING: EVALUATION OF THE SEIZED CONTENT
Manzêlio Cavazzana Júnior, Mariana Augusta Sansoni, Joice Dias Cucick, Márcia Alcântara dos Santos Cavazzana

68 FATORES QUE INFLUENCIAM OS ACADÊMICOS NA ESCOLHA PELA ESPECIALIDADE DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE

FACTORS INFLUENCING ACADEMICS IN THE CHOICE FOR THE SPECIALTY OF FAMILY AND COMMUNITY MEDICINE
João Marcelo Caetano José Floridi Porcionato, Gustavo Luís Contado Alves, Júlia Rodrigues Faria, Juliana Nakamoto Murari, Luís Gustavo Cunha Claudino, Paula Ferreira Pinheiro, Maira Tiemi Cavazzana Sonoda

ARTIGOS DE REVISÃO

75 AVALIAÇÃO DO USO DE VITAMINAS PARA RETARDAR O ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

EVALUATION OF VITAMINES USE FOR DELAYING SKIN AGING: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW
Lara Alvares Coghi, Fabiola Silva Garcia Praça, Wanessa Silva Garcia Medina

86 ANEMIA FERROPRIVA NA GESTAÇÃO

IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PREGNANCY
Laís Eduarda Gonçalves, Mariana Zanqueta, Andréia de Haro Moreno

93 USO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS RELACIONADOS À TROMBOFILIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

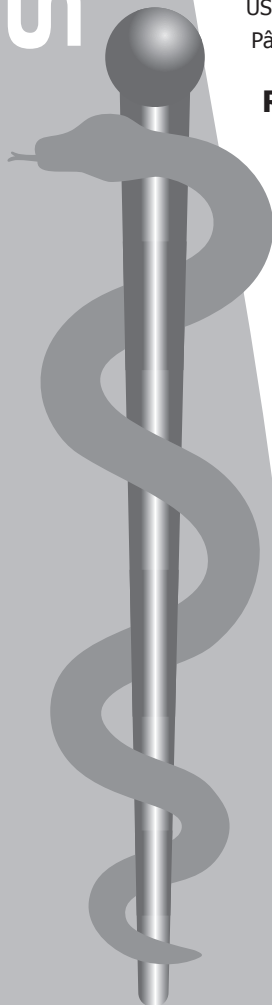
USE OF ORAL CONTRACEPTIVES RELATED TO THROMBOPHILIA: A REVIEW
Pâmela Thais Cavallari da Silva Sakita, Wanessa Silva Garcia Medina

RELATO DE CASO

98 ARTROGRIPOSE CONGÊNITA DA INFÂNCIA: RELATO DE CASO EM UM HOSPITAL DO NOROESTE PAULISTA

CONGENITAL CHILDHOOD ARTHROGRYPOSIS: CASE REPORT FROM AN HOSPITAL OF NORTHWEST SÃO PAULO
Luciana Sabatini Doto Tannous, Nayara Maria Furquim, Bianca Zanforlim Zago, Juliana Bianchi Cavaleti, Julia Montosa Colombo

103 NORMAS PARA PUBLICAÇÃO





Editorial

Ana Paula Girol*

A Revista Ciência, Pesquisa e Consciência das Faculdades Integradas Padre Albino, iniciada em 2009, tem como objetivo estimular e valorizar as pesquisas desenvolvidas nos cursos de graduação, relacionados à área de saúde.

O processo de ensino por meio da pesquisa permite ao estudante desenvolver o pensamento crítico-científico e envolver-se em experiências necessárias para sua formação profissional.

Em seu volume nove, a Revista Ciência, Pesquisa e Consciência apresenta 16 artigos, especialmente pautados em trabalhos de Iniciação Científica desenvolvidos entre os anos de 2015 a 2016 e provenientes dos cursos de Biomedicina e Medicina das FIPA.

Os artigos experimentais são relacionados a avaliações de atividades anti-inflamatórias do óleo fúsel, farmacodinâmica do cetoprofeno em microemulsão e nefrotoxicidade da gentamicina em diferentes modelos animais. Os de cunho epidemiológico abrangem o uso do narguilé e do tabaco entre estudantes, o conhecimento sobre fotoproteção e os fatores de influência na opção pela especialidade de medicina de família e comunidade. Também abordam a prevalência das doenças congênitas identificadas na triagem neonatal e as características do atendimento obstétrico em Catanduva, SP. Outros tratam da avaliação de sobrepeso, obesidade e do índice glicêmico em portadores de deficiência mental e da importância das análises físico-químicas e microbiológicas para a qualidade de banco de leite humano. Ainda, avaliam as metodologias ativas e tradicionais no ensino de Medicina. As revisões envolvem a avaliação do uso de vitaminas para retardar o envelhecimento cutâneo, o uso de contraceptivos orais relacionados à trombofilia e a anemia ferropriva na gestação, enquanto o relato de caso discorre sobre a artrogripose congênita da infância.

A amplitude de assuntos, a qualidade com que são abordados e o aumento do número de artigos publicados na revista indicam o interesse da comunidade acadêmica em socializar seus resultados de pesquisa, dando maior visibilidade ao que se desenvolve na Instituição e propiciando a consolidação da pesquisa nas FIPA.

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



AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FARMACODINÂMICA DO CETOPROFENO EM MICROEMULSÃO CONTRA INFLAMAÇÃO AGUDA NA PATA DE RATOS

EVALUATION OF KETOPROFEN MICROEMULSION PHARMACODYNAMIC ACTIVITY AGAINST RAT PAW ACUTE FLOGOSIS

Ana Luisa Murbach Aliberti*, Alemer Cortat de Queiroz*, Fabíola Silva Garcia Praça**, Wanessa Silva Garcia Medina***

RESUMO

O cetoprofeno tem características hidrofóbicas e reduz a dor, é amplamente administrado para tratar condições de artrite reumatoide, osteoartrite, dor após operações cirúrgicas. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito anti-inflamatório do cetoprofeno em microemulsão, na supressão de edema na pata de ratos induzido por injeção de aerosil. Para isso, foi previamente realizada a validação da técnica de indução de inflamação aguda na pata de ratos, machos e da espécie Wistar. Os animais foram divididos em 4 grupos contendo 4 animais em cada grupo. Após indução do edema, os animais do grupo 1 não receberam nenhum tratamento, os animais do grupo 2 receberam tratamento com aplicação tópica do medicamento de referência, os animais do grupo 3 receberam tratamento com aplicação tópica do cetoprofeno em microemulsão, enquanto que o grupo 4 foi composto por animais que não receberam indução de edema e nenhum tratamento. Avaliações do processo inflamatório foram realizadas através da histologia da pele e escore de inflamação, além de medidas da espessura da pata dos ratos. O Edema (E) e a taxa de inibição do edema (I%) foram comparados estatisticamente. Uma rápida ação anti-inflamatória foi observada pelo cetoprofeno em microemulsão com valores de aproximadamente 85, 60 e 78% de inibição do edema durante 2, 4 e 6 horas de tratamento, respectivamente. O edema na pata dos ratos que receberam 1% de cetoprofeno em microemulsão foi menos pronunciado do que aqueles que receberam o medicamento referência (contendo cetoprofeno a 2.5%) em todos os tempos de estudo com diferenças significativas no período de 4 horas.

Palavras-chave: Cetoprofeno. Microemulsão. Inflamação. Edema. Aerosil.

ABSTRACT

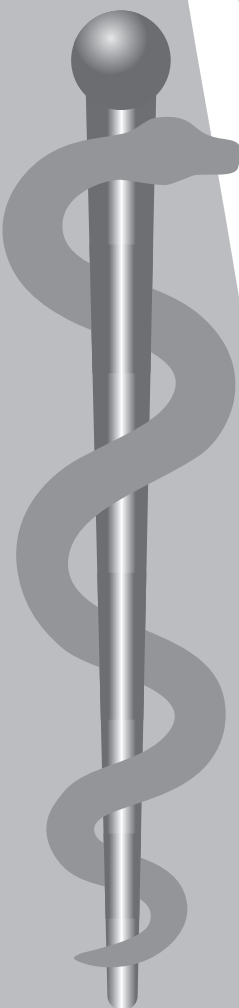
Ketoprofen has hydrophobic characteristics and decreases pain as well, being widely administered to treat rheumatoid arthritis, osteoarthritis and pain after surgical operations. The aim of this study was to evaluate the ketoprofen microemulsion anti-inflammatory effect on the suppression of mice paw edema induced by aerosil injection. For this, it was previously carried out the validation of the technique for induction of acute inflammation in the paw of male Wistar rats. The animals were divided into 4 groups, with each group containing 4 animals. After induction of inflammation process, the group 1 animals did not received treatment; group 2 were treated with topical application of the reference drug; group 3 were treated with topical application of ketoprofen microemulsion; while group 4 was composed of animals without edema induction and no treatment. Inflammatory process evaluations were performed through skin histology and inflammation score, as well as through rats' paw thickness measurements. Edema (E) and the edema inhibition rate (I%) were statistically compared. A rapid anti-inflammatory action by ketoprofen microemulsion was observed, with values of approximately 85.0, 60.0 and 78.0% of edema inhibition during 2, 4 and 6 hours of treatment, respectively. Paw edema of rats receiving ketoprofen microemulsion was less pronounced than the one of those receiving the reference drug (containing 2.5% of ketoprofen) in all study times, with significant differences over the 4 hour period.

Keywords: Ketoprofen. Microemulsion. Inflammation. Edema. Aerosil.

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

** Biomédica, pós-graduação (mestrado e doutorado) em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de São Paulo FCFRP-USP e pós-doutorado no Research Institute for Medicines and Pharmaceutical Sciences – Nanomedicine and Drug Delivery Systems (IMED) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (Portugal). Especialista de laboratório contratada pela Universidade de São Paulo (USP) e atua como pesquisadora na área de Sistema de Liberação de drogas.

*** Biomédica, doutora em Toxicologia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão-FCFRP-USP; dois pós-doutorados em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão-FCFRP-USP. Professora nível I da disciplina de Farmacologia do curso de Medicina; de Farmacologia, Toxicologia, Uroanálises e Biofísica do curso de Biomedicina; e de Farmacologia do curso de Enfermagem das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: wasigame@gmail.com



INTRODUÇÃO

O cetoprofeno (CET) é uma droga hidrofóbica que alivia a dor e reduz a inflamação. É amplamente recomendado para tratar condições de dor ligeira a moderada, tais como artrite reumatoide, osteoartrite, dor após operações cirúrgicas, entre outras¹. O fármaco é comercializado como soluções injetáveis, cápsulas, supositórios e gel tópico. A administração tópica de um fármaco anti-inflamatório não esteroide, tal como o cetoprofeno, mostrou uma série de vantagens em relação à administração oral ou sistêmica devido à aceitação do tratamento pelo doente, bem como à administração de fármaco aos tecidos afetados com efeitos secundários limitados².

Uma vez que o CET é um composto pouco solúvel em água, a sua absorção na pele torna-se limitada. Para ultrapassar este inconveniente, formulações à base de óleo foram relatadas para melhorar com êxito tanto a solubilidade de CET como a sua permeação na pele³⁻⁵. Sistemas de liberação nanoestruturados têm sido utilizados para administrar vários anti-inflamatórios não esteroideais através da pele e entre eles os mais promissores são lipossomas deformáveis, nanopartículas lipídicas, microemulsões e nanoemulsões⁴⁻⁶.

Microemulsões (Mês) contendo CET foram previamente avaliadas devido ao seu grande potencial para administração transdérmica⁷⁻¹¹. A microemulsão é definida como uma dispersão constituída por óleo, tensoativo, co-tensoativo e água, que são opticamente isotrópicos, ligeiramente viscosos, cineticamente estáveis e têm um diâmetro de partícula normalmente na gama de 50 a 200 nm. Assim, a microemulsão desenvolvida neste estudo foi preparada usando óleo de canola, juntamente com propilenoglicol e surfactantes, seguindo metodologia padronizada por Rossetti et al., o qual foi previamente caracterizado por apresentar elevada taxa de permeação de fármacos fotossensibilizantes promovendo favoráveis efeitos transdérmicos⁷.

Neste trabalho nós primeiramente validamos a técnica de indução de inflamação aguda na pata traseira de ratos, para em seguida avaliar o potencial terapêutico da microemulsão contendo cetoprofeno através da comparação de eficácia com produto comercial de referência.

MATERIAL E MÉTODO

Materiais

Cetoprofeno (CET), polisorbato 80 (HLB:15), Span 80 (HLB:4.3) e propilenoglicol (PG) foram obtidos por Sigma Aldrich Co. (St. Louis, MO, EUA). Óleo de canola de grau alimentício (Cargill, São Paulo, SP, Brasil) foi obtido em supermercado local. Toda a água utilizada foi purificada em equipamento Millipore Milli-Q® Water System (Millipore Corporation, Bedford, USA).

Preparo da microemulsão contendo cetoprofeno

A microemulsão contendo óleo de canola foi preparada conforme descrita anteriormente por Rossetti et al.⁷. Uma mistura de polisorbato 80 e Span 80 (na proporção de 1:3), com volume total de 47% do conteúdo da formulação, foi preparada e mantida durante 1 hora em agitador magnético com velocidade de 1.500 rotações por minuto. Em seguida, esta mistura foi deixada em repouso *overnight* em temperatura ambiente. Exatos 38% de óleo de canola foram adicionados e a mistura final foi identificada como fase oleosa. A fase aquosa foi composta por propilenoglicol e água (na proporção 3:1) e foi acrescida sobre a fase oleosa na proporção de 15% seguida por agitação a 2500 rotações por minuto durante 3 minutos e mantida por cinco dias em temperatura ambiente. O cetoprofeno 1% foi solubilizado previamente no propilenoglicol.

Validação *in vivo* do processo de inflamação aguda na pata de ratos induzido através da injeção de aerosil

Animais

Foram utilizados animais roedores, machos, Wistar, de aproximadamente 350 g (com 6 a 8 semanas de vida) obtidos pelo Biotério Central das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA) (Catanduva-SP, Brasil). Os animais foram mantidos em temperatura controlada (24 a 26°C), com ciclo de 12 e 12 horas (claro/escuro) e alimentação disponível. Todo o procedimento experimental foi desenvolvido seguindo os critérios estabelecidos pelo *Institutional Animals Ethics Committee* (IEAC) e protocolo de ensaio autorizado (autorização número 15.11.27-06).

Desenho experimental

Para validação do potencial de inflamação aguda

da suspensão de aerosil, injetado na pata de ratos machos da espécie Wistar, um total de 12 animais foram divididos igualmente em três grupos distintos. Exatos 0,1 mililitros da suspensão de aerosil (2,5%) em água purificada (equivalente a 7.1 mg/Kg) foi injetada na pata direita traseira dos animais de ambos os grupos. Em seguida, os animais do grupo 1 não receberam nenhum tratamento e foram identificados como controle positivo de inflamação, enquanto que os animais do grupo 2 receberam tratamento com aplicação tópica do medicamento de referência gel contendo cetoprofeno 2.5% (100 microgramas equivalente a 7.1 mg/kg de cetoprofeno) na mesma pata onde foi injetada a suspensão de aerosil. Estes animais foram identificados como animais controle de tratamento, enquanto que o grupo 3 foi composto por animais sadios (os quais não receberam a injeção de aerosil e nenhum tratamento).

Avaliação histológica

Após 6 horas do início do ensaio, os animais foram sacrificados em câmara de CO₂ e a pele do local de aplicação do aerosil foi coletada e congelada em Tek® (*Pelco International, Redding, CA, USA*). Em seguida, as peles foram seccionadas horizontalmente em espessura de 10 µm usando equipamento de criostato (Microtomo, Leica, Wetzlar, Germany) e aderidas em lâmina para microscopia. O material foi então corado com a técnica de hematoxilina e eosina e analisado em microscópio (Axioplan 2 optical microscope, Zeiss, Germany) equipado com câmera digital (AxioCam HRC, Zeiss, Germany).

Escore de inflamação

Após uma e seis horas da injeção de aerosil nas patas direitas traseiras dos animais de ambos os grupos, estas foram avaliadas quanto a sinais de irritação da pele, que foram classificados com um sistema de pontuação numérica¹⁰. O sistema de pontuação levou em conta diferentes condições de significância, com os seguintes valores: edema, 5; eritema, 4; pele seca, 3; enrugamento, 2; nódulos, 1. Cada condição foi pontuada numericamente, de acordo com a intensidade da reação: 0, sem reação visível; 1, reação ligeira; 2, reação moderada; 3, reação grave. O global escore da inflamação foi calculado avaliando os valores médios das reações totais obtidas

e seus respectivos desvios padrão. Para isso, as reações totais foram calculadas como a somatória da força da reação multiplicada pelo escore do evento correspondente (exemplo: força da reação X escore de edema + força de reação X escore de eritema + força da reação X escore de pele seca + força da reação X escore de enrugamento + força da reação X escore de nódulo) como demonstrado previamente por Donatella et al.¹⁰.

Medidas do volume da inflamação

Após indução do edema na pata de ratos seguindo o protocolo descrito no *design* experimental deste trabalho, o volume das patas dos ratos foi medido utilizando equipamento micrômetro exatamente antes (medida do tempo zero) e depois da injeção de aerosil (2, 4 e 6 horas). O volume final foi medido como uma relação de diferença entre o volume no tempo zero e o volume no respectivo tempo de estudo, calculado conforme equação abaixo.

Equation (1):

$$E = \frac{Vt - Vo}{Vo}$$

onde: *Vo* é o volume medido antes da injeção de aerosil (tempo zero) e *Vt* é o volume medido no respectivo tempo de estudo.

Aplicação do método

Desenho experimental

A mesma espécie de animais machos roedores (Wistar de aproximadamente 350g) obtidos pelo Biotério Central das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA) (Catanduva, SP, Brasil) e utilizados para validação da técnica de indução do processo inflamatório, foi usada para a avaliação do efeito farmacodinâmico do cetoprofeno em microemulsão contendo óleo de canola. Os animais foram mantidos em temperatura controlada (24 a 26°C), com ciclo de 12 e 12 horas (claro/escuro) e alimentação disponível. Todo o procedimento experimental foi desenvolvido seguindo o protocolo de validação da técnica de indução, com critérios estabelecidos pelo *Institutional Animals Ethics Committee* (IEAC) e protocolo de ensaio autorizado (autorização número 15.11.27-06). Um grupo de quatro animais foi separado para realização de tratamento de inflamação aguda usando microemulsão de cetoprofeno;

estes animais foram identificados como grupo 4.

Efeito farmacodinâmico

O efeito farmacodinâmico do cetoprofeno a partir da microemulsão contendo óleo de canola foi avaliado através da técnica de indução de inflamação na pata traseira de ratos após injeção de aerosil, o qual foi devidamente validado neste trabalho. Exatos 0,1 mililitros da suspensão de aerosil (2,5%) em água purificada (equivalente a 7.1 mg/Kg) foi injetada na pata direita traseira dos animais pertencentes ao grupo 3. Em seguida, foi realizado o tratamento com aplicação tópica de 100 microlitros da microemulsão com óleo de canola e cetoprofeno na concentração de 1% (equivalente a 2.8 mg/kg de cetoprofeno). Este grupo foi identificado como animais tratados com microemulsão.

O edema (E) foi calculado conforme equação 1 descrita anteriormente neste trabalho enquanto que a taxa de inibição do edema (I%) foi calculada usando a equação (2) descrita a seguir. Os resultados obtidos foram comparados com os animais do grupo 4 (sadios) e animais dos grupos 1 e 2 (controle de inflamação e controle de tratamento).

Equation (2):

$$I\% = \frac{EC - ET}{EC} \times 100$$

onde: EC é a taxa de edema medida no grupo de animais controle e ET é a taxa de edema medida nos animais do grupo teste.

Análises estatísticas

Os resultados obtidos neste trabalho foram estatisticamente comparados usando *One-way* análises de variância (ANOVA) seguidas por teste Tukey para comparação de diferentes grupos de estudo (grupo de animais sadios; grupo de animais controle de inflamação; grupo de animais controle de tratamento e grupo de animais tratados com microemulsão, os quais foram previamente identificados como Grupo 1, 2, 3 e 4 respectivamente), admitindo os seguintes níveis de significância de *p< 0,05, **p < 0,01 e ***p< 0,001.

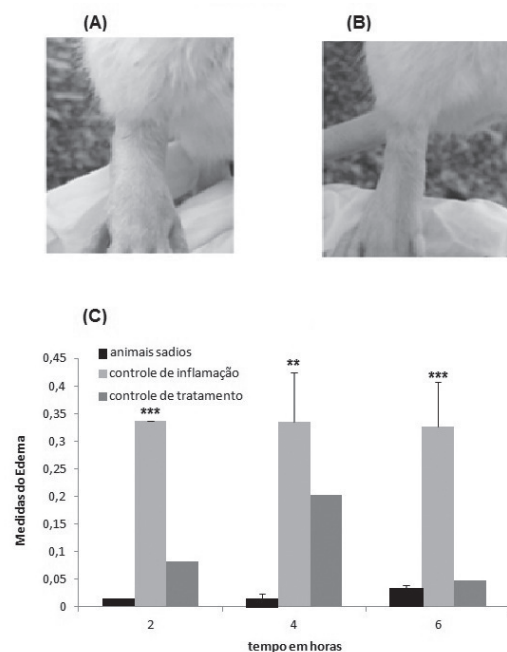
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Testes de eficácia de formas farmacêuticas devem

ser realizados em ensaios laboratoriais *in vivo* utilizando modelo animal e posteriormente em ensaios clínicos com humanos¹². Para verificação do efeito anti-inflamatório de ativos liberados topicamente a partir de sistemas de liberação de drogas, os ensaios mais comumente utilizados são os testes de farmacodinâmica com indução de processo inflamatório agudo na pata de ratos induzidos por injeção de carragenina 1%¹³⁻¹⁶. Em nosso trabalho nós utilizamos solução de aerosil (2,5%) para indução do edema em pata traseira de rato¹⁷ e, para isso, a metodologia a ser utilizada foi previamente validada.

A Figura 1-A demonstrou que a solução de aerosil foi capaz de promover a formação do edema nas patas de ratos, visível a olho nu, quando comparado com animais sadios, ou seja, aqueles que não receberam aerosil. Em seguida, o volume do edema formado com a injeção do aerosil foi medido com auxílio de um micrótomo digital e as diferenças entre as medidas do tempo zero (antes da injeção de aerosil) e tempos de 2, 4 e 6 horas após injeção de aerosil, foram tomadas e apresentadas na Figura 1-B.

Figura 1 - Imagem da pata traseira de ratos 1 hora após a injeção de aerosil (A), animais sadios, sem injeção de aerosil (B) e medidas da respectiva pata de ratos 1 hora após a injeção de aerosil (C). Os asteriscos representam os resultados das análises de variância (ANOVA), seguidas por teste Tukey, com níveis de significância de *p< 0,05, **p< 0,01 e ***p< 0,001



Diferenças significativas foram confirmadas entre os edemas formados nos animais controle de inflamação, grupo 1 (aqueles que receberam aerosil e nenhum tratamento) quando comparado com os animais do grupo

2 e 3, ou seja, animais controle de tratamento (aqueles que receberam aerosil seguido do tratamento com gel de cetoprofeno 2,5%) e animais sadios (aqueles que não receberam aerosil e nenhum tratamento), respectivamente. Foi possível observar uma rápida indução do edema formado (2 horas) com volume de aproximadamente 27 vezes maior quando comparado com pata de ratos sadios, e esta condição foi fortemente prolongada por 6 horas após a injeção de aerosil, Figura 1-C.

As características do processo inflamatório, avaliadas segundo um escore de inflamação anteriormente padronizado por Donatella et al.¹⁰, foram obtidas no período de 1 e 6 horas após a injeção de aerosil nos grupos 1 e 2, animais controle de inflamação e animais controle de tratamento. A Tabela 1 apresenta o número de animais que demonstraram reação visível para a correspondente ação inflamatória, assim como, os valores globais dos escores aferidos, os quais foram calculados como a média da força total das reações¹⁰. Após 1 hora da aplicação de aerosil, todos os animais do grupo 1 (n=4) apresentaram reações visíveis para pele seca (entre eles um animal demonstrou força de reação com grau 3, equivalente a grave, e os outros três animais demonstraram força de reação de grau

2, equivalente a moderada) e para formação de edema (entre eles dois animais demonstraram força de reação com grau 3 e outros dois animais com força de reação de grau 2); enquanto que todos os animais do grupo 2 (n=4) apresentaram reações visíveis apenas para formação de edema, onde três animais demonstraram força de reação de grau 2 e um animal demonstrou força de reação de grau 1, equivalente a reação ligeira.

Após 6 horas da aplicação de aerosil, as avaliações foram novamente realizadas e o mesmo padrão de comportamento foi observado, onde todos os animais do grupo 1 apresentaram reações visíveis para pele seca (entre eles três animais com força de reação em grau 3, e um animal com força de reação de grau 2) e para formação de edema (os quatro animais demonstraram força de reação com grau 3); enquanto que no grupo controle de tratamento apenas 3 animais apresentaram reação visível para formação de edema, todos com força de reação de grau 1. Com estes resultados, podemos inferir que o processo de inflamação aguda foi bem mais pronunciado naqueles animais que receberam injeção de aerosil e nenhum tratamento.

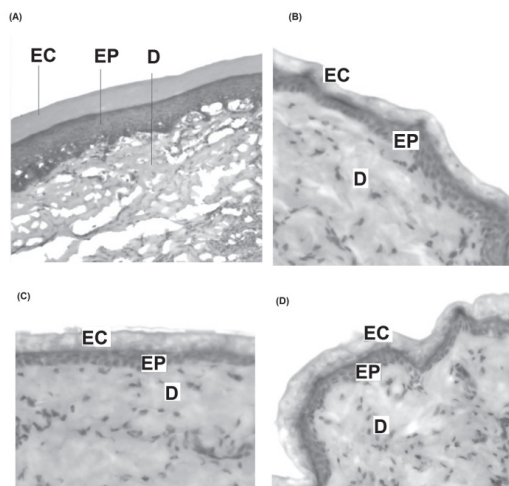
Tabela 1 - Valores dos escores de inflamação por sistema de pontuação numérica. Os valores reportados em cada coluna representam o número de casos que mostraram reações visíveis. Grupo 1 foi composto por animais identificados como controle da inflamação, aqueles que receberam injeção de aerosil e nenhum tratamento) e Grupo 2 foi composto por animais identificados como controle de tratamento, aqueles que receberam injeção de aerosil e tratamento comercial com cetoprofeno 2,5%. O global escore foi calculado como a média da força total das reações observadas

Grupos estudados	1	2	3	4	5	Global escore
	Nódulos	Enrugamento	Pele seca	Eritema	Edema	
Evidência de irritação após 1 hora da injeção de aerosil						
Grupo 1	-	-	4	-	4	19,2±3,9
Grupo 2	-	-	-	-	4	8,7±2,5
Evidência de irritação após 6 horas da injeção de aerosil						
Grupo 1	-	2	4	-	4	23,2±1,5
Grupo 2	-	-	-	-	3	3,7±2,5

Para completar o conjunto de informações associadas ao processo inflamatório induzido pela injeção de aerosil, as peles das patas dos ratos pertencentes aos grupos 1, 2, 3 e 4 foram estudadas histologicamente após 6 horas da aplicação do aerosil, através da técnica de coloração com hematoxilina e eosina (Figura 2). Aumentos

nas espessuras das camadas da epiderme e presença de vacúolos na região da derme foram visualmente identificadas nas amostras de pele de animais controle da inflamação, quando comparados com os animais sadios e animais tratados. Estas características foram consideradas indicativas de processo inflamatório agudo.

Figura 2 - Histologia da pele da pata traseira de ratos após 6 horas da injeção de aerosil (A) animais tratados com medicamento referência de cetoprofeno em gel (B), animais saudios (sem injeção de aerosil e nenhum tratamento) (C) e animais tratados com microemulsão de cetoprofeno (D). Coloração de hematoxilina e eosina com visualização em aumento de 200X. Presença de diferentes camadas da pele: Estrato córneo (EC); Epiderme (EP) e Derme (D)



Avaliando o conjunto de informações obtidas no processo de inflamação aguda induzida pelo aerosil (os quais foram escore de inflamação, medidas do volume do edema e análise histológica da pele), podemos afirmar que aplicação injetável de 0,1 mililitros da suspensão de aerosil (2,5%) em água purificada (equivalente a 7,1 mg/Kg) injetada na pata direita traseira de animais Wistar foi capaz de promover reações agudas de inflamação e, conseqüentemente, foi considerada eficaz para ensaios de farmacodinâmica do cetoprofeno em microemulsão.

Figura 3 - Medidas do edema formado na pata traseira de ratos antes (tempo zero) e após injeção do aerosil (2, 4 e 6 horas). Os valores estão apresentados como a média dos resultados obtidos e as barras verticais representam o desvio padrão entre as amostras. Os asteriscos representam os resultados das análises de variância (ANOVA) seguidas por teste Tukey, com níveis de significância de * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ enquanto que as letras representam as diferenças encontradas para o tratamento com microemulsão comparado com controle de inflamação (a) e controle de tratamento (b)

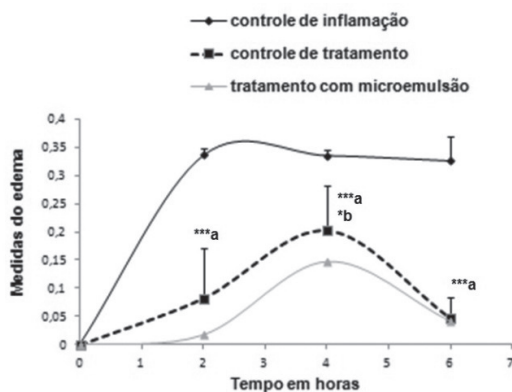
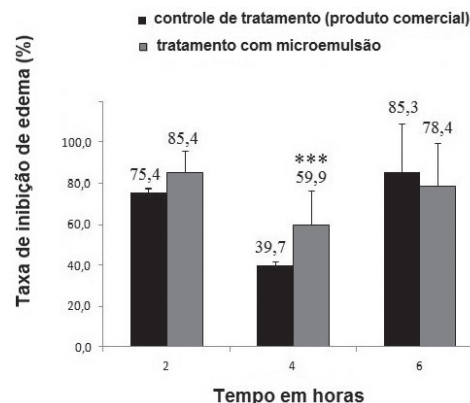


Figura 4 - Valores de inibição do edema em porcentagem aferidos em animais tratados com produto comercial contendo cetoprofeno 2.5% em forma de gel e animais tratados com a microemulsão desenvolvida em nosso trabalho usando cetoprofeno 1%. Os valores estão apresentados como a média dos resultados obtidos e as barras verticais representam o desvio padrão entre as amostras. Asteriscos indicam os resultados das análises de variância (ANOVA) seguidas por teste Tukey, com níveis de significância de *** $p < 0,001$



As Figuras 3 e 4 apresentam os resultados de eficácia da microemulsão contendo cetoprofeno 1% assim como valores de comparação com animais tratados com medicamento comercial de referência contendo cetoprofeno em gel na concentração de 2,5%. O edema na pata de ratos que receberam tratamento com microemulsão de cetoprofeno foi menos pronunciado quando comparado com controle de inflamação em todos os tempos de estudo (Figura 3). Diferenças significativas foram encontradas após 4 horas de tratamento tanto no volume do edema como também na eficiência de inibição do edema entre os tratamentos com medicamento comercial e a microemulsão estudada.

Chi e Jun¹⁸ demonstraram que 1% de cetoprofeno em gel (equivalente a 2,2 mg/kg de cetoprofeno) foi capaz de inibir 53% da indução do edema após 24 horas de tratamento. Mais recentemente, Varshosaz et al.¹⁵ demonstraram que o uso de nanopartículas lipídicas contendo cetoprofeno na concentração de 0,5 e 2,0% foi capaz de inibir até 35% da formação do edema durante 8 horas de tratamento. Nossos resultados foram mais promissores, mostrando valores de inibição na ordem de 78% durante 6 horas de tratamento realizado com cetoprofeno na concentração equivalente de 2,8 mg/kg (Figura 4).

As diferenças farmacodinâmicas encontradas para os diferentes tratamentos podem ser explicadas com base

no sistema de liberação de droga de cada medicamento. Microemulsões apresentam confirmada potencialidade de liberação prolongada de drogas, o que pode ter favorecido a entrega de altas quantidades de cetoprofeno em todos os tempos de tratamento estudados. Micropartículas contendo cetoprofeno podem penetrar na pele mais facilmente que o gel devido a natureza lipofílica do sistema e sua interação com a camada lipídica da pele. A presença de propilenoglicol na composição da microemulsão, o qual é um promotor de absorção cutânea¹⁹⁻²¹, também pode ter favorecido a entrega do cetoprofeno nas camadas mais profundas da pele e, conseqüentemente, resultados mais promissores foram alcançados.

CONCLUSÃO

Os resultados encontrados neste estudo de

validação e aplicação da metodologia validada para análise farmacodinâmica do cetoprofeno a partir de microemulsão foi considerado efetivo e promissor, uma vez que índices de inflamação aguda foram comprovados com a aplicação de solução de aerosil em patas de ratos e estes efeitos foram eficientemente controlados após tratamento com cetoprofeno em microemulsão. Vantajosamente, o tratamento com cetoprofeno em microemulsão foi capaz de controlar a inflamação com mesma eficiência do medicamento referência gel de cetoprofeno ainda que utilizando 60% a menos da quantidade de droga encontrada no medicamento referência, o que se torna favorável, uma vez que menores quantidades de drogas tendem a menores efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

1. Kantor TG. Ketoprofen: a review of its pharmacologic and clinical properties. *Pharmacotherapy*. 1986; 6(3):93-103.
2. Leslie JC. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(Suppl 3):S2.
3. Suraweera RK, Pasansi HGP, Sakeena MHF. Assessing the characterizations of Ketoprofen loaded and unloaded virgin coconut oil based creamy nanoemulsion. *Asian J Pharm Clin Res*. 2015; 8(1):275-9.
4. Noriaki N, Aya I, Shion T, Chiaki Y, Yoshimasa I. Pharmacokinetics and antiinflammatory effect of a novel gel system containing ketoprofen solid nanoparticles. *Biol Pharm Bull*. 2015; 38:1918-24.
5. Chourasia KM, Kang L, Chan SY. Nanosized ethosomes bearing ketoprofen for improved transdermal delivery. *Results Pharma Sci*. 2011; 1(1):60-7.
6. Ritika A, Geeta A, Harikumar SL, Kirandeep K. Nanoemulsion based hydrogel for enhanced transdermal delivery of ketoprofen. *Advances in Pharmaceutics*. 2014; Article ID 468456.
7. Rossetti FC, Lopes LB, Carollo AR, Thomazini JA, Tedesco AC, Bentley MV. A delivery system to avoid self-aggregation and to improve in vitro and in vivo skin delivery of a phthalocyanine derivative used in the photodynamic therapy. *J Control Release*. 2011; 155(3):400-8.
8. Worachun N, Opanasopit P, Rojanarata T, Ngawhirunpat T. Development of ketoprofen microemulsion for transdermal drug delivery. *Adv Mat Res*. 2012; 506:441-4.
9. Arun KD, Jagdish VM, Dipak DK. The novel formulation design of O/W microemulsion of ketoprofen for improving transdermal absorption. *Int J PharmTech Res*. 2009; 1(4):1449-57.
10. Donatella P, Cinzia AV, Steven N, Giovanni P, Massimo F. Lecithin microemulsions for the topical administration of ketoprofen: percutaneous adsorption through human skin and in vivo human skin tolerability. *Int J Pharm*. 2002; 244(1-2):21-31.
11. Yun-Seok R, Jung-Gyo C, Eun-Seok P, Sang-Cheol C. Transdermal delivery of ketoprofen using microemulsions. *Int J Pharm*. 2001; 228:161-70.
12. Quental C, Salles Filho S. Clinical Trials: Brazilian capability to evaluate drugs and vaccines. *Rev Bras Epidemiol*. 2006; 9(4):408-24.
13. Dutra RC, Tavares CZ, Ferraz SO, Sousa OV, Pimenta DS. Investigation of analgesic and anti-inflammatory activities of *Echinodorus grandiflorus* rhizomes methanol extract. *Rev Bras Farmacogn*. 2006; 16(4):469-74.
14. Sousa PJC, Rocha JCS, Pessoa AM, Alves LAD, Carvalho JCT. Estudo preliminar da atividade anti-inflamatória de *Bryophillum calycinum* Salisb. *Rev Bras Farmacogn*. 2005; 15(1):60-4.
15. Varshosaz J, Hajhashemi V, Soltanzadeh S. Lipid nanocapsule-based gels for enhancement of transdermal delivery of ketorolac tromethamine. *J Drug Delivery*. 2011; 1-7.
16. Sakeena MHF, Yam MF, Elrashid SM, Munavvar AS, Azmin MN. Anti-inflammatory and analgesic effects of ketoprofen in palm oil esters nanoemulsion. *J Oleo Sci*. 2010; 59(12):667-71.
17. Joshi M, Patravale V. Formulation and evaluation of nanostructured lipid carrier (NLC)-based gel of Valdecoxib. *Drug Dev Ind Pharm*. 2009; 32(8):911-8.
18. Chi SC, Jun HW. Anti-inflammatory activity of ketoprofen gel on carrageenan-induced paw edema in rats. *J Pharm Sci*. 1990; 79(11):974-7.
19. Adrian CW, Brian WB. Penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004; 56(5):603-18.
20. Inayat BP, Mallikarjuna CS. Chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery systems. *Trop J Pharm Res*. 2009; 8(2):173-9.
21. Trommer HRHHN. Overcoming the stratum corneum: the modulation of skin penetration. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006; 19:106-21.

AVALIAÇÃO DA NEFROTOXICIDADE DA GENTAMICINA NA LESÃO RENAL AGUDA EM RATOS WISTAR

EVALUATION OF GENTAMICIN NEFROTOXICITY IN ACUTE RENAL INJURY IN WISTAR RATS

Luis Lázaro Ayusso*, Nina Pires de Lemos**, Vitória Guandalini Santos**, Alexandra Moreira Martins**, Natália Lopes Trida**

RESUMO

Nefrotoxicidade por gentamicina (GM) é uma das causas conhecidas de insuficiência renal aguda (IRA). A GM induz ao stress oxidativo e formação de radicais livres nos rins. Realizar a padronização de um modelo de nefrotoxicidade pelo uso da gentamicina em ratos Wistar. Dois grupos de ratos Wistar, cada um deles composto por sete ratos. Grupo controle (CO); e grupo GM, administrada via intraperitoneal, 100mg/kg/dia, durante dez dias. Dia zero: amostras de sangue foram coletadas para dosagem de ureia (Ur), creatinina (Cr) e desidrogenase láctica (LDH). Décimo dia: os ratos foram anestesiados, nova amostra de sangue foi coletada da artéria aorta para dosagem de Ur, Cr e LDH. Em seguida, foi retirado o rim esquerdo de cada rato e analisado histologicamente. Análises histopatológicas dos rins foram classificadas de acordo com a intensidade da necrose tubular aguda (NTA): G(0): normal, G(1): raros túbulos necróticos; G(2): poucos túbulos com NTA; G(3): grupos de túbulos com NTA e G(4): extensas áreas com NTA. Variação do peso (peso inicial-peso final) foi expressa em gramas como alteração do peso corporal. A GM causou perda de peso corporal, $21,00 \pm 14,73$ quando comparada com grupo controle $78,33 \pm 13,82$, ($p < 0,001$). O Grupo GM produziu elevação da Ur de $44,17 \pm 5,09$ mg/dl para $206,21 \pm 121,70$ mg/dl ($p < 0,001$) e da Cr de $0,26 \pm 0,05$ mg/dl para $3,87 \pm 2,72$ mg/dl ($p < 0,001$) quando comparado ao grupo CO. O grupo GM aumentou a LDH sérica $8229,71 \pm 5141,30$ UI/l quando comparado com grupo CO $4215,11 \pm 1673,29$ UI/l, ($P < 0,05$). O grau de intensidade da NTA no grupo GM ocorreu (G4) em cinco de um total de sete ratos em comparação ao grupo CO ($p < 0,05$). De acordo com nossos achados bioquímicos, histopatológicos e variação do peso, demonstramos que a nefrotoxicidade da gentamicina foi comprovada, e assim, realizamos a padronização de um modelo de pesquisa para que, futuramente, utilizemos fitoterápicos antioxidantes na expectativa de reduzir a nefrotoxicidade da gentamicina.

Palavras-chave: Insuficiência renal aguda. Necrose tubular aguda. Gentamicina.

ABSTRACT

Gentamicin (GM) nephrotoxicity is one of the known causes of acute renal failure (ARF). GM induces oxidative stress and free radical formation in the kidneys. The aim of this study was to carry out the standardization of a model of nephrotoxicity using gentamicin in Wistar rats. We studied two groups of Wistar rats, each one composed of 7 rats: Control group (CO); and GM group, 100mg/kg/day, intraperitoneally, administered, for 10 days. At day zero, blood samples were collected for dosing urea (Ur), creatinine (Cr) and lactate dehydrogenase (LDH). At tenth day, the rats were anesthetized and a new blood sample was collected from the aorta artery for dosing Ur, Cr, and LDH. The left kidney was then removed from each rat and histologically analyzed. Kidneys' histopathological analyses were classified according to the intensity of acute tubular necrosis (ATN): G (0): normal, G (1): rare necrotic tubules; G (2): few tubules with ATN; G (3): groups of tubules with ATN and G (4): extensive areas with ATN. Weight variation (initial weight-final weight) was expressed in grams as body weight change. GM caused body weight loss, 21.00 ± 14.73 when compared with control group 78.33 ± 13.82 , ($p < 0.001$). The GM group showed an Ur elevation from 44.17 ± 5.09 mg / dl to 206.21 ± 121.70 mg / dl ($p < 0.001$) and Cr increased from 0.26 ± 0.05 mg / dl to 3.87 ± 2.72 mg / dl ($p < 0.001$), when compared to CO group. The GM group had also increased serum LDH, 8229.71 ± 5141.30 IU / l when compared to CO group, 4215.11 ± 1673.29 IU / l, ($p < 0.05$). In the GM group, the G4 intensity degree of ATN occurred in five of a total of seven rats when compared to the CO group ($p < 0.05$). According to our biochemical, histopathological and weight variation findings, we demonstrated that gentamicin nephrotoxicity was proven, and thus, we obtained the standardization of a research model so that in the future, antioxidant phytotherapics can start to be used in the expectation of reducing gentamycin nephrotoxicity.

Keywords: Acute renal failure. Acute tubular necrosis. Gentamicin.

* Mestre em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – EPM. Título em Nefrologia pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUCCAMP), São Paulo. Professor de Clínica Médica, responsável pela disciplina de Nefrologia do curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: layusso@hotmail.com

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



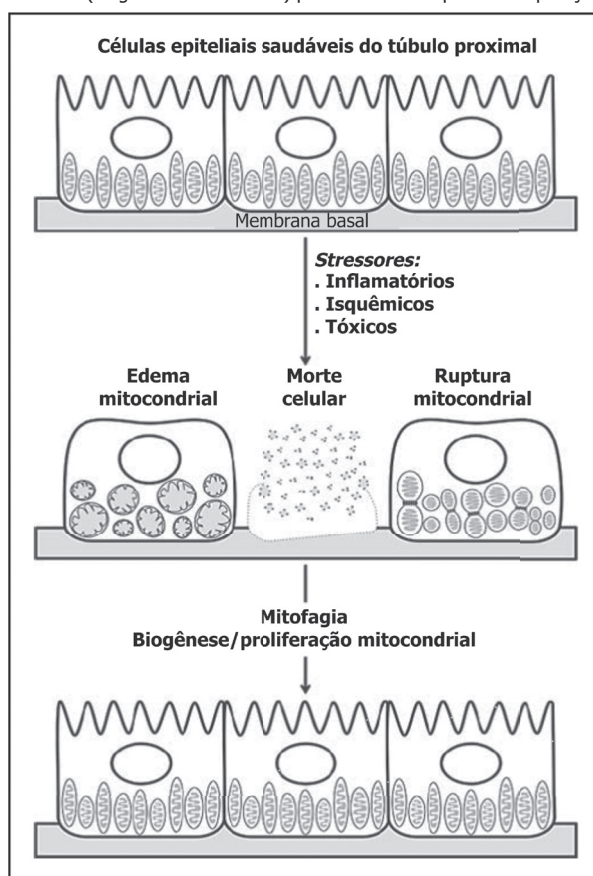
INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma condição especialmente fatal e relevante em pacientes criticamente enfermos^{1,2}. Nestas circunstâncias, a mortalidade em humanos permanece entre 50 e 80% dos casos, mas o resultado é altamente dependente da etiologia e opções terapêuticas disponíveis². Esta alta taxa de mortalidade tem permanecido quase inalterada, apesar dos avanços nos testes diagnósticos e tratamentos disponíveis, incluindo terapia renal substitutiva. A nefrotoxicidade por drogas afeta aproximadamente 25% dos 100 fármacos mais utilizados em unidades de terapia intensiva¹, e é responsável por cerca de 20% dos casos de injúria renal aguda^{1,2}. Uma das razões para esta alta mortalidade é o reconhecimento tardio da doença e, conseqüentemente, uma estreita janela de oportunidades para intervenção. Independentemente da causa, a IRA não possui tratamentos eficazes além da diálise de suporte, monitoramento próximo e manutenção da hidratação¹.

A gentamicina (GM) é um antibiótico aminoglicosídeo endovenoso amplamente utilizado em unidades de terapia intensiva³, e em infecções causadas por bactérias gram-negativas, devido à sua eficácia clínica e baixo custo⁴. Seus principais efeitos colaterais são ototoxicidade e nefrotoxicidade, fatores que limitam seu uso^{3,5}. A nefrotoxicidade por GM é uma causa conhecida de IRA, observada entre 10 e 30% dos pacientes tratados com o medicamento. A nefrotoxicidade por GM é caracterizada por necrose tubular proximal em consequência do acúmulo do fármaco em nível celular, reduções acentuadas da taxa de filtração glomerular (TFG), do coeficiente de ultrafiltração (Kf) e do fluxo sanguíneo renal^{3,6}, com conseqüente aumento de ureia e creatinina séricas^{7,8}. A GM estimula o *stress* oxidativo e a formação de radicais livres nos rins³, bem como o *stress* nitrosativo com produção excessiva de nitrogênio associados com um aumento na peroxidação lipídica e diminuição nas enzimas antioxidantes no rim^{5,9}. Além disso, o fármaco induz um processo inflamatório significativo que ajuda a amplificar sua citotoxicidade³, levando por consequência à morte celular⁶. O mecanismo citotóxico da GM em células tubulares proximais renais é através de apoptose

mediada por mitocôndrias⁶ (Figura 1). Fatores de risco como desidratação, uso concomitante de furosemida, agentes de contraste e envelhecimento podem elevar o risco de IRA nefrotóxica^{3,10}. Várias estratégias foram utilizadas na padronização da técnica para investigar insuficiência renal aguda induzida pela GM e verificar as alterações bioquímicas decorrentes desta nefrotoxicidade em modelos animais^{3,11,12}. Nosso objetivo neste estudo foi realizar a padronização de um modelo de nefrotoxicidade pelo uso da gentamicina em ratos Wistar.

Figura 1 - Na injúria renal aguda, as mitocôndrias dentro das células epiteliais tubulares proximais sofrem edema, ruptura e/ou morte celular. O *clearance* das mitocôndrias danificadas (autofagia) e geração de organelas saudáveis (biogênese mitocondrial) podem contribuir para a recuperação¹³



MATERIAL E MÉTODO

Drogas e produtos químicos

Ampolas de sulfato de gentamicina 80 mg (2 ml) foram obtidas do laboratório Nova Farma.

Ética animal

O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisas das Faculdades Integradas

Padre Albino (FIPA), e sob aprovação do CEUA nº 04/15. Cada grupo experimental foi composto por sete animais.

Grupos experimentais

Durante o estudo, os ratos foram mantidos com um ciclo de luz/escurecimento de 12 horas em sala climatizada a 22° C, mantidos em gaiolas individualizadas e com acesso ilimitado a ração e água. O presente estudo incluiu 14 ratos Wistar, todos machos, com peso corporal entre 250 e 450 g. Os animais eram obtidos do biotério das FIPA. Neste desenho experimental, os ratos foram separados aleatoriamente em dois grupos de sete ratos cada um, como se segue:

- **Grupo I:** grupo controle (CO); os ratos deste grupo receberam solução salina 0,9%, 1ml, injetada intraperitonealmente, uma vez ao dia, durante dez dias;
- **Group II:** Os ratos deste grupo receberam por via intraperitoneal, sulfato de gentamicina na dose de 100mg/kg/dia durante dez dias⁸.

Protocolo do estudo experimental

No dia zero, amostras de sangue foram coletadas através de punção intracardíaca para dosagem de ureia, creatinina, desidrogenase láctica (LDH). No décimo dia, todos os ratos foram anestesiados com anestésico inalatório Isoflurano e amostras de sangue coletadas da artéria aorta para nova dosagem de ureia, creatinina e LDH. Foi retirado o rim esquerdo de cada um dos ratos pertencentes a seus grupos distintos e analisados histologicamente. Em seguida, os ratos foram mortos usando-se quetamina.

Análises bioquímicas

Determinação dos níveis séricos de ureia

A ureia foi medida em soro de rato através da metodologia de química seca (equipamento VITROS Chemistry System 250 - Johnson & Johnson). O método de Slide BUN/UREA VITROS é efetuado utilizando os Slides BUN/UREA VITROS e o Kit de Calibrador 1 VITROS Chemistry Products nos Sistemas Químicos VITROS 250/350/950/5,1 FS e 4600 e no Sistema Integrado VITROS 5600. Valor normal: 45,2±2,3 mg/dl¹⁴.

Determinação dos níveis séricos de creatinina

A creatinina foi medida em soro de rato através da metodologia de química seca (equipamento VITROS Chemistry System 250 - Johnson & Johnson). O método de Slide CREA VITROS é efetuado utilizando os Slides CREA VITROS e o Kit de Calibrador 1 VITROS Chemistry Products nos Sistemas Químicos VITROS 250/350/950/5,1 FS, e 4600 e no Sistema Integrado VITROS 5600. Valor normal: 0,3±0,1 mg/dl¹⁴.

Determinação dos níveis séricos de LDH

A LDH foi medida em soro de rato através da metodologia de química seca (equipamento VITROS Chemistry System 250 - Johnson & Johnson). O método de Slide LDH VITROS é efetuado utilizando os Slides LDH VITROS e o Kit de Calibrador 3 VITROS Chemistry Products nos Sistemas Químicos VITROS 250/350/950/5,1 FS e 4600 e no Sistema Integrado VITROS 5600. Valor normal: 2098,0±100,0 U/L¹⁴.

Avaliação histopatológica

O rim esquerdo de cada animal foi dissecado e então fixado em formalina neutra a 10% e embebido em parafina. Após a fatiagem, realizou-se a coloração com hematoxilina e eosina (H&E) para exame histológico em microscópio ótico usando protocolo convencional¹⁵. A intensidade da lesão tubular foi pontuada de 1 a 4, enquanto que a pontuação zero foi atribuída ao tecido normal sem danos conforme Sadeghi et al.⁷ (Quadro 1).

Quadro 1 - Biópsias renais classificadas de acordo com a intensidade da necrose tubular aguda

Grau 0	Necrose tubular aguda (NTA) ausente
Grau 1	Raros túbulos necróticos dispersos pelo córtex renal
Grau 2	Pequenos agrupamentos de túbulos com NTA distribuídos pelo córtex renal
Grau 3	Grupos de túbulos coalescentes com NTA no córtex renal
Grau 4	Extensas áreas de necrose tubular aguda dispersas pelo córtex renal

Análise estatística

Os resultados foram expressos como média ± desvio padrão (DP) para sete ratos em cada grupo. Diferença estatisticamente significativa foi determinada pela análise unidirecional de variância (ANOVA) seguida

pelo teste de Dunnett de múltiplas comparações. Os valores de probabilidade (P) inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Peso dos animais

Todos os animais foram pesados antes e após os experimentos. A variação do peso (peso inicial - peso final) foi expressa como alteração do peso corporal. A GM causou uma significativa perda de peso corporal quando comparada com grupo controle ($p < 0,001$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Ganho de peso dos animais

GRUPOS	CO	GM
VARIAÇÃO PESO	78,33±13,82	21,00±14,73#

O ganho de peso é expresso em gramas como média ± DP (n=7/grupo). Diferença estatisticamente significativa foi determinada pela análise unidirecional de variância (ANOVA) seguida pelo teste de Dunnett de múltiplas comparações. #P <0,05 vs. Controle.

Parâmetros bioquímicos séricos

Funções renais

O grupo de ratos GM produziu uma elevação significativa nos níveis séricos de ureia (mg/dl) de 44,17±5,09 para 206,21±121,70 e nos níveis séricos de creatinina (mg/dl) de 0,26±0,05 para 3,87±2,72, após dez dias desta injeção intraperitoneal quando comparado ao grupo de ratos controle (Tabela 2).

Tabela 2 – Efeito da GM, na ureia e creatinina sérica, comparado ao grupo de ratos CO

Parâmetros de Função Renal	CO	GM
Ureia sérica (mg/dl)	44,17±5,09	206,21±121,70 #
Creatinina sérica (mg/dl)	0,26±0,05	3,87±2,72 #

Dados expressos em média ± DP (n=7/grupo). Diferença estatisticamente significativa foi determinada pela análise unidirecional de variância (ANOVA) seguida pelo teste de Dunnett de múltiplas comparações. #P <0,001 vs. Controle.

Atividade da LDH sérica

O grupo GM produziu um aumento significativo na atividade da LDH sérica quando comparado com os ratos do grupo controle. Quando comparamos o grupo GM ao controle, notamos significativo aumento na atividade da LDH sérica (Tabela 3).

Tabela 3 – Efeito da GM sobre a atividade da LDH sérica em ratos

Atividade sérica	CO	GM
DLH	4215,11±1673,29	8229,71±5141,30#

Dados expressos em média ± DP (n=7/grupo). Diferença estatisticamente significativa foi determinada pela análise unidirecional de variância (ANOVA) seguida pelo teste de Dunnett de múltiplas comparações. #P <0,05 vs. Controle.

Avaliação histopatológica

Os resultados encontrados em nossa pesquisa sobre os graus de intensidade da necrose tubular aguda mostraram que o grupo de ratos GM significativamente apresentou maior grau (G4) de lesão de NTA em cinco ratos de um total de sete ratos, conforme visto na Figura 3. A Figura 2 é do grupo controle.

Figura 2 - Microscopia ótica de rim de rato (grupo CO) corado com Hematoxilina e Eosina (H&E): ausência de alterações estruturais

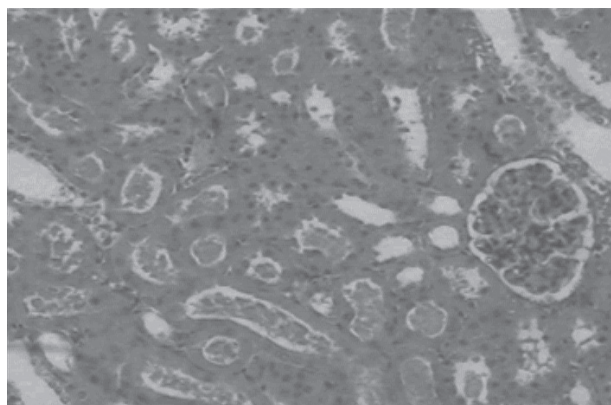
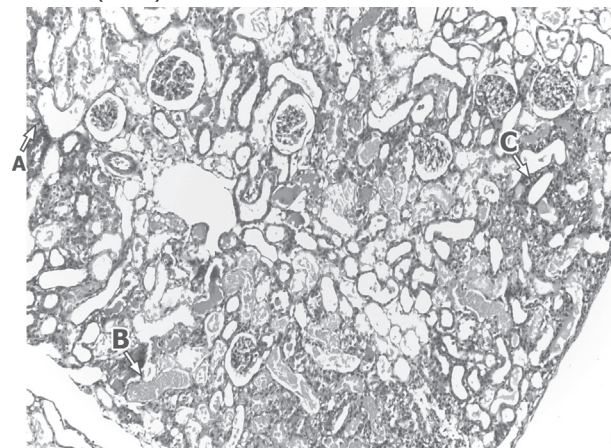


Figura 3 - Microscopia ótica de rim de rato (grupo GM) corado com Hematoxilina e Eosina (H&E): extensa necrose tubular (seta A) coalescente e acentuada congestão vascular (seta B). Importante infiltrado inflamatório intersticial (seta C)



DISCUSSÃO

Em nossa pesquisa, o efeito da nefrotoxicidade da GM em ratos Wistar foi evidente. As doses recebidas e os períodos de tratamento com GM foram estabelecidos com base na literatura. Nós verificamos que dez dias foram suficientes para a GM induzir a nefrotoxicidade com uma dose de 100 mg/kg/dia. Em condições normais, os radicais livres que são gerados durante funções celulares são eliminados por um sistema de enzimas intrínsecas antioxidantes como superóxido dismutase, catalase e glutathiona peroxidase⁹. Sugere-se que as espécies reativas

de oxigênio tenham um papel na nefrotoxicidade. A nefrotoxicidade induzida pela GM tem sido amplamente usada como modelo animal para pesquisa de insuficiência renal aguda experimental¹⁶. Tem sido mostrado que a GM exerce seu efeito renal adverso através da geração de radicais livres que resulta em severo dano tecidual¹⁷. O principal componente celular suscetível ao dano por espécies reativas de oxigênio são os lipídios (peroxidação de ácidos graxos insaturados na membrana celular), proteínas, carboidratos e ácidos nucleicos. O dano da membrana celular seguido de peroxidação lipídica resulta em edema celular e aumento dos níveis de cálcio intracelular e vasoconstrição. Edema celular e vacuolização tubular (degeneração tubular) são alterações reversíveis nos rins. O acúmulo intracelular de GM é confinado principalmente nos segmentos S1 e S2 dos túbulos contornados proximais e pode causar lesões⁸. Se o conteúdo de espécies reativas de oxigênio aumenta nas células, as alterações celulares podem se tornar irreversíveis. Elas são manifestadas como necrose e degeneração tubular⁵. A geração de radicais livres é um dos principais fatores que levam a necrose tubular aguda e conseqüentemente diminuição da taxa de filtração glomerular. As espécies reativas de oxigênio ativam o fator nuclear *Kappa B* induzindo à inflamação¹⁶. Além de seus efeitos prejudiciais diretos nos tecidos, os radicais livres podem desencadear o acúmulo de leucócitos nos tecidos afetados e causar lesão tecidual, ativando-os. Concentração de creatinina em relação à ureia sérica é o mais potente indicador para o estágio inicial da doença renal. Concentrações na ureia sérica começam a subir somente após lesão parenquimatosa¹⁸.

Em nosso estudo, a administração intraperitoneal de GM, 100mg/kg/d, aumentou os níveis séricos de ureia e creatinina, os quais foram significativamente maiores do que os do grupo controle ($P < 0,001$). Resultados semelhantes foram encontrados por El-Kashef et al.⁸. Os estudos histológicos dos rins desses ratos mostraram necrose tubular aguda proximal e importante infiltrado inflamatório intersticial (Figura 3) quando comparados ao grupo controle, e pode ser devido à inflamação induzida pela GM. Resultados similares foram encontrados por Veljković et al.⁵. Estes achados sugerem que os danos estruturais celulares pela GM são induzidos pelo aumento

nos níveis de radicais livres. Além disso, no presente estudo, GM resultou em um aumento significativo no nível sérico de LDH. Este resultado veio em consonância com alguns autores^{8,19} que demonstraram que a administração de gentamicina durante sete dias e três semanas, respectivamente, produziu uma elevação significativa da atividade de LDH. Nota-se também que no grupo controle, os níveis de LDH estão elevados em relação aos níveis normais de LDH ($2098,0 \pm 100,0$ U/L), provavelmente devido a amostra de sangue ter sido realizada por punção intracardíaca, no entanto, no grupo GM também foi utilizada a mesma via de punção para coleta de sangue. O aumento do catabolismo observado na insuficiência renal aguda resulta em acidose metabólica que é acompanhada de anorexia e diminuição da ingestão de alimentos e isso provoca perda de peso corporal⁸, como observado em nossa pesquisa.

O efeito nefrotóxico da GM foi ainda estudado do ponto de vista histopatológico. Os estudos histológicos dos rins desses ratos mostraram principalmente extensas áreas de necrose tubular aguda proximal (G4), em cinco ratos de um total de sete ratos (Tabela 3 e Figura 3), infiltrado inflamatório intersticial e acentuada congestão vascular (Figura 3) quando comparados ao grupo controle, e pode ser devido à inflamação induzida pela GM. Resultados similares foram encontrados por Veljković et al.⁵ As células epiteliais proximais se desprendem e geram moldes hialinos que por sua vez bloqueiam a diminuição da filtração dos túbulos. O estudo atual mostrou que o tratamento com GM produziu redução na taxa de filtração glomerular, manifestada pela elevação progressiva das escórias nitrogenadas (ureia e creatinina). Resultados semelhantes foram encontrados por Tavafi et al.¹⁶

CONCLUSÃO

De acordo com nossos achados bioquímicos, histopatológicos e variação do peso corporal dos ratos Wistar, demonstramos que a nefrotoxicidade da GM foi comprovada e, assim, realizamos a padronização de um modelo de pesquisa para que, em futuros trabalhos, utilizemos fitoterápicos antioxidantes na expectativa de reduzir a nefrotoxicidade da GM.

REFERÊNCIAS

1. Vicente-Vicente L, Casanova AG, Hernández-Sánchez MT, Pescador M, López-Hernández FJ, Morales AI. A systematic meta-analysis on the efficacy of pre-clinically tested nephroprotectants at preventing aminoglycoside nephrotoxicity. *Toxicology*. 2016; 377:14-24.
2. Perazella MA. Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. *Kidney Int*. 2012; 81(12):1172-8.
3. Duarte F, Pessoa EA, Reis LA, Schor N, Borges FT. Priming prevent nephrotoxic acute renal failure through stimulation of antioxidant defense mechanism. *J Bras Nefrol*. 2016; 38(2):161-72.
4. Ali BH, Al Za'abi M, Blunden G, Nemmar A. Experimental gentamicin nephrotoxicity and agents that modify it: a mini-review of recent research. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011; 109(4):225-32.
5. Veljković M, Pavlović DR, Stojiljković N, Llic S, Petrović A, Jovanović I, Radenković M. Morphological and morphometric study of protective effect of green tea in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Life Sci*. 2016; 147:85-91.
6. Chen CH, Chen TH, Wu MY, Chen JR, Hong LY, Zheng CM. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor protects renal tubular cells from gentamicin-induced apoptosis via upregulating Na⁺/H⁺ Exchanger NHE1. *Mol Med*. 2015; 21(1):886-99.
7. Sadeghi F, Nematbakhsh M, Noori-diziche A, Eshraghi-Jazi F, Talebi A, Nasri H, et al. Protective effect of pomegranate flower extract against gentamicin-induced renal toxicity in male rats. *J Renal Inj Prev*. 2015; 4(2):45-50.
8. El-Kashef DH, El-Kenawi AE, Suddek GM, Salem HA, et al. Flavocoxid attenuates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats – Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2015; 388(12):1305-15.
9. Abdel-Raheem IT, El-Sherbiny GA, Taye A. Green tea ameliorates renal oxidative damage induced by gentamicin in rats. *Pak J Pharm Sci*. 2010; 23(1):21-8.
10. Lago JH, Toledo-Arruda AC, Mernak M, Barrosa KH, Martins MA, Tibério IF, et al. Structure-activity association of flavonoids in lung diseases. *Molecules*. 2014; 24(19):3570-95.
11. Jiang J, Mo ZC, Yin K, Zhao GL, Lv YC, Ouyang XP. et al. Epigallocatechin-3-gallate prevents TNF-alpha-induced NF-kappaB activation thereby upregulating ABCA1 via the Nrf2/Keap1 pathway in macrophage foam cells. *Int J Mol Med*. 2012; 29(5):946-56.
12. Keske MA, Huei L.H NG, Premilovac D, Rattigan S, Kim J-a, Munir K, et al. Vascular and metabolic actions of the green tea polyphenol epigallocatechin gallate. *Curr Med Chem*. 2015; 22(1):59-69.
13. Tran M, Parikh SM. Mitochondrial biogenesis in the acutely injured kidney. *Nephron Clin Pract*. 2014; 127:42-5.
14. Ávila NT, Abel MNC. Estudo comparativo das metodologias colorimétrica convencional e química seca na determinação de analitos bioquímicos. *Laes Haes*. 2010; 31(183):100-8.
15. Allen CT. Laboratory methods in histochemistry. Washington, DC: American Registry of Pathology; 1992. p.53-6.
16. Tavafi M, Ahmadvand H, Toolabi P. Inhibitory effect of olive leaf extract on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Iran J Kidney Dis*. 2012; 6(1):25-32.
17. Kadkhodaei M, Khastar H, Faghihi M, Ghaznavi R, Zahmatkesh M. Effects of co-supplementation of vitamins E and C on gentamicin-induced nephrotoxicity in rat. *Exp Physiol*. 2005; 90(4):571-6.
18. Radulovic NS, Randjelovic PJ, Stojanovic NM, Ilić IR, Miltojević AB, Stojković MB, et al. Effect of two esters of N-methylantranilic acid from Rutaceae species on impaired kidney morphology and function in rats caused by CCl₄. *Life Sci*. 2015; 135:110-7.
19. Galaly SR, Ahmed OM, Mahmoud AM. Thymoquinone and curcumin prevent gentamicin-induced liver injury by attenuating oxidative stress, inflammation and apoptosis. *J Physiol Pharmacol*. 2014; 65(6):823-32.

PREVALÊNCIA DE DOENÇAS CONGÊNTAS IDENTIFICADAS NA TRIAGEM NEONATAL DO MUNICÍPIO DE CATANDUVA-SP

PREVALENCE OF CONGENITAL PATOLOGIES IDENTIFIED BY NEONATAL SCREENING IN THE CITY OF CATANDUVA-SP

Lucas Sylvestre Silva*, Andréia de Haro Moreno**

RESUMO

O Programa Nacional de Triagem Neonatal tornou-se responsável pela detecção, confirmação, diagnóstico, acompanhamento e tratamento dos casos suspeitos de quatro patologias: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, fibrose cística e hemoglobinopatias. Recentemente, a hiperplasia adrenal congênita passou a fazer parte das doenças detectadas pela triagem neonatal. Por se tratar de doenças graves, que necessitam ser diagnosticadas logo após o nascimento para serem implantadas as medidas de acompanhamento e tratamento adequados, os municípios brasileiros ficam responsáveis pela coleta de sangue nos recém-nascidos, conhecido como teste do pezinho, o qual deve ser encaminhado para laboratórios especializados. Assim, o presente trabalho tem como objetivo realizar a coleta de dados de casos positivos e discutir a prevalência das doenças congênitas identificadas na triagem neonatal no município de Catanduva-SP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015. Os resultados mostram que o município apresentou, no período considerado, prevalência de fenilcetonúria e hipotireoidismo abaixo da média nacional, que é de 0,01% e 0,03%, respectivamente. Com relação às hemoglobinopatias, encontrou-se prevalência do traço para anemia falciforme de 0,83%, abaixo da média nacional, que é de 2,6%. A prevalência do traço C no município foi de 0,23%, semelhante a valores nacionais disponíveis na literatura e de beta-talassemia apresentou valor de 0,03% abaixo da média nacional de 0,38%. Desta forma, a realização do teste do pezinho e o aconselhamento aos cuidadores são fatores importantes para redução de morbidades relacionadas à evolução dessas doenças, inclusive a introdução em tempo hábil do tratamento adequado.

Palavras-chave: Triagem neonatal. Prevalência de doenças congênitas. Teste do pezinho.

ABSTRACT

The National Neonatal Screening Program became responsible for detection, confirmation, diagnosis, monitoring and treatment of suspected cases of 4 diseases: phenylketonuria, congenital hypothyroidism, cystic fibrosis and hemoglobinopathies. Recently congenital adrenal hyperplasia became part of the diseases detected by neonatal screening. Being serious diseases which need to be diagnosed right after birth in order to implement accompanying measures and adequate treatment, Brazilian municipalities are responsible for blood collection in newborns, known as foot test, which should be referred to specialized laboratories. Thus, the present study aims to collect the data of positive cases and discuss the prevalence of congenital disease identified through the newborn screening in the city of Catanduva-SP, from January, 2010 to December, 2015. The results show that the city presented, in the considered period, a prevalence of phenylketonuria and congenital hypothyroidism below the national average, which is 0.01% and 0.03% respectively. Regarding hemoglobinopathies, we found a prevalence of 0.83% for sickle cell trait, below the national average, which is 2.6%. The prevalence of C trait in the city was 0.23%, similarly to national values available in the literature, and beta-thalassemia showed a value of 0.03%, below the national average of 0.38%. Thus, neonatal screening and caregivers counseling are important factors for reducing morbidity related to the evolution of these diseases, including the introduction of the adequate treatment in time.

Keywords: Neonatal screening. Prevalence of congenital diseases. Foot test.

* Graduando do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA).

** Farmacêutica, mestre e doutora em Ciências Farmacêuticas, área de Análise e Controle de Medicamentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas (UNESP), Araraquara-SP. Docente dos cursos de Biomedicina, Enfermagem e Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: ahmoreno@bol.com.br



INTRODUÇÃO

No Brasil, a triagem neonatal teve início em 1976, com o desenvolvimento do projeto de triagem para a fenilcetonúria em recém-nascidos, pelo professor Benjamin Schmidt, na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAE-SP). Em 2001, o Ministério da Saúde lançou a Portaria nº 822, que instituiu, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), popularmente conhecido como "Teste do Pezinho", com o objetivo de atender a todos os recém-nascidos em território nacional. Todos os Estados brasileiros contam com pelo menos um Serviço de Referência em Triagem Neonatal e diversos postos de coleta para o Teste do Pezinho, espalhados por todos os municípios de cada Estado. Através do Serviço de Referência em Triagem Neonatal ou da própria Secretaria Municipal de Saúde, pode-se obter o endereço das Unidades de Coleta¹.

O programa tornou-se responsável pela detecção, confirmação, diagnóstico, acompanhamento e tratamento dos casos suspeitos de quatro patologias: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, fibrose cística e hemoglobinopatias. Recentemente, a hiperplasia adrenal congênita passou a fazer parte das doenças detectadas pela triagem neonatal².

A fenilcetonúria é uma doença metabólica hereditária, caracterizada pela ausência ou deficiência quase completa da atividade da enzima fenilalanina hidroxilase, levando ao aumento da concentração de fenilalanina plasmática e da excreção urinária de ácido fenilpirúvico³⁻⁶. Crianças não tratadas apresentam um quadro clínico com sintomas bastante variáveis, incluindo o retardo mental, comportamento autista, convulsões, microcefalia, odor de "rato" na pele, cabelos e urina (em função do acúmulo de fenilacetato), tendência a hipopigmentação e eczema⁵⁻⁸.

O hipotireoidismo congênito é a incapacidade da glândula tireoide do recém-nascido em produzir quantidades suficientes dos hormônios tireoidianos e representa uma das principais causas tratáveis de retardo mental. As crianças não tratadas precocemente terão o crescimento e o desenvolvimento mental comprometidos, ocorrendo manifestações clínicas como: hipotonia muscular, dificuldades respiratórias, cianose, icterícia prolongada,

constipação, bradicardia, anemia, sonolência excessiva, choro rouco, hérnia umbilical, alargamento de fontanelas, mixedema, sopro cardíaco, dificuldade na alimentação com deficiente crescimento pândero-estatural, atraso na dentição, retardo na maturação óssea, pele seca e sem elasticidade, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e retardo mental. Já as crianças que têm o diagnóstico precocemente estabelecido pelos Programas de Triagem Neonatal não apresentarão qualquer sintomatologia clínica, desde que a terapia de reposição hormonal seja iniciada no tempo adequado^{7,8}.

As hemoglobinopatias são doenças hereditárias, de caráter autossômico e recessivo, e que resultam de mutações nos genes que codificam as cadeias globínicas alfa (α) e beta (β) da molécula de hemoglobina. Afetam, aproximadamente, 7% da população mundial, sendo as mais frequentes e clinicamente significativas as variantes estruturais para as hemoglobinas S e C, que acometem principalmente populações originárias do Continente Africano, da Região Mediterrânea, do Sudeste Asiático, do Oriente Médio e Extremo Oriente⁹⁻¹². As principais complicações clínicas na anemia falciforme incluem a anemia hemolítica crônica, episódios dolorosos e intermitentes de vaso-oclusão, risco permanente de infecções como resultado de autoinfarto esplênico, acidentes vasculares cerebrais, retinopatia e danos cumulativos em múltiplos órgãos^{10,11}.

O Ministério da Saúde também destaca a importância da detecção precoce de α e β talassemias pelos Programas de Triagem Neonatal. As talassemias também são classificadas como hemoglobinopatias, no entanto caracterizam-se pela ausência ou diminuição da síntese de cadeias globínicas que compõem a proteína, sendo elas cadeias α (alfa talassemia) e cadeias β (beta talassemia), diferentes das hemoglobinas variantes, caracterizadas por alterações estruturais da proteína¹². A realização do diagnóstico laboratorial precoce dessas alterações hemoglobínicas é fundamental, em virtude da alta taxa de mortalidade na infância¹⁰⁻¹².

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é um conjunto de defeitos enzimáticos de causa genética, que interfere na biossíntese de cortisol e, frequentemente, de aldosterona. Pode causar a morte nos pacientes com a forma perdedora de sal e também virilização nas mulheres.

O quadro clínico da doença é muito variado, depende de haver ou não deficiência de outros esteroides adrenais, do acúmulo dos precursores proximais ao bloqueio enzimático, do desvio do metabolismo adrenal para outras vias metabólicas e do grau de deficiência enzimática¹³. O diagnóstico de HAC mais confiável é a determinação dos valores sanguíneos do precursor do cortisol imediatamente proximal à enzima deficiente^{14,15}.

A fibrose cística é uma doença genética autossômica e recessiva caracterizada pelo distúrbio funcional das glândulas exócrinas, acometendo principalmente os pulmões, pâncreas, intestinos, fígado, glândulas sudoríparas e sistema reprodutor, onde ocorre uma alteração do transporte iônico das membranas das células. O gene causador da fibrose cística conhecido como CFTR (regulador de condutância transmembranar de fibrose cística), intervém na produção de suor, dos sucos digestivos e dos mucos, o que justifica o comprometimento dos órgãos citados acima^{16,17}.

O momento para a coleta, preferencialmente, não deve ser inferior a 48 horas de alimentação proteica (amamentação) e nunca superior a 30 dias, sendo o ideal entre o 3º e o 7º dia de vida. As gestantes devem ser orientadas, ao final de sua gestação, sobre a importância do teste do pezinho e procurar um posto de coleta ou um laboratório indicado pelo pediatra dentro deste prazo^{1,18}.

É fundamental que as famílias saibam que a maior parte das doenças triadas no Teste do Pezinho são assintomáticas no período neonatal e que, portanto, não devem demorar em procurar a confirmação diagnóstica dos casos suspeitos. O risco é gerar sequelas graves e irreversíveis no desenvolvimento da criança, que só serão perceptíveis tardiamente⁸.

OBJETIVOS

O presente trabalho teve como objetivo fornecer os dados de casos positivos das doenças congênitas identificadas pela triagem neonatal nos recém-nascidos, no município de Catanduva-SP e discutir a prevalência e estatística dos casos positivos de doenças congênitas em relação aos triados totais.

MATERIAL E MÉTODO

A pesquisa foi realizada através da coleta e análise

dos dados de casos positivos para doenças congênitas identificadas pela triagem neonatal de recém-nascidos no município de Catanduva-SP, abrangendo o período de janeiro/2010 a dezembro/2015. Os dados foram coletados no Instituto APAE de São Paulo, através de sistemas de computação, e foram analisados os dados referentes a neonatos submetidos à triagem neonatal e os casos positivos para as doenças congênitas diagnosticadas. O presente trabalho e a coleta dos dados foram aprovados pelo Instituto APAE de São Paulo através de Parecer Técnico emitido e pelo Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), sob o número 1.644.231/2016.

RESULTADOS

No período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015 foram triados 20815 recém-nascidos oriundos do município de Catanduva pela Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAE-SP). Destes, foram desconsideradas 704 amostras coletadas relativas a prematuros, coleta inadequada ou degradação da amostra antes da realização dos testes.

No ano de 2010 foram triadas 3123 amostras de recém-nascidos, no entanto 58 dessas apresentavam irregularidades, o que sugere que o exame não seja realizado evitando possíveis diagnósticos inconclusivos. Das amostras triadas não foram encontrados casos positivos para as doenças fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, fibrose cística e hiperplasia adrenal, no entanto foram confirmados a heterozigose de hemoglobinas variantes, sendo a mais recorrente a hemoglobina S (HbAS) em 14 dos triados (0,46%). Foram encontrados também 7 casos positivos para traço da hemoglobina C (0,23%) e 1 caso de heterozigose para hemoglobina D (0,03%). Além dos traços de hemoglobinopatias foram encontrados 3 casos positivos (0,01%) de beta-talassemia.

No ano de 2011 o total de triados foi de 3476 recém-nascidos, destes, 110 amostras apresentavam-se irregulares, sendo descartadas da triagem. Não foram encontrados casos positivos para fenilcetonúria, fibrose cística e hiperplasia adrenal, no entanto existe 1 caso (0,03%) de hipotireoidismo congênito, prevalecendo o traço falciforme com maior recorrência no total de 18 casos (0,53%) das amostras triadas. Para o traço de hemoglobina

C foram encontrados 6 casos positivos, equivalendo 0,18% dos triados, 1 caso de traço de hemoglobina D (0,03%), além de 1 caso positivo também para a beta-talassemia, correspondendo 0,03% dos recém-nascidos no ano de 2011.

Em 2012 a quantidade de triados foi maior em relação ao ano de 2011, porém menor em relação ao ano de 2010, sendo triados 3352 recém-nascidos no município. Das amostras coletadas 96 foram descartadas, não sendo possível a realização dos exames. Do total de triados 18 (0,55%) foram classificados como heterozigotos para hemoglobina S, 2 (0,06%) para a hemoglobina C e 1 caso (0,06%) positivo de hipotireoidismo congênito.

No ano de 2013 foram triados 3164 recém-nascidos, destes, 116 amostras foram descartadas, sendo o ano com maior número de amostras inadequadas para triagem. Os resultados não foram diferentes dos últimos três anos, prevalecendo a heterozigose para hemoglobina S com maior prevalência, encontrada em 20 (0,66%) dos triados. Além dessa variante, 5 casos de traço para hemoglobina C (0,16%) foram diagnosticados entre os recém-nascidos.

No ano de 2014 o total foi de 3696 recém-nascidos triados, sendo que 220 amostras se apresentavam irregulares para a triagem, sendo, portanto descartadas.

Do total de amostras triados encontramos 1 caso positivo (0,03%) para homozigose de hemoglobina S (HbSS), também classificada como doença ou anemia falciforme, sendo o primeiro caso positivo entre os quatro anos anteriores, prevalecendo o traço falciforme com maior recorrência, presente em 19 (0,55%) dos triados, além do traço de hemoglobina C em 5 (0,14%) amostras e 1 caso (0,03%) para hipotireoidismo congênito, permanecendo as doenças fenilcetonúria, hiperplasia adrenal e fibrose cística negativas para os triados nos últimos quatro anos consecutivos.

Em 2015 foi o ano com maior número de triados em relação aos demais anos pesquisados, com um total de 4004 recém-nascidos no município, o que sugere o aumento de amostras irregulares para realização da triagem. Do total das amostras 23 (0,61%) eram positivas para o traço falciforme, 3 (0,08%) para traço hemoglobina C, e 3 casos positivos para o hipotireoidismo congênito, além dessas foram encontrados 2 casos positivos (0,05%) para fibrose cística, sendo o primeiro ano com diagnóstico positivo para a doença.

As Tabelas 1 e 2 representam os resultados obtidos para a prevalência das doenças congênitas no período considerado.

Tabela 1 -1 Prevalência das doenças congênitas no município de Catanduva-SP

Ano	Número de crianças triadas	Amostras descartadas	Casos positivos para FNC	Casos positivos para FC	Casos positivos para HC	Casos positivos para HAC	Casos positivos AF/HbSS
2010	3123	58	0	0	0	0	0
2011	3476	110	0	0	1	0	0
2012	3352	96	0	0	1	0	0
2013	3164	116	0	0	0	0	0
2014	3696	220	0	0	1	0	1
2015	4004	193	0	2	3	0	0

Legenda: FNC (Fenilcetonúria), FC (Fibrose Cística), HC (Hipotireoidismo Congênito), HAC (Hiperplasia Adrenal Congênita), AF (Anemia Falciforme), HbSS (Homozigose para Hemoglobina S).

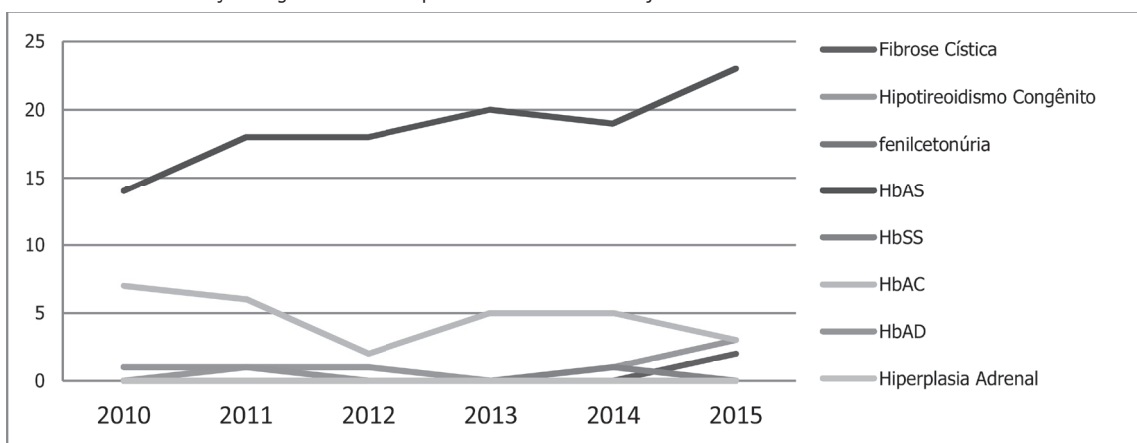
Tabela 2 - Prevalência de heterozigose para hemoglobinopatias dos triados no município de Catanduva-SP

Ano	Total de amostras triadas	HbAS	HbAC	HbAD	β Talassemia
2010	3077	14	7	1	3
2011	3381	18	6	1	1
2012	3269	18	2	0	0
2013	3055	20	5	0	0
2014	3518	19	5	0	0
2015	3811	23	3	0	0

Legenda: HbAS (Traço Falciforme), HbAC (Traço Hemoglobina C), HbAD (Traço Hemoglobina D).

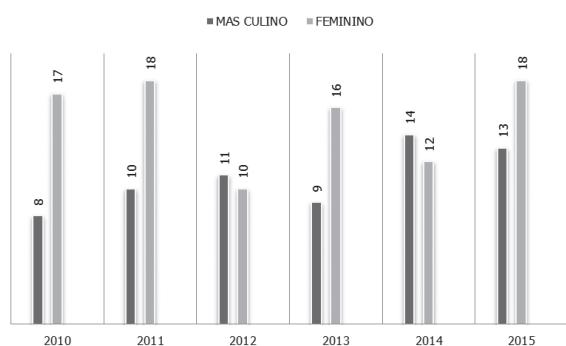
O Gráfico 1 representa a prevalência de doenças congênitas no município de Catanduva-SP, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015, e o Gráfico 2 a prevalência das doenças congênitas entre os sexos masculino e feminino no mesmo período.

Gráfico 1 - Prevalência das doenças congênitas no município de Catanduva-SP entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015



Tomando por base os resultados encontrados podemos concluir que as doenças congênitas são mais comuns entre o sexo feminino, representando 58,34% dos afetados, em relação ao sexo masculino, representando 41,66% dos recém-nascidos triados no município.

Gráfico 2 -Prevalência das doenças congênitas entre os sexos masculino e feminino no município de Catanduva-SP entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015



DISCUSSÃO

Não existem registros de casos positivos para as doenças fenilcetonúria e hiperplasia adrenal congênita nos últimos cinco anos no município de Catanduva-SP, sendo assim, pode-se dizer que a prevalência dessas doenças no município é muito baixa, porém não se deve concluir que não existam casos positivos, pelo fato de que nem todos os recém-nascidos são triados ou por serem triados através de meios privativos como planos de saúde. Acredita-se que exista a ocorrência de casos positivos para as doenças não diagnosticadas. Em relação à fibrose cística e hipotireoidismo congênito, essas doenças possuem alta taxa de prevalência comparadas às demais, o que sugere a importância da triagem neonatal para diagnóstico e tratamento precoce para os portadores.

Quanto às hemoglobinopatias mais prevalentes

estão o traço de hemoglobina S (traço falciforme), traço hemoglobina C. Embora a presença de portadores de doenças causadas pela homozigose das variantes de hemoglobina ser baixa, o traço falciforme é o mais comum encontrado, o que mostra o alto valor de miscigenação dos habitantes do município, tendo em vista que a hemoglobina S é encontrada principalmente em descendentes de populações africanas. O alto índice de heterozigose para hemoglobinopatias faz necessário a criação e a utilização de meios preventivos como o aconselhamento genético, informando aos pais as principais características e a probabilidade de terem filhos com a doença.

Os resultados obtidos mostram a importância da triagem neonatal para o município, principalmente em se tratando de diagnósticos precoces e preventivos para as doenças. A cidade de Catanduva-SP possui apenas um posto de coleta para realização de triagem neonatal, e todas as amostras coletadas são direcionadas para a APAE de São Paulo, onde são realizados os procedimentos e diagnósticos. Após a confirmação das doenças, os triados são reconvidados para uma nova coleta; confirmado pela segunda vez o diagnóstico, o recém-nascido então é direcionado a órgãos específicos para o tratamento e acompanhamento clínico.

O Programa de Triagem Neonatal associa tecnologia, conhecimento e informação levando ao diagnóstico precoce, o que permite o controle e a redução de riscos em relação à saúde. Isso leva à redução da morbidade e mortalidade, além de melhor qualidade de vida aos afetados e redução de gastos futuros para a sociedade. Outro benefício da análise neonatal é a identificação dos portadores de algumas patologias,

possibilitando o aconselhamento genético aos pais e a possibilidade de um planejamento familiar¹⁹. É importante enfatizar que a triagem neonatal deve contemplar todos os passos propostos pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), inclusive a introdução em tempo hábil do tratamento adequado, para que seus objetivos sejam efetivamente atingidos.

Estudos nacionais têm mostrado que as coberturas médias dos Programas de Triagem Neonatal variam muito e ainda não atingiram os índices ideais. No Programa de Triagem Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, a cobertura está em torno de 94%, enquanto no Serviço de Referência em Triagem Neonatal no Estado de Mato Grosso a cobertura populacional é inferior a 70%^{20,21}.

Em nosso país, embora nos últimos anos uma considerável melhora nos parâmetros de avaliação da qualidade dos programas possa ser vista, esses ainda não são os índices ideais. A idade na coleta e o atraso na fase de confirmação diagnóstica são os principais motivos para o atraso do início do tratamento dos casos detectados pelos serviços. Campanhas visando à maior divulgação

da importância da triagem neonatal são necessárias para aumentar a cobertura e a instituição do terceiro dia de vida do recém-nascido como sendo o Dia do Teste do Pezinho. Isso contribuiria para que idades mais precoces de tratamento fossem atingidas, melhorando o prognóstico das crianças acometidas.

CONCLUSÃO

A triagem neonatal é uma estratégia de saúde pública que visa à prevenção de sequelas, como o retardo mental provocado pelo hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria, além de eventos infecciosos e cardiovasculares de hemoglobinopatias, como a anemia falciforme. Essas patologias apresentam-se assintomáticas nos primeiros meses de vida da criança. Entretanto, se forem diagnosticadas precocemente, existe alta probabilidade de o tratamento prevenir suas graves consequências.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Instituto APAE de São Paulo pela disponibilização dos dados epidemiológicos referentes às doenças congênitas no município de Catanduva-SP.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal e Erros Inatos do Metabolismo. Triagem neonatal [Internet]. Rio de Janeiro: SBTEIM; 2015 [acesso em 2016 Jun 04]. Disponível em: <http://sbteim.org.br>.
2. Ministério da Saúde (BR). Portaria GM/MS n. 822/GM, de 6 de junho de 2001. Instituição do Programa Nacional de Triagem Neonatal, no âmbito do Sistema Único de Saúde, para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, fibrose cística e hemoglobinopatias. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.
3. Cederbaum S. Phenylketonuria: an update. *Curr Opin Pediatr*. 2002; 14(6):702-6.
4. Martins AM. Inborn errors of metabolism: a clinical overview. *São Paulo Med J*. 1999; 117(6):251-65.
5. Mira NV, Márquez UM. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. *Rev Saúde Pública*. 2000; 34(1):86-9.
6. Schmidt BJ, Martins AM, Fisberg RV, Andrade AAC, Subero EM. Fenilcetonúria: aspectos clínicos e terapêuticos. *Pediatr Día*. 1987; 3(5):257-60.
7. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis and managements. *Thyroid*. 1999; 9(7):735-40.
8. Januário JN, Mourão OG. Manual de organização e normas técnicas para triagem neonatal: programa estadual de triagem neonatal Minas Gerais. Belo Horizonte: Coopmed; 1998.
9. Paiva-Silva RB, Ramalho AS. Riscos e benefícios da triagem neonatal: o traço falciforme como modelo de estudo em uma população brasileira. *Cad Saúde Pública*. 1997; 13:285-94.
10. Ramalho AS. As hemoglobinopatias hereditárias: um problema de Saúde Pública no Brasil. *Rev Bras Gen*. 1986; 2:160-64.
11. Naoum PC, Domingos CRB. Atualização de técnicas para hemoglobinopatias. São José do Rio Preto, SP: Centro de Referências em Hemoglobinopatias, Ibilce, UNESP; 1995.
12. Naoum PC. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. *Rev Bras Hematol Hemot*. 2000; 22:5-22.
13. Calliari LEP, Longui CA, Monte O. Endocrinologia para o pediatra. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 1998.
14. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP. Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 95(9):4133-60.
15. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*. 2000; 21:191-245.
16. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15(2):194-222.
17. Bentley P. Understanding cystic fibrosis, improving life expectancy. *Nurs Times*. 1999; 95(43):50-61.
18. Amorin JF, Souza MHN. O conhecimento das mães acerca da triagem neonatal. *Rev Enferm UERJ*. 2005; 13:27-31.
19. Naoum PC. Hemoglobinopatias e talassemias. São Paulo: Sarvier; 1997.
20. Magalhães PKR, Turcato MF, Angulo IL, Maciel LMZ. Programa de Triagem Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2009; 25(2):445-54.
21. Stranieri I, Takano OA. Avaliação do Serviço de Referência em Triagem Neonatal para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria no Estado de Mato Grosso. Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009; 53(4):446-52.

ESTUDO DO USO DE NARGUILÉ ENTRE ESTUDANTES DE MEDICINA DE UMA FACULDADE DO NOROESTE PAULISTA

STUDY ABOUT THE NARGUILÉ USE AMONG MEDICAL STUDENTS OF A COLLEGE FROM NORTHWEST SÃO PAULO

Maristela Aparecida Magri*, Ana Carolina Domingos Antoniassi**, Daiana Barbosa Dias Melo**, Filippo Amorosino Dalloul**, Leonardo Valentini Arf**, Luiz Augusto Nacarato Junior**, Mariana Aquino Zanotti***

RESUMO

Introdução: Considerando-se a saúde como o resultado de um processo de produção social que sofre influência das condições de vida adequadas de bens e serviços, o presente artigo buscou quantificar e qualificar o uso do narguilé entre os estudantes de Medicina visto sua epidemia e as elevadas taxas de morbimortalidade, direta ou indiretamente causadas devido a esse hábito. **Objetivos:** Identificar a prevalência e o perfil dos estudantes que utilizam narguilé das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), no que se refere aos aspectos quanti-qualitativos do hábito. **Materiais e Métodos:** Estudo epidemiológico, de caráter descritivo/exploratório com abordagem quantitativa, sendo os sujeitos da pesquisa 384 alunos do curso de Medicina. **Resultados:** O percentual total de fumantes encontrados foi de 19,6%, prevalentemente relacionados com o não conhecimento aos prejuízos do narguilé a saúde. Pôde-se concluir também que 54,6% dos fumantes de narguilé também utilizam outros tipos de fumos. **Conclusão:** O estudo demonstra que há um prazer vinculado ao uso social do narguilé, mesmo sendo precursor de várias doenças.

Palavras-chave: Estudantes de Medicina. Hábito de fumar. Consumo de produtos derivados do tabaco.

ABSTRACT

Introduction: Considering health as the result of a social production process that is influenced by the adequate living conditions in terms of goods and services, this article sought to quantify and qualify the use of narghile among Medical students, due to its epidemy and to the high rates of morbimortality, directly or indirectly caused by this habit. **Objectives:** To identify the prevalence and the profile of students of the Padre Albino Integrated Faculties (FIPA), using narghile, looking for the quantitative-qualitative aspects of the habit. **Materials and Methods:** It was a descriptive/exploratory epidemiological study with quantitative approach, in which the studied subjects were 384 students of the medical course. **Results:** We found a total percentage of smokers of 19.6%, predominantly related to the non-knowledge of narghile health harm. It was as well concluded that 54.6% of narghile smokers also use other types of smoke. **Conclusion:** The study demonstrates that there is a pleasure linked to the narghile social use, even if it represents a precursor of several diseases.

Keywords: Students, Medical. Smoking. Consumption of tobacco-derivative products.

* Mestre e doutoranda em Enfermagem pela Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, docente do curso de graduação em Enfermagem, Medicina e Biomedicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: maristela.magri@hotmail.com

**Graduandos do quarto ano do curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

***Graduanda do segundo ano do curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

Artigo extraído da pesquisa institucional, desenvolvida e apresentada no curso de graduação em Medicina, subsidiada pelas Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: maristela.magri@hotmail.com



INTRODUÇÃO

Criado na Índia, no século XVII com finalidade medicinal, o narguilé - também conhecido como cachimbo d'água, arguile, hookah, shisha e hubble bubble - foi difundido nas culturas africanas, orientais e asiáticas¹. No Brasil, esse hábito foi disseminado entre jovens e adolescentes, inclusive do meio acadêmico, com a crença de que há menor malefício à saúde do que o fumo do cigarro industrial por acreditarem que a água ajudaria a filtrar as impurezas do fumo, reforçada por práticas de marketing irresponsáveis. Há então uma falsa sensação de segurança somada à crescente conscientização acerca dos efeitos nocivos à saúde do tabagismo por meio do cigarro.

Além do mais, a prática do fumo de narguilé em grupos gera uma interação social prazerosa entre os jovens^{2,3}. Esses fatores juntos facilitam a propagação do hábito em questão. Porém, deve-se salientar que os usuários de narguilé estão expostos a diversas doenças infecciosas, haja vista seu uso por mais de uma pessoa ao mesmo tempo sem a devida esterilização do aparelho, tais como resfriados, infecções respiratórias, tuberculose, hepatites e herpes⁴.

Outro dado relevante é que uma sessão de narguilé expõe o fumante a mais fumaça por um período mais longo do que ocorre quando se fuma cigarros. Tendo em vista que a média de tempo de uma sessão é de 20-80 min ou mais, em que o fumante inala 50-200 baforadas num total de 0,5-1,0L de fumaça, é inalada em média a mesma quantidade de fumaça que um fumante de cigarros inalaria se consumisse 100 ou mais cigarros. Especialistas advertem que 50 tragadas são suficientes para viciar por causa da nicotina, também presente no tabaco - composição não padronizada - entre 2% e 4% (absorvida pela água cerca de 5%). Outras substâncias presentes na fumaça são o alcatrão, monóxido de carbono metais pesados em quantidade significativa, além do arsênio, benzopireno, níquel, cobalto, berílio, cromo e chumbo. Tais substâncias submetem os fumantes de narguilé e seus fumantes passivos ao risco para as mesmas doenças causadas pelo cigarro industrial, como diversos tipos de cânceres, doenças cardíacas e respiratórias e efeitos adversos durante a gravidez^{4,5}.

O uso do carvão de rápido acendimento resulta em uma razão média entre monóxido de carbono e

nicotina na fumaça do narguilé de 50:1, comparada a 16:1 na fumaça do cigarro. Há relatos de intoxicação por monóxido de carbono, manifestados como dor de cabeça, tonturas, náuseas e fraqueza, seguida de síncope. Porém, tais dados são muitas vezes omitidos e pouco divulgados, havendo o uso indiscriminado do narguilé por meio de acadêmicos. Entre estes jovens, de acordo com pesquisas realizadas em centros universitários, verificou-se que 100% dos entrevistados, quando questionados acerca dos prejuízos do narguilé para a saúde, afirmaram saber dos malefícios do fumo, com início aos 14,8 anos no sexo feminino e 16,25 anos no sexo masculino^{5,6}.

Conforme outros estudos realizados com universitários, quando indagados em relação aos malefícios provocados pela utilização do uso de cigarro e narguilé, 62,28% acreditavam que as duas drogas produzem os mesmos malefícios ao corpo humano, seguidas pelo narguilé (26,95%) e o cigarro (10,78%)⁷. Em contrapartida, estudo realizado no período de 2008 a 2013² mostrou resultado diferente, pois os entrevistados tinham a percepção de que o hábito tabágico de narguilé trazia malefícios à saúde (88%), e acreditavam que este produto era o mais prejudicial (52%), mas que tanto o cigarro como narguilé podem causar os mesmos danos (26%) e tinham o pensamento que o cigarro causava mais prejuízos que o narguilé ao organismo (22%). Sendo comum a esses usuários que o uso do narguilé não faz mal à saúde, pois acreditam ser uma forma segura de usar tabaco e possuir baixo risco de dependência².

Muitos jovens utilizam as drogas no intuito de obter a sensação de liberdade, saciar o prazer, esquecer seus medos e problemas, tanto no âmbito financeiro como psicológico e social. No entanto, não é o meio adequado, pois as drogas promovem uma falsa satisfação destes desejos e podem resultar em sérios problemas à saúde humana, convivência social e individual⁸. Portanto, é importante atentar que todas as formas de utilização de tabaco liberam substâncias tóxicas altamente nocivas ao organismo humano, promovendo o risco elevado de doença e, possivelmente, óbito prematuro entre os usuários. Este é um produto com potencial direto ou indiretamente mortal, e o melhor é evitar sua utilização.

OBJETIVOS

O objetivo geral do trabalho foi identificar a prevalência e o perfil dos estudantes que utilizam narguilé das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA).

Entre os objetivos específicos estão: verificar a associação entre o hábito de fumar narguilé e os sintomas relacionados ao uso; identificar o conhecimento e esclarecimento dos usuários em relação ao vício; identificar as motivações para o início do hábito; e citar os aspectos psicossociais envolvidos.

MATERIAL E MÉTODO

Estudo epidemiológico, de caráter descritivo/exploratório com abordagem quantitativa, a respeito do consumo de narguilé por estudantes de Medicina das FIPA. A pesquisa foi desenvolvida no câmpus sede da Instituição de Ensino.

Os dados foram coletados no mês de junho de 2016 por meio de um questionário autoaplicável com perguntas referentes ao consumo de narguilé pelos estudantes. Os estudantes foram reunidos em sala de aula, em horários

de atividades curriculares, para apresentação do tema e dos objetivos da pesquisa. Aos que concordaram em participar foi entregue o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o questionário, ambos devidamente preenchidos em seguida.

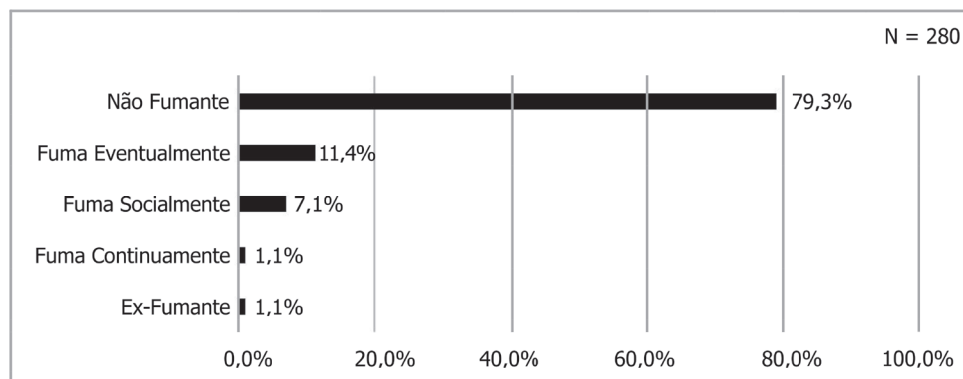
Os dados coletados foram armazenados em planilha do *Microsoft Office Excel*. Os resultados foram expressos em número, porcentagem, tabelas e gráficos.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa/FIPA sob o parecer nº 1.011.297.

RESULTADOS

O curso de Medicina das FIPA possui 384 alunos, destes 280 participaram da pesquisa, sendo 57% (160) do sexo feminino e 43% (120) do sexo masculino. A maior parte dos entrevistados declarou-se não fumante (79,3%). A porcentagem de fumantes foi de 19,6%, dentre estes, 11,4% referiram fumar eventualmente, 7,1% socialmente e apenas 1,1% continuamente. A porcentagem de ex-fumantes foi de 1,1% (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Classificação dos participantes segundo a frequência com que fumam narguilé

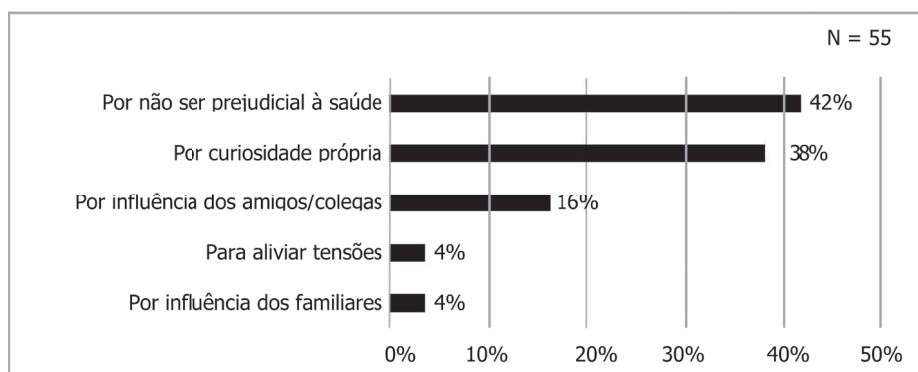


Além do narguilé, 54,6% dos fumantes declararam utilizar outro tipo de fumo. Destes, a maior parte (63,3%) também faz uso do cigarro de palha, seguido pelo cigarro industrial (33,3%), fumo de mascar (20%) e, por último, charuto (13,3%).

Em relação ao início do hábito, 42% tiveram como motivação a crença de que o narguilé não é prejudicial à

saúde, dado bastante importante tendo em vista que os pesquisados pertencem a um curso da saúde. Dentre os demais motivos, a curiosidade própria (38%) e a influência dos amigos/colegas (16%) também foram significativos. Os menos citados foram o alívio das tensões e a influência dos familiares (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Motivações para o início do hábito de fumar narguilé



Ao caracterizar o modo de fumar narguilé dos estudantes, evidenciou-se que a maioria fuma raramente (58%), geralmente por menos de 20min (38%) e principalmente utilizando essência (96%). A minoria fuma diariamente (4%), por mais de 3h (2%) e utilizando crack (2%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização do hábito de fumar narguilé

Variáveis Características	n	%
Frequência		
Raramente	31	56,4
1vez ao mês	5	9
2 a 3 vezes ao mês	9	16,4
1 vez por semana	4	7,3
2 vezes por semana	4	7,3
Diariamente	2	3,6
Duração		
Menos de 20min	21	38,2
20 a 30min	9	16,4
30min a 1h	16	29,1
1 a 3h	8	14,5
Mais que 3h	1	1,8
Composição		
Essência	53	96,4
Tabaco	7	12,7
Maconha	7	12,7
Bebidas Alcoólicas	5	9
Crack	1	1,8

Observando os sentimentos que envolvem o hábito, 53% relatam o prazer, 29% a maior aceitação no meio, 16% o aumento da facilidade de relacionamento, 2% o maior status e nenhum referiu a elevação da autoestima. Assim, embora o prazer ainda seja o mais citado, sentir-se mais aceito no meio chama muito a atenção.

Em relação ao conhecimento sobre o narguilé, 85% dos entrevistados têm consciência que sua fumaça não é menos prejudicial à saúde. Os 15% que destoaram dessa ideia, justificaram a menor maleficência principalmente por acreditarem que se trata apenas de vapor d'água (7%). As outras justificativas foram o aparelho filtrar as impurezas (5%) e conter menos aditivos (2%). Ademais, a maioria dos entrevistados tem conhecimento sobre as substâncias presentes no narguilé.

O monóxido de carbono (CO) foi o menos citado, o que demonstra sinal de alerta, pois é um dos mais prejudiciais. Outrossim, é fundamental que 100% dos usuários de determinado produto saibam a composição do mesmo, dados aquém disso evidenciam a necessidade de melhor exposição nas embalagens, propagandas ou ainda maior busca de informações por parte dos usuários. Quanto ao conhecimento sobre a suscetibilidade a doenças, 90,1% dos entrevistados assinalou o câncer de pulmão e 52,7% gripes e resfriados, o que é esperado devido a associação do uso com afecções do trato respiratório.

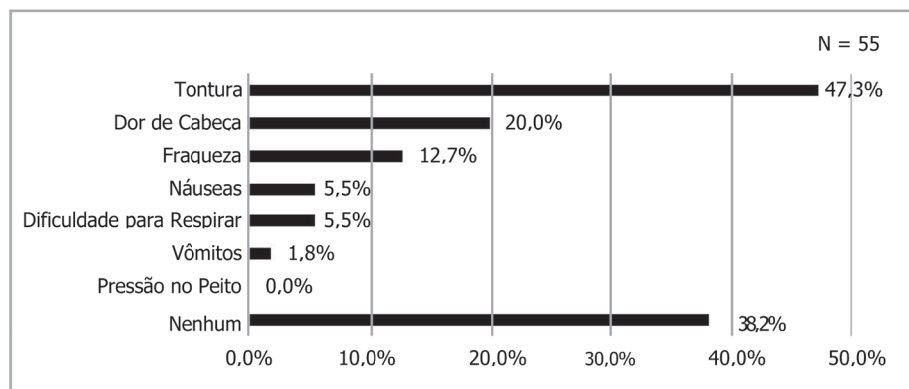
No entanto, as porcentagens com relação às doenças transmissíveis foram abaixo de 50%, pois, em geral, os usuários não observam os riscos que envolvem o hábito além da fumaça, principalmente o fato de um mesmo bocal ser usado por várias pessoas (Tabela 2).

Tabela 2 - Conhecimento e consciência sobre o narguilé

Variáveis de Conhecimento	n	%
Substâncias Presentes		
Essências	46	83,6
Alcatrão	45	81,9
Nicotina	42	76,4
CO	37	67,3
Suscetibilidade a Doenças		
Câncer de Pulmão	50	90,1
Gripes e Resfriado	29	52,7
Herpes	26	47,3
Tuberculose	20	36,4
Hepatite	12	21,8
Nenhuma	2	3,6

Quanto aos sintomas que acompanham o fumo ou que o sucedem, o mais aludido foi a tontura (47,3%), seguida por dor de cabeça (20%), fraqueza (12,7%), náuseas (5,5%), dificuldade para respirar (5,5%) e, por último, vômitos (1,8%). Nenhum participante mencionou a pressão no peito e 38,2% alegaram ausência. Desse modo, a maioria dos usuários refere sintomatologia, o que evidencia a toxicidade do uso (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Sintomas relacionados ao fumo



DISCUSSÃO

O estudo analisou a prevalência de fumantes de narguilé entre os estudantes de Medicina de uma faculdade do noroeste paulista. Constatou-se que 11,4% dos 280 entrevistados se declararam fumantes de narguilé. Comparando-se com outros estudos brasileiros, é menor do que foi observado em um estudo no Mato Grosso e na cidade de São Paulo, nos quais os valores chegam a 19,7% e 47%, respectivamente. A taxa, comparada com estudos de outros países (Turquia, Canadá, Inglaterra e África do Sul), é pequena, pois, nestes locais, o uso varia entre 40-50%, aproximadamente^{3,9-13}.

A característica do fumo do narguilé é bem diferente do cigarro; e é uma nova tendência de consumo de tabaco nas últimas décadas¹⁴. O cigarro, geralmente, fuma-se sozinho e várias vezes ao dia. Já o narguilé é fumado de forma mais eventual (11,4%) e social (7,1%) como relatado pelos entrevistados. Fuma-se narguilé raramente (58%), por menos de 20 minutos (38%) e utilizando essências (96%) como a maioria refere. Isso se deve ao fato de que o narguilé é fumo social, ou seja, pratica-se em festas e reuniões de amigos como forma de interação e convivência^{3,14}.

A literatura sugere que aspectos sociais estão associados ao fumo de narguilé¹⁴, já que 54,6% de seus fumantes declararam utilizar outra forma de fumo, o que salienta que o narguilé é a porta de entrada para outros tipos de narcóticos, como também mostrado em outros artigos^{2,14}. Em primeiro lugar, associado ao narguilé, está o cigarro de palha (19%), o que difere de outros estudos que geralmente citam a associação com cigarro comum^{13,15}.

Dentre os fatores que levaram ao início do hábito, a crença de que o narguilé não é prejudicial à saúde teve

grande relevância (42%), seguido pela curiosidade (38%). Os dados são preocupantes, pois tratam-se de estudantes da área da saúde que possuem maior acesso à informação se comparados com o resto da população. Porém, na entrevista, foi constatado que 85% dos entrevistados no momento das perguntas possuíam consciência de que a fumaça do narguilé é prejudicial à saúde. Isso mostra que mesmo após ficarem sabendo dos malefícios continuaram praticando o hábito. Os 15% que acham a fumaça do narguilé menos prejudicial é um número relevante que necessita de maior análise, pois como foi dito anteriormente, tratam-se de estudantes de Medicina.

Em relação à suscetibilidade a doenças, o câncer de pulmão foi o mais citado (90,1%), porém muitos não assinalaram a opção de gripes e resfriados (47,3%)^{16,17}. Isso demonstra o baixo reconhecimento por parte dos estudantes da transmissão de doenças por via respiratória. O fumo é compartilhado sem esterilização, o que proporciona o maior contato e passagem de microrganismos infectantes¹⁶⁻²⁰.

Dentre os sintomas relacionados ao fumo, foram de maior relevância a tontura (47,3%), seguida por dor de cabeça (20,0%) e fraqueza (12,7%). Todos esses efeitos acontecem devido à intoxicação pelo CO contido na fumaça¹⁸⁻²⁰. Contudo, esse elemento foi o menos assinalado pelos entrevistados dentre as opções de substâncias presentes nas essências de fumo. Esse dado revela a necessidade de maior exposição e informação para a população dos componentes encontrados ou produzidos por esse tipo de fumo.

CONCLUSÃO

Portanto, conclui-se que o narguilé é um fumo

de caráter social e de importante significado para a saúde pública, visto seus inúmeros malefícios. Destaca-se a falta de conhecimento e enfoque por parte dos estudantes entrevistados sobre a nocividade da prática. Dessa forma, necessita-se de mais investigação na falha da transmissão

dessas informações, assim como, uma maior abordagem sobre o tema nas instituições de ensino. É indispensável a realização de palestras, bate-papo, campanhas e cartazes contra o uso do narguilé.

REFERÊNCIAS

1. Carolino IDR. Noções gerais sobre o narguilé. Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Medicina. [Internet] [citado em 6 out. 2016]. Disponível em: <http://sites.uem.br/tabagismo/livros-e-arquivos-texto/Narguilapresentaoparaosite.pdf>
2. Martins SR, Paceli RB, Bussacos MA, Fernandes FLA, Prado GF, Lombardi SEM, et al. Experimentação de e conhecimento sobre narguilé entre estudantes de medicina de uma importante universidade do Brasil. *J Bras Pneumol*. 2014; 40(2):102-10.
3. Reveles CC, Segri NJ, Botelho C. Factors associated with hookah use initiation among adolescents. *J Pediatr RJ*. 2013; 89(6):583-7.
4. Issa JS. Narguilé. Entrevista Rádio Jovem Pan, São Paulo-SP, 2009. [Internet] [acesso em 2016 out 6]. Disponível em: <http://blogjp.jovempan.uol.com.br/campanha/falando-de-drogas/fumar-no-narguilé-significa-risco-de-perder-dentes-e-ter-cancer/>
5. Viegas CAA. Formas não habituais de uso do tabaco. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(12):1069-73.
6. Gomes OS, Zanardi IMS, Bianchi LRO. Levantamento sobre o uso de narguilé entre acadêmicos do curso de ciências biológicas: uma análise entre os gêneros. *Arquivos do MUDI* [Internet]. 2014 [acesso em 10 nov. 2016]; 18(Supl):14. [acesso em 2016 nov 10]. Disponível em: http://eduemojs.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/26966/pdf_72
7. Ahmed B, Jacob P, Allen F, Benowitz N. Attitudes and practices of hookah smokers in the San Francisco bay area. *J Psychoactive Drugs*. 2011 Apr-Jun; 43(2):146-52.
8. Farias LF et al. Cigarro e narguilé: o que os acadêmicos pensam sobre essas drogas? *Enciclopédia biosfera, Centro Científico Conhecer - Goiânia*, 2015; 11(22): 3370.
9. Jawad M, Abass J, Hariri A, Rajasooriar KG, Salmasi H, Millett C, et al. Waterpipe smoking: prevalence and attitudes among medical students in London. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(1):137-40.
10. Vanderhoek AJ, Hammal F, Chappell A, Wild TC, Raupach T, Finegan BA. Future physicians and tobacco: an online survey of the habits, beliefs and knowledge base of medical students at a Canadian university. *Tob Induc Dis*. 2013 Apr 4;11(1):9. *Dis*. 2013;11(1):9.
11. Senkubuge F, Ayo-Yusuf OA, Louwagie GM, Okuyemi KS. Water pipe and smokeless tobacco use among medical students in South Africa. *Nicotine Tob Res*. 2012 Jun;14(6):755-60.
12. Poyrazoglu S. et al. Waterpipe (narghile) smoking among medical and non-medical university students in Turkey. *Ups J Med Sci*. 2010;115(3):210-6. [acesso em 2016 nov 15]. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03009734.2010.487164>
13. Dar-Odeh NS, Bakri FG, Al-Omiri MK, Al-Mashni HM, Eimar HA, Khraisat ASK et al. Narghile (water pipe) smoking among university students in Jordan: prevalence, pattern and beliefs. *Harm Reduct J*. 2010; 7: 10.
14. American lung association. Tobacco Policy Trend Alert. An emerging deadly trend: waterpipe tobacco use; 2007. [Internet] [citado em 10 nov. 2016]. Disponível em: http://slati.lungusa.org/alerts/Trend%20Alert_Waterpipes.pdf
15. Smith-Simone S1, Maziak W, Ward KD, Eissenberg T. Waterpipe tobacco smoking: knowledge, attitudes, beliefs, and behavior in two U.S. samples. *Nicotine Tob Res*. 2008; 10(2):393-8.
16. Jacob P, Abu Raddaha AH, Dempsey D, Havel C, Peng M, Yu L, et al. Comparison of nicotine and carcinogen exposure with water pipe and cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 May; 22(5):765-72.
17. Reibel J. Tobacco and oral diseases. Update on the evidence, with recommendations. *Med Princ Pract* [Internet]. 2003 [citado em 10 ago. 2016]; 12 Suppl 1:22-32. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/PDF/69845>
18. Shafagoj YA, Mohammed FI. Levels of maximum endexpiratory carbon monoxide and certain cardiovascular parameters following hubble-bubble smoking. *Saudi Med J*. 2002; 23(8):953-8.
19. Critchley JA, Unal B. Health effects associated with smokeless tobacco: a systematic review. *Thorax* [Internet]. 2003 [citado em 10 ago. 2016];58(5):435-43. Disponível em: <http://thorax.bmj.com/content/58/5/435>
20. Barnett TE, Curbow BA, Soule EK Jr, Tomar SL, Thombs DL. Carbon monoxide levels among patrons of hookah cafes. *Am J Prev Med* [Internet]. 2011 [citado em 10 mar. 2016];40(3):324-8. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749379710007014>

AVALIAÇÃO DE SOBREPESO, OBESIDADE E DO ÍNDICE GLICÊMICO EM PORTADORES DE DEFICIÊNCIA MENTAL

EVALUATION OF OVERWEIGHT, OBESITY AND GLYCEMIC INDEX IN MENTAL DISABILITY CARRIERS

Beatriz Bettoni Vincenzi*, Pâmela Stabile da Silva*, Nilce Barril**

RESUMO

A obesidade é um distúrbio nutricional caracterizado pelo aumento do tecido adiposo e que representa importante fator de risco para outras doenças crônicas degenerativas tais como cardiopatias e diabetes mellitus. O objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência de obesidade e/ou sobrepeso, além da verificação da glicemia, em um grupo de indivíduos portadores de deficiência mental matriculados na unidade da APAE da cidade de Catanduva-SP. A avaliação do estado nutricional evidenciou sobrepeso/obesidade com frequência maior no gênero masculino e nas faixas etárias superiores a 15 anos de idade. Os valores da relação cintura quadril foram compatíveis com risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardíacas em 25 mulheres e em 1 homem, o perímetro da cintura evidenciou valores compatíveis com risco para pelo menos um fator clássico de cardiopatia em 14 mulheres e 9 homens. Os índices glicêmicos revelaram 45 pessoas com intolerância à insulina, 7 com diabetes e um com hipoglicemia. Os resultados obtidos evidenciam a necessidade da realização de campanhas de triagem em populações especiais para possível diagnóstico e encaminhamento de condições clínicas preditivas de cardiopatias, em especial obesidade, sobrepeso e o índice glicêmico.

Palavras-chave: Obesidade. Índice glicêmico. Deficiência intelectual.

ABSTRACT

Obesity is a nutritional disorder characterized by increased adipose tissue and represents an important risk factor for other chronic degenerative diseases such as cardiopathies and diabetes mellitus. The aim of the present study was to evaluate the prevalence of obesity and / or overweight, in addition to glycaemia evaluation, in a group of mentally handicapped individuals enrolled in the APAE unit of the city of Catanduva, SP. The nutritional status evaluation showed a higher frequency of overweight / obesity in males and in the groups over 15 years of age. The waist- hip ratio values were compatible with an increased risk for the development of heart diseases in 25 women and in 1 man; the waist circumference showed values compatible with risk for at least one classic cardiopathy factor in 14 women and 9 men. Glycemic indices revealed 45 people with insulin intolerance, 7 with diabetes and one with hypoglycemia. The results obtained evidenced the need to carry out screening campaigns in special populations for possible diagnosis and referral of clinical conditions predictive of cardiopathies, especially obesity overweight and glycemic index.

Keywords: Obesity. Glycemic index. Intellectual disability.

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

** Doutora em Genética pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP-São José do Rio Preto-SP), docente da disciplina de Genética Humana do curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Responsável pelo Laboratório de Citogenética Humana e Ambulatório de Aconselhamento Genético do Hospital Emilio Carlos das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: medicinanilce@gmail.com



INTRODUÇÃO

A obesidade pode ser definida como um distúrbio nutricional e metabólico caracterizado pelo aumento do tecido adiposo ou massa gorda no organismo¹⁻⁴. Atualmente este distúrbio é considerado um problema de saúde pública, pois representa importante fator de risco para outras doenças crônicas degenerativas⁵⁻⁸.

Existem vários métodos para avaliar e classificar obesidade e sobrepeso. A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza a utilização do Índice de Massa Corporal (IMC) e a distribuição da gordura corporal pela Circunferência Abdominal (CA) como indicadores de normalidade do peso corporal devido a sua praticidade e o baixo custo na coleta de dados⁹⁻¹².

Além disso, estes métodos possuem importante função como preditores de doenças crônico-degenerativas, dentre as quais podemos ressaltar: cardiopatia isquêmica, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes¹³⁻¹⁵.

A diabetes *mellitus* (DM) é um distúrbio genético de etiologia múltipla, caracterizado por um transtorno do metabolismo intermediário resultante da disfunção da ação da insulina e/ou de sua secreção identificado laboratorialmente pela elevação da taxa de glicemia, que pode ter como consequência danos nos mais diversos tecidos e sistemas do organismo¹⁶⁻¹⁸.

A DM é classificada em dois tipos designados DM tipo I, ou insulino-dependente, e o tipo II caracterizado por graus variados de resistência à ação da insulina. O primeiro tipo é mais comum em crianças e adultos jovens, representa cerca de 5 a 10% dos portadores da doença e os fatores genéticos têm participação negligenciável na sua etiologia. No tipo II observa-se uma maior prevalência em adultos e está associado a vários fatores de risco, inclusive os hereditários¹⁶⁻¹⁸.

Paralelamente aos transtornos metabólicos ou consequentes deles, ocorrem alterações vasculares responsáveis pela maior parte das manifestações clínicas observadas na doença e causadoras de considerável morbidade e mortalidade. Além de afetar a maioria dos tecidos do organismo, em graus de intensidade variáveis, em decorrência das alterações vasculares, particularmente dos pequenos vasos. Entretanto, alguns órgãos são frequentemente mais acometidos pelas lesões: o rim, o coração e o sistema arterial periférico. Além destes,

a retina, a pele e o sistema nervoso periférico também são sede de injúrias provocadas pelo diabetes, com importantes prejuízos à saúde do indivíduo.

Vários estudos demonstraram que entre os principais fatores etiológicos do diabetes se encontram aqueles vinculados às seguintes características: a) genéticas, ou seja, uma predisposição que o indivíduo já apresenta ao nascimento, na forma de herança familiar; b) estilo de vida e qualidade de vida - modos de viver que conduzem a práticas, hábitos, pressões e desgaste físico-psicológico, que se constituem em fatores de risco, tais como tabagismo, etilismo, alimentação inadequada, sedentarismo, além de obesidade e sobrepeso¹⁸⁻²³.

Entretanto, as medidas antropométricas como o IMC, calculado pela razão do peso sobre altura ao quadrado, e a distribuição da gordura corporal pela análise da relação cintura quadril (RCQ), obtida a partir da relação entre as circunferências abdominal e pélvica, apresentam elevado potencial de avaliação do estado nutricional dos indivíduos, sendo suas aferições de elevada importância como preditores de risco para várias morbidades, entre as quais destacamos a hipertensão arterial e o diabetes²⁴

OBJETIVOS

A ausência de dados referentes à investigação da obesidade e/ou sobrepeso e perfil glicêmico em indivíduos afetados por anomalias congênitas, de etiologia hereditária ou não, que possam contribuir para a elaboração do diagnóstico, prognóstico e medidas de reabilitação, foram os fatores motivadores do presente trabalho, cujo objetivo foi avaliar a prevalência de obesidade e/ou sobrepeso, além da verificação da glicemia, em um grupo de indivíduos portadores de deficiência mental matriculados na unidade da APAE da cidade de Catanduva-SP, através do IMC, da RCQ, do PC e da verificação da glicemia.

MÉTODO

Estudo transversal, descritivo, prospectivo, de caráter quantitativo no qual foram avaliadas variáveis que tiveram por objetivo caracterizar o perfil antropométrico e glicêmico de uma população constituída por portadores de deficiências mentais regularmente matriculados na unidade da APAE de Catanduva-SP.

Para a caracterização do grupo investigado

foram utilizadas variáveis demográficas obtidas em questionário estruturado sobre idade, sexo, renda familiar e escolaridade dos pais de acordo com a última série cursada com aprovação.

As medidas antropométricas realizadas foram peso, estatura, perímetros da cintura e quadril, além da avaliação da glicemia. A casuística foi composta por 119 indivíduos de ambos os gêneros, com faixa etária de 6 a 44 anos de idade portadores de alterações mentais congênitas de etiologia hereditária ou não.

A coleta de dados foi iniciada após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), conforme protocolo nº 631.448 de 28/04/2014. Os representantes da amostra foram incluídos no estudo após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo seu responsável legal, além do consentimento do responsável pela instituição, em atendimento à resolução 196/98 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo observador durante visita à instituição após agendamento prévio. Para obtenção do peso corporal foi utilizada balança para adultos da marca *Omron HBF-352* (Japão) e a escala foi o quilograma. A balança foi tarada antes e após cada operação. A estatura foi avaliada na posição vertical, com uso de fita métrica da marca *Korona* (Brasil) com precisão de 0,1 centímetros.

O IMC foi calculado através da fórmula peso/estatura². Devido à falta de pontos de corte específicos para deficientes foram adotados os pontos preconizados pela OMS para população normal²⁵.

A amostra foi dividida em três grupos de acordo com a faixa etária. G1: crianças e adolescentes de 7 a 15 anos; G2: de 16 a 30 anos; G3: de 31 a 45. Para G1 o estado nutricional foi avaliado de acordo com o IMC com os seguintes pontos de corte: desnutridas (IMC < 5); eutróficas (≥ 5 IMC < 85) e sobrepeso e obesidade (IMC ≥ 85). E para G2 e G3 os pontos de corte do IMC foram: baixo peso - IMC < 18,5; eutróficos: 18,5 < IMC < 24,9; risco de sobrepeso/sobrepeso: < 25 Kg/m².

A verificação do perímetro da cintura foi realizada de acordo com o procedimento descrito²⁶, com o avaliado em pé, abdômen relaxado, braços descontraídos ao lado do corpo, a fita colocada horizontalmente no ponto médio

entre a borda inferior da última costela e a crista ilíaca. A fita permanece firme sobre a pele, mas sem compressão dos tecidos.

Para aferição da medida do quadril a fita foi colocada horizontalmente em volta do quadril na parte mais saliente dos glúteos.

A RCQ foi obtida pelo quociente entre o PC e o do quadril.

Para a população adulta, após calculada a RCQ, foram adotados os critérios de classificação propostos²⁷ e que associam o risco para desenvolvimento de doenças cardíacas em mulheres e homens, quando os valores da RCQ são superiores a 0,85 cm e 1,0 cm, respectivamente.

Para a medida da circunferência da cintura (PC) foram considerados como limites normais valores < 95 cm para homens e < 80 cm para mulheres. O risco para pelo menos um fator clássico de cardiopatia foi assumido para valores superiores a 104 cm (*odds ratio* 4,6) para homens e de valores superiores a 88 cm (*odds ratio* 2,6) para mulheres.

O índice glicêmico foi obtido com uso de glicometter, de acordo com as instruções do fabricante. Para a classificação do índice glicêmico, foram considerados os valores recomendados pela Sociedade Brasileira de Diabetes com os seguintes pontos de corte: normal: 70 a 99 mg/dl em jejum e 140 mg/dl duas horas após a ingestão de alimentos; intolerância: 100 a 125 mg/dl e diabetes: > 200 mg/dl ou de 126 mg/dl em duas amostras.

Os resultados foram apresentados através das frequências relativas e absolutas das médias das variáveis que descrevem o grupo investigado e dispostos em tabelas elaboradas com utilização do programa *Microsoft Excel*.

RESULTADOS

A casuística foi constituída por 119 pessoas de ambos os sexos com idade variando de 6 a 44 anos. A avaliação do estado nutricional evidenciou sobrepeso/obesidade com frequência maior no gênero masculino e nas faixas etárias superiores a 15 anos de idade. Para a RCQ, os valores foram compatíveis com risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardíacas em 25 mulheres e em 1 homem avaliado. O PC evidenciou valores compatíveis com risco para pelo menos um fator clássico de cardiopatia em 14 mulheres e 9 homens. Os

índices glicêmicos revelaram 45 pessoas com intolerância à insulina, 7 com diabetes e um com hipoglicemia. Os

resultados estão na Tabela 1 e Gráficos 1, 2, 3.

Tabela 1 – Classificação de acordo com o IMC conforme gênero e faixa etária

Parâmetros	Gênero					
	Masculino			Feminino		
	G1 N*/%**	G2 N*/%**	G3 N*/%**	G1 N*/%**	G2 N*/%**	G3 N*/%**
IMC						
Desnutrição	-	3/2.5	-	-	3/2.5	-
Eutrofia	24/20.1	18/15.1	-	16/13.4	5/4.2	-
Sobrepeso/Obesidade	3/2.5	24/20.1	4/3.4	4/3.4	14/11.8	1/0.84

*número de indivíduos da amostra.

**percentual de pacientes da amostra total.

Gráfico 1 – Classificação do risco para cardiopatias de acordo com a RCQ, conforme gênero

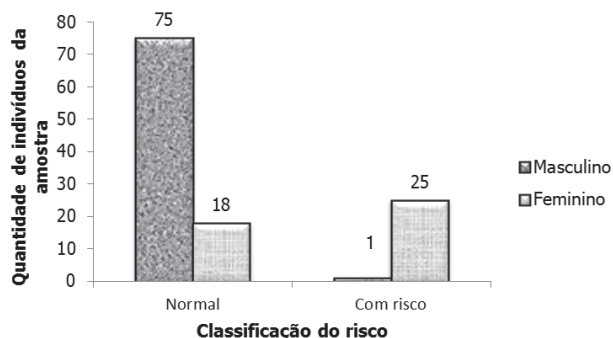


Gráfico 2 – Classificação do risco para cardiopatias de acordo com a Circunferência da Cintura, conforme gênero

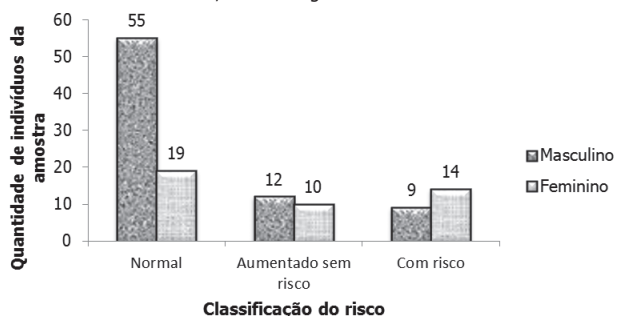
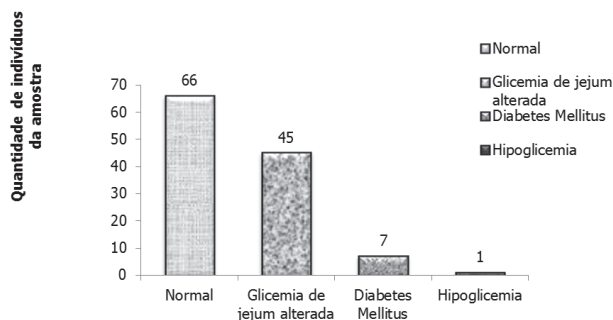


Gráfico 3 – Classificação do perfil glicêmico da amostra avaliada



DISCUSSÃO

No presente estudo buscamos dados sobre as características do estado nutricional e riscos para cardiopatias, além de valores do índice glicêmico em 119 indivíduos com deficiência intelectual institucionalizados na

unidade da APAE da cidade de Catanduva-SP. Os resultados nos permitiram verificar que 51% dos participantes tinham sobrepeso e eram obesos, o risco aumentado para cardiopatia foi observado em 26% dos casos. Além disso, 19,5% da população avaliada apresentaram risco para pelo menos um fator clássico de cardiopatia.

Embora a obesidade seja alta na população em geral, vários estudos relatam que a prevalência de tal condição em portadores de deficiência intelectual é maior do que naqueles da população não portadora dessas características^{28,29}. Os trabalhos realizados por Dixon-Ibarra e Horner-Johnson³⁰ mostraram que a obesidade é cerca de 1,8 vezes maior em deficientes intelectuais quando comparada com a população em geral. O sobrepeso e a obesidade são condições que devem ser prevenidas ou corrigidas em função das graves comorbidades consequentes de sua ocorrência. Entretanto, deve-se considerar as dificuldades inerentes ao controle do aumento de peso em portadores de deficiência intelectual devido a hábitos alimentares inadequados e não realização de atividades físicas.

O presente estudo mostrou que a medida da relação cintura quadril foi superior ao uso do perímetro da cintura na identificação de risco cardiovascular dos indivíduos constituintes da amostra. Dados que concordam com aqueles da literatura que evidenciam ser a RCQ o melhor preditor antropométrico para avaliação de risco cardiovascular³¹.

Os resultados obtidos em estudo populacional com base em pacientes adultos utilizando o IMC, a RCQ e o PC como fatores de risco para cardiopatias também mostraram que a RCQ apresenta uma maior precisão como preditivo para tais patologias³².

Em relação ao índice glicêmico, foi possível

diagnosticar alterações em 52 indivíduos testados, cujos cuidadores relataram não ter conhecimento de tal condição. Todos foram encaminhados para o ambulatório de Endocrinologia do Hospital Emílio Carlos da cidade de Catanduva-SP, para a realização de exames mais específicos. Destes, 25 compareceram às consultas e em 20 casos os exames laboratoriais confirmaram a ocorrência de diabetes, que então foram incluídos em programa de tratamento.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos oferecem informações

quanto às características do estado nutricional e riscos para cardiopatias, além de valores de índice glicêmico de portadores de deficiências que poderão contribuir para a ampliação do conhecimento na área, tornando-se uma nova opção no auxílio a futuros estudos sobre o assunto.

Além de evidenciarem a importância e necessidade da realização de campanhas de triagem em populações especiais para possível diagnóstico e encaminhamento de condições clínicas preditivas de cardiopatias, em especial obesidade, sobrepeso e o índice glicêmico.

REFERÊNCIAS

- Costa, RF. Composição corporal: teoria e prática da avaliação. Barueri: Manole; 2001.
- Queiroga, MR. Teses e medidas para avaliação da aptidão física relacionada à saúde em adultos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
- Rodrigues APS, Silveira EA. Correlação e associação de renda e escolaridade com condições de saúde e nutrição em obesos graves. Ciênc Saúde Coletiva. 2015; 20(1):165-74.
- Hoer CF, Reuter CP, Tornquist L, Nunes HMB, Burgos MS. Prevalência de obesidade e hipertensão arterial em escolares: estudo comparativo entre escolas rurais do município de Santa Cruz do Sul/RS. Rev Epid Controle Infecção. 2014; 4(2):122-6.
- Giuliano R, Carneiro EC. Fatores associados à obesidade em escolares. J Pediatria. 2004; 80(1):17-22.
- Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: expert committee recommendations. Pediatrics. 1998; 102(3):E29.
- Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. Pediatrics. 1998; 101(3 Pt 2):518-25.
- Sokol RJ. The chronic disease of childhood obesity: the sleeping giant has awakened. J Pediatr. 2000 Jun; 136(6):711-3.
- McCarthy, HD, Jarret, KV, Crawley, HF. The development of waist circumference percentiles in bristh children aged 5.0-16.9 y. Eur J Clin Nutr. 2001; 55(10):902-7.
- McCarthy HD, Jarrett KV, Emmett PM, Rogers I. Trends in waist circumferences in young bristh children: a comparative study. Int J Obes (Lond). 2005; 29(2):157-62.
- Feingold M. Proper measurements in physical diagnosis. Am J Dis Child. 1983 Sep; 137(9):828.
- Hall JG, Froster-Iskenius UG, Allanson JE. Handbook of normal physical measurements. New York: Oxford Medical Publications; 1995.
- Araújo JR, Martel F. Regulação da absorção intestinal de glicose. Arq Med. 2009; 23(2):35-43.
- Hashimoto IK, Haddad MCL. Níveis glicêmicos de diabéticos do tipo 2 cadastrados em uma unidade básica de saúde de Londrina-PR. Rev Espaço Saúde. 2009; 10(2):18-26.
- Santos MS. Índice Glicêmico: importância e aplicação clínica. [trabalho de conclusão de curso]. 2011 [Internet] [citado em 12 mar. 2016]. Disponível em: http://bibliodigital.unijui.edu.br:8080/xmliui/bitstream/handle/123456789/528/TCC_15_12.pdf?sequence=1.
- Wajchenberg BL. Tratado de endocrinologia clínica. São Paulo: Roca; 1992.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2013; 36(Supl. 1):S67-74.
- Ta S. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014 Jan; 37 (Suppl 1):S81-90.
- Kaleni P. Dietary cholesterol in relation to plasma cholesterol and coronary heart disease. Am J Clin Nutr. 1987 May; 45(5 Suppl):1176-84.
- Joossens JV, Geboers J. Dietary salt and risks to health. Am J Clin Nutr. 1987 May; 45(5 Suppl):1277-88.
- Ahrens HE. Carbohydrates, plasma triglycerides and coronary heart disease. Nutr Rev. 1986 Feb; 44(2):60-4.
- Brenn, T. The Tromsø heart study: alcoholic beverages and coronary risk factors. The Tromsø heart study: alcoholic beverages and coronary risk factors. J Epidemiol Community Health. 1986 Sep; 40(3):249-56.
- De Frank RS. A longitudinal investigation of the relationship among alcohol consumption, psychosocial factors and blood pressure. Psychosomatic Med. 1987; 49:236-49.
- Peixoto MRG, Benício MHA, Latorre MRDO, Jardim PSBV. Circunferência da cintura e índice de massa corporal como preditores da hipertensão arterial. Arq Bras Card. 2006; 87(4):462-70.
- World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Org Tech Rep. 1995; 854:1-452.
- Callaway CW, Chumlea WC, Bouchar C, Himes JH, Lohman TG, Martin AD, et al. Circumferences. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. Anthropometric standardization reference manual. Champaign Human Kinetics Books; 1991; p. 44-45.
- Cuppari L. Nutrição. Nutrição clínica no adulto. Barueri: Manole; 2002.
- Rimmer JH, Yamaki K, Lowry BM, Wang E, Vogel LC. Obesity and obesity-related secondary conditions in adolescents with intellectual/developmental disabilities. J Intellect Dis Res. 2010; 54(9):787-94.
- Woodmansee C, Hahne A, Imms C, Shields N. Comparing participation in physical recreation activities between children with disability and children with typical development: A secondary analysis of matched data. Rev Dev Disabil. 2016; 49-50: 268-76.
- Dixon-Ibarra A, Horner-Johnson W. Disability Status as an antecedent to chronic conditions: national health interview survey, 2006-2012. Prev Chronic Dis. 2014; 11:130251
- Picon PX, Bauerman LC, Gerchman F, Azevedo MJ, Silveiro SP, Gross JL et al. Medida da cintura e razão cintura/quadril e identificação de situações de risco cardiovascular: estudo multicêntrico em pacientes com diabetes melito tipo 2. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2007 [citado em 20 mar. 2017]; 51(3):443-9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302007000300013&lng=en
- Haun DR, Pitanga FJG, Lessa I. Razão cintura/estatura comparado a outros indicadores antropométricos de obesidade como preditor de risco coronariano elevado. Rev Assoc Med Bras. 2009; 55(6):705-11.

A IMPORTÂNCIA DAS ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS E MICROBIOLÓGICAS NECESSÁRIAS PARA ASSEGURAR A QUALIDADE EM BANCO DE LEITE HUMANO

THE IMPORTANCE OF PHYSICOCHEMICAL AND MICROBIOLOGICAL ANALYSIS NEEDED TO ASSESS THE QUALITY IN HUMAN MILK BANK

Beatriz da Silva Barbosa Lima*, Monize Gueroni Fuzita*, Andréia de Haro Moreno**

RESUMO

O leite humano consiste na melhor opção de alimentação do recém-nascido, contendo todos os nutrientes necessários ao seu desenvolvimento. Em casos de bebês prematuros ou de mães que não produzem leite em quantidade suficiente recorre-se aos Bancos de Leite Humano. O leite humano doado deve passar por rigoroso controle, a fim de garantir a qualidade preconizada pelo Ministério da Saúde. Os parâmetros de qualidade físico-química e microbiológica envolvem, respectivamente, a determinação da acidez Dornic e do creatócrito e a pesquisa de coliformes, indicadores de falta de qualidade sanitária. Assim, o objetivo do presente trabalho foi determinar o percentual de amostras de leite humano reprovadas em um Banco de Leite e salientar a importância da correta orientação às doadoras durante a coleta, armazenamento e transporte da amostra. Os dados foram obtidos no Laboratório de Análises do Hospital Padre Albino, após aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP-FIPA. Ao todo foram coletados dados referentes a 814 amostras de leite humano. Os resultados mostraram que das 814 amostras, 72 (8,84%) apresentaram acidez Dornic superior ao preconizado e 117 (14,37%) amostras com crescimento positivo para coliformes. Quanto ao creatócrito, todas as amostras foram aprovadas. Os resultados mostram que, embora o leite humano doado tenha sido submetido à pasteurização, ele ainda pode apresentar contaminantes microbiológicos e alterações físico-químicas, dependendo do grau inicial de contaminação. Essas informações são de extrema importância para a devida orientação das condições higiênico-sanitárias por parte das doadoras, uma vez que um procedimento realizado de maneira inadequada acaba comprometendo a qualidade do leite fornecido.

Palavras-chave: Bancos de leite. Leite humano. Controle de qualidade.

ABSTRACT

Human milk is the best newborn food option, containing all the nutrients necessary for its development. In cases of premature babies or mothers who do not produce enough milk, people apply to the Human Milk Banks. Donated human milk must undergo strict control in order to ensure the quality recommended by the Health Ministry. The physico-chemical and microbiological quality parameters involve, respectively, the determination of Dornic acidity and creatocrit, as well as the research of coliforms, indicators of sanitary quality lack. Thus, the aim of this study was to determine the percentage of human milk samples reprovved in a Milk Bank, as well as to stress the importance of proper orientation to the donors during collection, storage and transport of the sample. Data were obtained from Padre Albino Hospital Analysis Laboratory, after research project approval by CEP-FIPA. We totally collected data from 814 human milk samples. The results showed that 72 (8.84%) of the 814 samples presented Dornic acidity higher than counseled and 117 (14.37%) samples were positive for coliform growth. As for creatocrit, all samples were approved. The results show that, although the donated human milk had been processed through pasteurization, it may still present microbiological contaminants, as well as physicochemical changes, depending on the initial contamination degree. This information is extremely important for a proper guidance of hygienic-sanitary conditions by the donor, once an improperly accomplished procedure finally compromises the quality of the supplied milk.

Keywords: Milk banks. Human milk. Quality control.

* Graduandas do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA).

** Farmacêutica, mestre e doutora em Ciências Farmacêuticas, área de Análise e Controle de Medicamentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas (UNESP), Araraquara-SP. Docente dos cursos de Biomedicina, Enfermagem e Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: ahmoreno@bol.com.br



INTRODUÇÃO

O leite humano é definido como o fluido biológico, destinado à alimentação do lactente, composto por todos os nutrientes necessários ao seu desenvolvimento e que contém agentes protetores de infecções¹. A composição química do leite humano corresponde perfeitamente às necessidades nutricionais e atende às peculiaridades fisiológicas do recém-nascido², podendo variar entre mulheres individuais e grupos étnicos, além da variação entre amostras obtidas em um mesmo período de lactação³.

Dentre os macronutrientes, a gordura é o mais variável (39 g/L) e a lactose o mais estável (72 g/L). O teor de proteínas totais consiste em cerca de 1,15 g/100 mL, calculado a partir do nitrogênio total (fator 6,25), o que equivale a menos que 1/3 da proteína encontrada em leite bovino¹. Esse baixo teor proteico é relevante, considerando-se a imaturidade do organismo do recém-nascido, pois a elevada quantidade de proteína encontrada no leite bovino pode levar a distúrbios metabólicos, principalmente hepático e renal no recém-nascido. Qualitativamente, também as proteínas diferem muito, visto que no leite bovino predominam as caseínas e no leite humano as proteínas do soro, como a lactoalbumina⁴.

Já dentre os micronutrientes, o conteúdo de vitaminas varia de acordo com a dieta da mãe, mas estão presentes as vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), as vitaminas do Complexo B (ácido fólico, niacina, piridoxina, riboflavina, tiamina) e a vitamina C (ácido ascórbico). Além disso, sais minerais importantes, como o cálcio, o ferro e o fósforo também estão presentes em quantidades adequadas para o lactente⁵.

Devido ao excelente conteúdo nutricional, o leite constitui um verdadeiro meio de cultura que permite a multiplicação de várias espécies de micro-organismos⁶. No leite humano comumente são encontradas bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Serratia*. Na quase totalidade das vezes, o mesmo micro-organismo é isolado no leite humano e na pele da mama e mamilo da mãe⁷.

A microbiota materna contém ainda as chamadas bactérias bífidas, com destaque para o *Bifidobacterium bifidus* que, em presença do leite humano, resulta em um carboidrato nitrogenado chamado "fator bífidus", o

qual em meio rico em lactose, produz ácido láctico, ácido acético e traços de ácido fórmico e ácido succínico, ocorrendo diminuição do pH intestinal, tornando assim o meio desfavorável ao crescimento de enterobactérias patogênicas⁸.

Apesar de ser a amamentação imprescindível para a saúde do recém-nascido, os prematuros não dispõem de forças para sugar o leite materno e têm que ser alimentados por outros métodos. Há ainda o fato de que algumas mães, por algum problema fisiológico ou emocional, não conseguem produzir leite³. Por outro lado, pode causar alergia aos recém-nascidos o leite oriundo de animais⁵. Por estes e outros motivos, muitos lactentes são alimentados com leite obtido em Bancos de Leite Humano (BLH), produto de doações voluntárias de mulheres que têm produção excedente.

A qualidade microbiológica do Leite Humano Ordenhado (LHO) distribuído por esses bancos é um assunto de interesse para a saúde pública, pois as crianças que consumirão este produto têm baixa resistência a infecções neonatais⁹⁻¹². Portanto, é importante que o leite doado esteja desprovido de contaminantes microbiológicos¹³, uma vez que o consumo de leite humano contaminado pode ser a causa de doenças neonatais¹⁴. Assim, como o leite humano pode ser um veículo de micro-organismos patogênicos, sua qualidade microbiológica é fundamental para garantir ao lactente um alimento seguro¹⁵.

A Rede Brasileira de Banco de Leite Humano é considerada a maior e mais complexa do mundo pela Organização Mundial de Saúde (OMS). O BLH é responsável pela promoção do aleitamento materno e execução das atividades de coleta, processamento e controle de qualidade do leite produzido nos primeiros dias após o parto (o colostro), leite de transição e leite humano maduro, para posterior distribuição sob prescrição do médico ou nutricionista¹⁶. De acordo com a RDC 171/2006 que regulamenta o funcionamento dos Bancos de Leite no Brasil, a doadora, além de apresentar excesso de leite, deve ser saudável, não usar medicamentos que impeçam a doação e se dispor a ordenhar e a doar o excedente¹⁷.

A dificuldade mais comum encontrada nos BLHs é o controle bacteriológico do leite doado. Sendo assim, o Leite Humano Ordenhado Pasteurizado (LHOP) deve ser submetido à análise microbiológica. O controle de

qualidade microbiológico do leite humano ordenado praticado pela Rede BLH-BR segue a lógica preconizada para alimentos, que institui a utilização de micro-organismos indicadores de qualidade sanitária¹⁸. Nesse contexto, o grupo coliforme tem ocupado lugar de destaque, por ser de cultivo simples, economicamente viável e seguro, minimizando a possibilidade de resultados falso-negativos.

A pasteurização é um processo térmico que tem o objetivo de inativar 100% dos micro-organismos patogênicos e 90% de sua microbiota saprófita, por meio de um binômio tempo-temperatura de 62,5 °C por 30 minutos, mas também é capaz de reduzir o número de micro-organismos deteriorantes. Ela representa uma alternativa eficaz, muito conhecida e praticada no campo de Tecnologia de Alimentos. Uma vez observado o binômio temperatura de inativação e tempo de exposição capaz de inativar esse micro-organismo, pode-se assegurar que os demais patógenos também estarão termicamente inativados¹⁹. Porém, uma pasteurização inadequada não é somente um perigo presumível às propriedades benéficas do LHO, mas pode também aumentar a susceptibilidade para subseqüentes contaminações^{19,20}.

A literatura científica traz inúmeros trabalhos realizados em BLHs verificando seus quesitos de qualidade, sendo que a maioria indica não conformidade²¹⁻²⁹ devido principalmente à falta de cuidados (higiene) das doadoras (mães) no momento da coleta e ao armazenamento (refrigeração) e tempo decorrido até submeterem as amostras aos laboratórios de análise microbiológica.

Desta forma, análises físico-químicas e microbiológicas são fundamentais para assegurar a qualidade sanitária de amostras de leite humano. Para tanto, torna-se necessário apresentar as principais análises físicas, químicas e microbiológicas realizadas para garantir a qualidade do leite humano, principalmente no quesito microbiológico, ressaltando a prevalência de micro-organismos indicadores e potencialmente patogênicos que possam revelar as condições higiênico-sanitárias das amostras, mostrando que o controle de qualidade é essencial para que o leite seja fornecido sem contaminação para os recém-nascidos prematuros.

OBJETIVOS

Tendo em vista que a prevalência de micro-organismos indicadores e potencialmente patogênicos pode indicar condições higiênico-sanitárias das amostras de leite humano, o objetivo do presente trabalho é determinar o percentual de amostras de leite humano consideradas reprovadas pelo Banco de Leite e salientar a importância da realização das principais análises físicas, químicas e microbiológicas no controle de qualidade do leite humano, além de discutir a importância da qualidade da antisepsia realizada pelas doadoras durante a coleta, armazenamento (com ou sem refrigeração), transporte e tempo decorrido desde a coleta até a análise da amostra, direcionando a necessidade de orientação das doadoras para a realização do procedimento de forma correta.

MATERIAL E MÉTODO

Foram coletados no Laboratório de Análises Microbiológicas do Hospital Padre Albino (HPA) os dados referentes ao percentual de amostras (leite doado) que são rejeitadas pelo Banco de Leite devido à contaminação microbiológica ou desvio de qualidade físico-químico, no período de maio de 2014 a maio de 2016. Foram considerados critérios de exclusão todos os resultados de análises físico-químicas e microbiológicas obtidos de amostras de leite humano, realizadas fora do período de maio de 2014 a maio de 2016.

As análises realizadas no laboratório seguem o preconizado pela RDC 171/2006¹⁷ e incluem a determinação da acidez titulável (Dornic), do valor do crematócrito e da pesquisa de coliformes. Ao todo foram coletados os resultados de análise de 814 amostras de leite humano realizadas no período considerado. O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdades Integradas Padre Albino (CEP-FIPA), aprovado sob o número de protocolo 1.644.899/2016.

RESULTADOS

Das 814 amostras de leite humano analisadas, foram encontradas 72 amostras (8,84%) reprovadas quanto à acidez Dornic e 117 amostras (14,37%) reprovadas quanto à presença de bactérias do grupo

coliforme, considerados micro-organismos indicadores e/ou potencialmente patogênicos (Tabela 1). Já quanto à determinação do crematócrito, todas as amostras mostraram-se adequadas segundo as especificações adotadas¹⁷.

Tabela 1 – Resultados obtidos nas análises físico-químicas e microbiológicas das amostras de leite humano consideradas reprovadas pelo Banco de Leite

Descrição	Positivas		Especificação
	Número	%	
Crematócrito	0	0	= 250 kcal/L
Acidez Dornic	72	8,84	= 8 °D
Coliformes	117	14,37	Ausente

Todas as amostras com resultados insatisfatórios em qualquer das análises físico-químicas e microbiológicas são consideradas impróprias para consumo e rejeitadas, segundo o Laboratório de Análises Microbiológicas e o Banco de Leite do HPA.

DISCUSSÃO

De acordo com os critérios adotados pela RDC 171/2006¹⁷ para assegurar a qualidade do leite humano, devem ser realizadas, no mínimo, as determinações de acidez titulável (Dornic), crematócrito e pesquisa de coliformes. Embora possam representar poucos parâmetros, são considerados suficientes para indicar uma amostra em não conformidade com os requisitos de qualidade.

A acidez Dornic, também chamada de acidez titulável, é realizada para verificar se o leite humano se apresenta praticamente livre de ácido láctico, uma vez que esse ácido é produzido quando bactérias fermentam a lactose do leite e sua acidez total pode ser considerada original, com valores oscilando entre 1,0 e 4,0° Dornic. À medida que a microbiota encontra condições favoráveis ao crescimento, ocorre a produção de ácido láctico e a consequente elevação da acidez. Se esta for maior ou igual a 8,0° Dornic, o produto é considerado desqualificado para consumo^{17,30-32}.

A titulação em graus Dornic consiste em neutralizar a acidez com solução de NaOH 0,1 N ou solução Dornic, usando como indicador a solução alcoólica de fenolftaleína a 1%, até a obtenção da cor rosa clara persistente³⁰. Para o leite humano foi estabelecida uma quantidade de 1 mL da amostra onde cada 0,01 mL de NaOH gasto na reação

equivale a 1 grau Dornic (°D) neutralizado³¹.

O crematócrito é utilizado para a determinação do valor calórico do leite, sendo realizado colocando-se amostras de leite humano no interior de capilares e esses são centrifugados por 15 minutos. Após a centrifugação ocorre a separação do creme e soro do leite. O creme ocupa a parte posterior do capilar e corresponde à fração de coloração mais densa. O soro, de aspecto menos denso, fica abaixo do creme. Com o auxílio de uma régua milimetrada, mede-se o comprimento da coluna de creme (mm) e da coluna total de produto (coluna de creme + coluna de soro, expressos em milímetros). De posse destes valores empregam-se fórmulas matemáticas para se determinar o conteúdo energético^{17,30-32}.

Já os coliformes fecais, por se tratarem de um subgrupo, cuja detecção é sequencial e dependente dos resultados positivos para coliformes totais, indicam com maior grau de certeza a possível presença de patógenos entéricos. Dentre os micro-organismos isolados, a partir dos testes de coliformes fecais, a *E. coli* é encontrada com maior frequência, transformando-se, assim, no indicador clássico para a possível presença de patógenos entéricos em alimentos, em particular, no leite humano ordenhado²²⁻²⁹.

De acordo com o Laboratório de Análises Microbiológicas do HPA, a partir do procedimento clássico para detecção de coliformes totais^{33,34}, foi desenvolvida e validada uma metodologia alternativa que consiste na inoculação de quatro alíquotas de 1 mL cada de leite humano ordenhado pasteurizado, pipetadas de forma independente e inseridas em tubos contendo 10 mL de caldo bile verde brilhante, a 50 g/L (5% p/v), com tubos de Durham invertidos em seu interior. Após a inoculação e incubação a 36 ± 1° C, a presença de gás no interior do tubo de Durham caracteriza resultado positivo. Posteriormente, é realizada a semeadura em placa de ágar sangue para confirmação de coliformes totais e fecais.

A literatura descreve inúmeros trabalhos realizados para verificação da qualidade em leite humano cru, onde são pesquisados outros micro-organismos além dos coliformes²¹⁻²⁹. A presença de contaminantes em níveis elevados no leite cru acarreta a redução do valor biológico pela utilização de nutrientes do leite pela microbiota contaminante e a diminuição dos fatores de defesa²¹.

Estas situações determinam, na maioria das vezes, a classificação do produto como impróprio para o consumo, tendo em vista a vulnerabilidade da clientela receptora. Além disso, o processo de pasteurização será tanto menos eficiente quanto maior for a carga microbiana do produto.

Dentre as bactérias pesquisadas no leite cru destacam-se os *Staphylococcus aureus*, encontrados na orofaringe dos seres humanos com prevalência de 35 a 40% e na boca e saliva de 10 a 35%. Sua presença, porém, no leite humano pode ser interpretada como contaminação secundária a partir da pele e fossas nasais, ou por condições higiênicas ou sanitárias insatisfatórias dos utensílios empregados. A maior preocupação quanto à sua presença incide sobre a ocorrência de cepas produtoras de toxinas resistentes à pasteurização²¹.

Pereira et al.²² relataram a presença de *Staphylococcus* em todas as amostras de leite materno procedentes de 19 mulheres com sintomas de mastite. Das 19 cepas, oito sintetizavam quantidades detectáveis de enterotoxinas, sendo que algumas, além desta capacidade, mostraram-se produtoras da toxina da síndrome do choque tóxico. Em relação ao leite cru, Carroll et al.²³ observaram *S. aureus* em 13 (6,2%) amostras das 207 de LHO pesquisados. Outros autores encontraram *Staphylococcus coagulase* positiva nas amostras estudadas: 28,1%²⁴, 29%²⁵, 51,7%²⁶ e ainda de 7.570 amostras, observaram crescimento bacteriano em 230, sendo 40% destas, *S. aureus*²⁶.

Já em outro trabalho desenvolvido por Wyatt e Mata²⁷, em 51 amostras de colostro, foram detectadas enterobactérias em 18% das amostras, refletindo o baixo nível de higiene pessoal e de condições sanitárias na população, no vilarejo de Santa Maria Cauquí, Guatemala. Outros autores encontraram *E. coli* em 8,5% de 59 amostras de leite materno, 22 em 2% de 44 amostras²⁸, indicando uma contaminação fecal do leite, e de enterobactérias em 15 (7%)²⁹. Os trabalhos revelaram a presença de enterobactérias em 25,3% das amostras de LHO cru analisadas e ainda em 6,2% do leite após pasteurização. Apresentaram, portanto, qualidade higiênica inferior aos estudos citados.

Entre as enterobactérias, destaca-se a importância da determinação do grupo coliforme no controle da qualidade microbiológica de BLH, pois sua presença pode

indicar contaminação, mesmo que indireta, de origem fecal, sem implicar necessariamente a identificação de *E. coli*¹⁰. Pesquisas têm mostrado que a contaminação por coliformes pode ser proveniente do ambiente, como estudo feito em 472 amostras, que revelaram 38,4% deste grupo de bactérias²², ou de 5.710 amostras de leite humano nas quais foram detectados coliformes em 1139 (19,9%)²⁷ e em 837 amostras, 71 (8,48%) estavam contaminadas com coliformes, porém apenas três por *E. coli*²⁸. No presente estudo, os coliformes estiveram presentes em 21,1% das amostras de leite cru e em 5,6% das pasteurizadas, mostrando que a eficiência da pasteurização pode ser comprometida por uma carga microbiana inicial elevada.

A presença de bolores e leveduras em alimentos pode indicar contaminação advinda do meio ambiente ou resultado de manipulação em condições higiênico-sanitárias insatisfatórias. Almeida et al.²¹ encontraram uma prevalência de fungos e leveduras em 69,4% das amostras obtidas após emprego de método usual (água e sabão) de higiene da glândula mamária. Já outros pesquisadores observaram 230 (6,5%) amostras com bolores e leveduras de 7.570 analisadas²⁶. Os presentes resultados, de 22% para leite cru, mostraram-se inferiores aos de outros autores²¹, porém, preocupantes para leite pasteurizado (25,7%), denotando possível contaminação ambiental pós-processamento ou ineficácia da pasteurização. A presença de leveduras patogênicas em LHO pasteurizado sugere que este poderia ser uma fonte de infecção para recém-nascidos durante o aleitamento. O controle de qualidade com o uso da contagem de leveduras em LHO pode ser um bom indicador de problemas na higiene, estocagem ou transporte¹².

Os resultados encontrados nas amostras analisadas pelo laboratório do HPA mostram que, embora o leite humano doado tenha sido submetido a processo de pasteurização, o qual é capaz de inativar 100% dos microorganismos patogênicos e 99,9% da microbiota saprófita¹⁸, ele ainda pode apresentar contaminantes microbiológicos e alterações físico-químicas, como a acidez titulável, dependendo do grau inicial de contaminação no momento da ordenha, armazenamento ou transporte.

Quanto maior a carga microbiana da amostra, mais rápida será a saturação dos fatores de defesa (conhecidos como barreiras bioquímicas) oferecidos

pelo leite materno e, por conseguinte, mais acentuado o crescimento bacteriano¹⁸. Estudos revelam que quando a carga bacteriana inicial é inferior a $1,0 \times 10^3$ UFC/mL, as barreiras bioquímicas se mostram muito mais eficazes para impedir o crescimento, demandando tempo superior a 72 horas para que a contagem total atinja o seu nível máximo, mantido o produto a 37°C ^{14,19,24}. Por outro lado, quando a contagem é superior a esse limite, o tempo para atingir a população máxima é sempre inferior a 24 horas, variando de forma inversamente proporcional à magnitude da população: maior a contagem, menor o tempo¹⁸. Em resumo, quanto menor o número de bactérias presentes no leite humano ordenhado, maior o seu valor biológico e menor o risco de ocorrência de não-conformidades.

A Fiocruz disponibiliza um manual com as normas e procedimentos higiênico-sanitários para ordenha do leite humano¹⁸. Uma ordenha conduzida com rigor higiênico-sanitário é capaz de produzir um leite humano ordenhado com contagem total inferior a $1,0 \times 10^2$ UFC/mL. Para tanto, os utensílios que entrarão em contato direto com o leite devem ser previamente esterilizados; a utilização de gorro e máscara é imprescindível e deve-se desprezar os primeiros jatos de leite obtidos no momento da ordenha. Utensílios sanitizados de forma indevida, como as bombas tira-leite de diferentes espécies e frascos não esterilizados podem contribuir com até $3,5 \times 10^7$ UFC/mL na contagem total. A eliminação dos primeiros mililitros (2 a 5 mL) no momento da ordenha contribui para a redução de até 90% da população inicial de bactérias, uma vez que as regiões mais periféricas dos dutos mamilares são colonizadas por micro-organismos, de modo geral saprófitas, que, por estarem ecologicamente adaptados, crescem com rapidez em decorrência da permanência de resíduos de leite na região, entre o intervalo das ordenhas. Assim, por ação física de arraste, os primeiros mililitros ejetados trazem consigo a quase totalidade dessas bactérias^{20,26}.

Dentre as recomendações para garantir uma

ordenha livre de contaminantes, é desaconselhável a utilização de acessórios (anéis, relógios, pulseiras, etc.) e de produtos que possam exalar odor (perfumes, cremes, etc.). As mãos devem ser devidamente lavadas com água e sabão, incluindo a escovação das unhas, e secar com toalha limpa. No caso de novas coletas para completar o volume de leite no frasco, empregar um copo de vidro previamente submerso em água fervente por 15 minutos e resfriado. O leite recém-coletado deverá ser colocado sobre aquele que se encontra no congelador (prazo máximo de 15 dias) ou na geladeira (prazo máximo de 24 horas)^{18,20,26}.

Além disso, os cuidados com higiene corporal devem ser rigorosamente seguidos pela doadora, como tomar banhos e trocar o sutiã diariamente^{18,27}. Todas essas informações são de extrema importância para a devida orientação das condições higiênico-sanitárias por parte das doadoras, uma vez que um procedimento realizado de maneira inadequada acaba comprometendo a qualidade do leite fornecido.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos, o leite humano necessita de rigoroso controle de qualidade físico-químico e microbiológico, mesmo após passar por pasteurização, pois uma carga microbiana inicial elevada pode permanecer após a realização do processo. Esses dados mostram a necessidade de orientação higiênico-sanitária às doadoras de leite humano, pois procedimentos como coleta, transporte e armazenamento do leite realizados de maneira inadequada acabam comprometendo a qualidade do leite fornecido.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Laboratório de Análises Microbiológicas do HPA pela disponibilização dos resultados de análises realizadas.

REFERÊNCIAS

1. Akre J. Alimentação infantil: bases fisiológicas. Panamá: Instituto de Nutrition de Centro America y Panamá; 1990.
2. Rodrigues MAM, Abdallah VOS, Oliveira AMM, Pantano EC. Determinação da resistência do leite humano ao alizarol. *Higiene Alimentar*. 2004; 18(127):78-81.
3. Galhardo ALSM, Araújo VMC, Borgo LA. Acidez Dornic como parâmetro de qualidade em bancos de leite humano. *Higiene Alimentar*. 2002; 16(100):16-27.
4. Mahan LK, Escott-Stump S. Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia. 10ª ed. São Paulo: Roca; 2002.
5. Euclydes MP. Nutrição do lactente: base científica para uma alimentação adequada. Viçosa, MG: UFV; 2000.
6. Costa AC, Souza CP, Santos Filho L. Caracterização microbiológica do leite humano processado em banco de leite de João Pessoa, PB. *Rev Bras Anal Clin*. 2004; 36(4):225-9.

7. Serafini AB, André MCDPB, Rodrigues MAV, Kipnis A, Carvalho CO, Campos MRH, et al. Qualidade microbiológica de leite humano obtido em banco de leite. *Rev Saúde Pública*. 2003; 37(6):775-9.
8. Rego JD. Aleitamento materno. São Paulo: Atheneu; 2002.
9. Castro MRCC. Avaliação da qualidade microbiológica de leite humano cru recebido em Banco de Leite Humano [dissertação]. Piracicaba (SP): Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz; 2006.
10. Sousa CL, Never ECA, Lourenço LHF, Lucena MR, Lins RT. Diagnóstico das condições higiênicas e microbiológicas do banco de leite humano do hospital Santa Casa de Misericórdia, na cidade de Belém, estado do Pará. *Alim Nutr*. 2007; 18(2):133-40.
11. Sousa PPR, Silva JA. Monitoramento da qualidade do leite humano ordenhado e distribuído em banco de leite de referência. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2010; 69(1):7-14.
12. Nobre GC, Coelho RC, Silva NM, Diniz YB, Guerra RC. Análise microbiológica do leite humano cru do banco de leite de um hospital de Araguaína-TO. *Rev Cient ITPAC*. 2015; 8(2):12-5.
13. Lamka KG, Le Chevallier MW, Seidler RJ. Bacterial contamination of drinking water supplies in a modern rural neighborhood. *Appl Environ Microbiol*. 1980; 39:734-8.
14. Almeida JAG, Novak FR, Almeida CHG, Serva VB. Avaliação da flora microbiana do leite humano ordenhado no IMIP. *Rev IMIP*. 1998; 3:13-6.
15. Bortolozzo EAFQ, Pietroski G, Baggio R, Candido LMB. Padrão microbiológico e sanitário do leite humano processado em bando de leite. *Higiene Alimentar*. 2004; 18(122):85-8.
16. Organização Mundial da Saúde. Enterobacter sakazakii y otros microorganismos en los preparados en polvo para lactentes. Roma; 2004. http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/es_sp.pdf
17. Brasil. RDC nº. 171, de 04 de setembro de 2006. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o funcionamento de Bancos de Leite Humano. Brasília: Anvisa; 2006.
18. FIOCRUZ. Rede Brasileira de Bancos de Leite. Banco de Leite Humano do Hospital Dom Orione. [Internet]. 2010 [citado em 15 fev. 2017]. Disponível em: <https://rblh.fiocruz.br/pt-br/banco-de-leite-humano-do-hospital-dom-orione>
19. Boor KJ, Brown DP, Murphy SC, Kozłowski SM, Bandler DK. Microbiological and chemical quality of raw milk in New York State. *J Dairy Sci*. 1998; 81:1743-8.
20. Almeida JA, Guimarães V, Novak FR. Normas técnicas para Bancos de Leite Humano. Seleção e Classificação. Rio de Janeiro, RJ: Fiocruz/IFF_BLH; 2005.
21. Almeida JAG, Novak FR, Silva IS. Estudo da ocorrência de *Staphylococcus aureus* em amostras de leite humano ordenhado. I Congresso Brasileiro de Bancos de Leite Humano; 1998 Jul 8-12; Brasília, 1998.
22. Pereira ML, Santos EJ, Sellos I, Bergdoll M. Staphylococci in breast milk from women without mastites. *Rev Microbiol*. 1995; 26:117-20.
23. Carroll L, Davies DP, Osman M, McNeish A. Bacteriological criteria for feeding raw breast-milk to babies on neonatal units. *Lancet*. 1979; 2:732-3.
24. Nikodemuz I. Microflora in human milk sample. *Nahrung*. 1986; 30:901-6.
25. Grabow WOK. Evaluation of standard and modified M-Fc, Mac Conkey and Teepol media for membrane filtration counting of fecal coliforms in water. *Appl Environ Microbiol*. 1981; 42:192-9.
26. Colaço W, Serva VB, Lira CS. Perfil microbiológico do leite humano ordenhado, distribuído no banco de leite humano do IMIP, no período de julho/95 a dezembro/ 99. XII Encontro Nacional de Analista de Alimentos; 2001 Nov 04-08, Maceió; 2001.
27. Wyatt RG, Mata LJ. Bacteria in colostrum and milk of Guatemalan Indian Women *J Pediatr*. 1969; 91:102-7.
28. Novak FR, Almeida JAG, Asensi MD, Moraes BA, Rodrigues DP. Resistência antimicrobiana de coliformes isolados de leite humano ordenhado. *Cad Saúde Pública*. 2001; 17:317-21.
29. Vanderzant C, Splittstoesser DF. Compendium of methods for the microbiological examination of foods. 3rd ed. Washington (DC): American Public Health Association; 1992.
30. Ministério da Agricultura (BR). Secretaria da Defesa Agropecuária. Laboratório Nacional de Referência Animal-LANARA. Métodos analíticos para controle de produtos de origem animal e seus ingredientes. Brasília: Diário Oficial da União; 1981.
31. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria n. 322, de 26 de maio de 1988. Aprova as normas gerais para regular a instalação e funcionamento de bancos de leite humano. Brasília: Diário Oficial da União; 1988.
32. Wang CD, Chu PS, Mellen BG, Shenai JP. Creamatocrit and the nutrient composition of human milk. *J Perinatol*. 1999; 19:343-6.
33. Townsend DE, Irving RL, Naqui A. Comparison of the SimPlate coliform and *Escherichia coli* test with Petrifilm, three-tube MPN, and VRBA + MUG methods for enumerating coliforms and *E. coli* in food. *J Food Prot*. 1998; 61:444-9.
34. Jordano R, Lopez C, Rodriguez V, Cordoba G, Medina LM, Barrios J. Comparison of Petrifilm method to conventional methods for enumerating aerobic bacteria, coliforms, *Escherichia coli* and yeasts and molds in foods. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 1995; 42:255-9.

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DO ÓLEO FÚSEL CONTRA INFLAMAÇÃO AGUDA NA PATA DE RATOS INDUZIDA ATRAVÉS DA INJEÇÃO DE AEROSIL

EVALUATION OF FÚSEL OIL ANTI-INFLAMMATORY EFFECT AGAINST AEROSIL INJECTION INDUCED RATS PAW ACUTE FLOGOSIS

Andressa Ferraz Brunhara*, Fabíola Silva Garcia Praça**, Wanessa Silva Garcia Medina***, Daniel Henrique Gonçalves****

RESUMO

Óleo fúsel é um subproduto gerado através do processo de destilação do álcool etílico e está composto por uma série de álcoois, principalmente álcoois alifáticos C3, C4 e C5. Apresenta-se como um líquido relativamente viscoso de cor escura amarelada e com forte odor. Em função disso, seu uso direto como solvente orgânico tem sido limitado. Há, também, relatos na literatura do uso de óleo fúsel na redução de ésteres por processo químico. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito anti-inflamatório do óleo fúsel na supressão de edema na pata de ratos induzido por injeção de aerosil. Animais roedores, machos e da espécie Wistar foram divididos em 3 grupos de estudos contendo 4 animais em cada grupo. Exatos 0,1 mililitros da suspensão de Aerosil (2,5%) em água purificada foi injetada na pata direita traseira dos animais pertencentes aos grupos I e II. Imediatamente após a injeção de aerosil, os animais do grupo I não receberam nenhum tratamento e foram identificados como controle positivo de inflamação, os animais do grupo II receberam a aplicação tópica do óleo fúsel na mesma pata onde foi injetada a suspensão de aerosil, enquanto que os animais do grupo III não receberam injeção de aerosil nem tratamento e foram identificados como grupo de animais saudáveis. Medidas da espessura da pata de ratos foram realizadas usando equipamento micrometer antes da injeção de aerosil e 2, 4 e 12 horas após o tratamento. O edema e a taxa de inibição do edema (%) foram comparados estatisticamente ($p < 0.05$). O edema da pata de ratos que receberam tratamento com óleo fúsel foi menor em todos os tempos de estudo quando comparados com controle positivo de inflamação e diferenças significativas foram observadas. As porcentagens de inibição do edema nos tempos 2, 4 e 12 horas após aplicação tópica do óleo fúsel foi de 90,5, 47,8 e 54,8%, respectivamente, sugerindo que o edema foi controlado até 12 horas de estudo. Os resultados farmacodinâmicos obtidos mostraram o potencial do óleo fúsel em suprimir a evolução do edema na pata de ratos gerados por processo de inflamação aguda através da injeção de aerosil. Em conclusão, a aplicação tópica do óleo fúsel exibiu um rápido efeito na inibição do edema e esta ação foi prolongada até 12 horas com alta eficácia, conforme foi evidenciado nos estudos comparativos *in vivo*. Entretanto, efeitos toxicológicos do óleo fúsel deverão ser avaliados.

Palavras-chave: Óleo fúsel. Tratamento farmacológico. Anti-inflamatório. Edema. Ratos Wistar.

ABSTRACT

Fúsel oil is a by-product generated through the ethyl alcohol distillation process and it is composed of a series of alcohols, primarily C3, C4 and C5 aliphatic alcohols. It comes as a relatively viscous liquid with a dark-yellowish color and a very unpleasant odor. This way, its direct use as organic solvent has been very limited. There are also literature reports of fúsel oil use in the esters reduction by chemical process. The goal of this study was the evaluation of fúsel oil anti-inflammatory effect on suppression of Aerosil injection induced rat paw edema. Male Wistar rats were divided into 3 study groups, each one with 4 animals, with each group receiving different topical treatment. Exact 0.1 mL of Aerosil suspension (2.5%) in purified water was injected in the right hind paw of animals belonging to I and II groups. Right after Aerosil injection, the rats of the first groups received no treatment and were identified as inflammation positive control, while the second group animals received the topical application of fúsel oil in the same paw where the aerosil suspension was injected, being called treated animals. Finally, the group III animals received no aerosil injection neither treatment and were identified as healthy animals group. Rats paw thickness measurements were performed using a micrometer tool, before and 2, 4 and 12 hours after treatment. Edema and edema inhibition rate (%) after different treatments were statistically compared ($p < 0.05$). The paw edema of rats receiving the fúsel oil treatment was minor in all studied times when compared with positive inflammation controls and significant differences were observed. Edema inhibitions percentages were 90.5, 47.8 and 54.8%, respectively, at times 2, 4 and 12 hours after fúsel oil topical application, suggesting that edema was controlled up to 12 hours of study. The pharmacodynamic results obtained showed the potential of fúsel oil to suppress the evolution of paw rats' edema generated by acute inflammation through aerosil injection. In conclusion, fúsel oil topical application exhibited a rapid effect on edema inhibition and this action was prolonged up to 12 hours with high efficacy, as evidenced in the *in vivo* comparative studies. However, toxicological effects of fúsel oil have still to be assessed.

Keywords: Fúsel oil. Drug therapy. Anti-inflammatory agents. Edema. Rats Wistar.

* Graduanda do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

**Biomédica, pós-graduação (mestrado e doutorado) em Ciências Farmacéuticas pela Universidade de São Paulo FCFRP-USP e pós-doutorado no Research Institute for Medicines and Pharmaceutical Sciences – Nanomedicine and Drug Delivery Systems (IMED) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (Portugal). Especialista de laboratório contratada pela Universidade de São Paulo (USP) e atua como pesquisadora na área de Sistema de Liberação de drogas.

***Biomédica, doutora em Toxicologia pela Faculdade de Ciências Farmacéuticas de Ribeirão-FCFRP-USP; dois pós-doutorados em Ciências Farmacéuticas pela Faculdade de Ciências Farmacéuticas de Ribeirão-FCFRP-USP. Professora nível I da disciplina de Farmacologia do curso de Medicina; de Farmacologia, Toxicologia, Uroanálises e Biofísica do curso de Biomedicina; e de Farmacologia do curso de Enfermagem das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: wasigame@gmail.com

****Biomédico, mestre em Patologia Experimental pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-FMRP-USP; Docente do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: danhengon@me.com



INTRODUÇÃO

O processo inflamatório é uma resposta complexa a um estímulo irritante no tecido vivo e vascularizado, associado a dor e envolvendo alguns eventos, tais como, retração de células endoteliais; aumento da permeabilidade vascular e o fluxo sanguíneo local, aumento da migração de granulócitos e células mononucleares, com proliferação de tecido granulomatoso¹.

Havendo uma agressão tecidual, fenômenos vasculares mediados principalmente pela histamina ocorrem imediatamente após a agressão e resultam no aumento localizado e imediato da irrigação sanguínea, que se traduz em um halo avermelhado em torno da lesão. Na sequência, tem-se início a produção local de mediadores inflamatórios que promovem um aumento da permeabilidade capilar e quimiotaxia, processo químico no qual as células polimorfonucleares, macrófagos e neutrófilos são atraídos para a lesão. Estas células são responsáveis por realizar a fagocitose dos elementos que estão na origem da inflamação e estimulam a liberação e produção de mais mediadores químicos, assim como as prostaglandinas, citocinas, bradicinina, quimiocinas e leucotrienos. Para conter possíveis sangramentos, as plaquetas e o sistema de coagulação do sangue são ativados. Os fatores de adesão revestem internamente os vasos sanguíneos e estão expressos na superfície das células endoteliais. Estes fatores irão mediar a adesão e a diapedese de monócitos circulantes e outras células inflamatórias para o local da lesão^{2,3}.

Estas alterações, em conjunto, levam a um aumento do calibre de capilares responsáveis pela irrigação

sanguínea local, induzindo mais hiperemia e aumento da temperatura local. Com o aumento da permeabilidade vascular, ocorre o edema, o que leva ao extravasamento do líquido intravascular para o espaço intersticial extracelular. Outro sintoma característico da inflamação é a dor, causada primariamente pela estimulação das terminações nervosas por algumas destas substâncias liberadas durante o processo inflamatório, por hiperalgesia (aumento da sensibilidade dolorosa) promovida pelas prostaglandinas e pela bradicinina, mas também, em parte, por compressão relacionada ao edema³.

Existem algumas substâncias que são utilizadas dentre as diversas metodologias empregadas para pesquisas de novas drogas com potencial anti-inflamatório (como por exemplo, pleurisia induzida por carragenina, ensaio da mieloperoxidase neutrófilo, indução de granuloma por *pellets* de algodão). Agentes indutores do processo inflamatório, como carragenina, dextrana e histamina, são bastante usados em triagem farmacológica para avaliação de substâncias com potencial anti-inflamatório⁴. O edema da pata induzido pela administração intraplantar de aerosil é considerado um modelo padrão de inflamação aguda⁵.

O óleo fúsel é um subproduto da destilação do etanol a partir de uma mistura de vários álcoois⁶. É o composto volátil mais abundante nas bebidas alcoólicas e contribui para o seu sabor global. Os principais álcoois fúsel encontrados em bebidas alcoólicas, conforme descrito no Quadro 1, são isoamilo (compreendendo 40-70% da fração total de álcool de fúsel), isobutilo, n-propilo, n-butilo, amilo e álcool opticamente ativo^{7,8}.

Quadro 1 - Descrição dos componentes do óleo fúsel por ordem de concentração, do maior para o menor

ÁLCOOIS SUPERIORES		ÉSTERES	ALDEÍDOS
Álcool isoamílico	Álcool n-amílico	Benzoato de metila	Acetaldeído
Álcool isobutílico	n-octanol	Acetato de metila	Propionaldeído
Álcool etílico	Álcool 2-butílico	Acetato de amila	
Álcool metílico	n-decanol	Acetato de hexila	
Álcool n-propílico	3-pentanol	Formiato de etila	
Álcool n-butílico			

Uma alta concentração de óleo fúsel pode causar efeitos secundários indesejáveis, tais como hiperemia nervosa, tonturas e dor de cabeça⁹. Além disso, o óleo fúsel pode contribuir para a gravidade na ressaca e outros problemas de toxicidade associados com a bebida. A alta quantidade total de óleo fúsel em bebidas alcoólicas é prejudicial e quantidades anormais podem

indicar adulteração. Análise de óleos fúsel é utilizada para monitorizar o processo de destilação, determinar qualquer avaria no equipamento de destilação e confirmar a autenticidade do substrato da fermentação. Sua quantificação precisa é essencial para garantir a qualidade consistente de bebidas alcoólicas.

O óleo fúsel é utilizado como matéria-prima

para a produção de álcoois amilo e butilo que têm algumas aplicações diferentes, mas significativas. Sikora e Ogonowski¹⁰ verificaram a conversão catalítica do metanol e i-butanol em éteres. Da mesma forma, Klier et al.¹¹ estudaram a conversão de álcoois superiores em diferentes éteres de catalisadores multifuncionais. Vaze et al.¹² apresentaram uma alternativa de valorização que consiste na oxidação eletroquímica de álcoois para produzir os ácidos carboxílicos. Mitra et al.¹³ pesquisaram a alquilação de compostos aromáticos com álcoois, tais como butanol e i-butanol, a fim de fornecer matérias-primas verdes para a indústria farmacêutica. Garcia et al.¹⁴ e Liaw et al.¹⁵ também oferecem alternativas para a utilização de butanol e álcool i-amílico em aplicações farmacêuticas, segundo Montoya et al.¹⁶.

Na última década, álcoois de óleo fúsel têm sido utilizados para a fabricação de bioprodutos, com a vantagem de serem seguros ambientalmente, renováveis e, em alguns casos, biodegradáveis. Dörmo et al.¹⁷ sintetizaram uma biolubrificante a partir de óleo fúsel por esterificação enzimática. Güvenç et al.¹⁸ e Bandres et al.¹⁹ realizaram a síntese de solventes de base biológica para obter acetatos, carbonatos e i-valeratos com álcool i-amil a partir de óleo de linhaça.

Marvel e Hager²⁰ e Webb et al.²¹ descobriram os ésteres derivados de álcoois de cadeia curta, essencialmente álcool de i-amilo, e alguns ácidos carboxílicos (C10 a C20). Resultados de estudos abrangentes desenvolvidos com melhores técnicas analíticas, tais como espectrometria de massa (MS), cromatografia gasosa de alta resolução (HRGC), entre outras, têm mostrado uma maior quantidade de componentes em diferentes frações de óleo fúsel^{20,21}. Além disso, Garcia²² relata a presença de componentes com valor comercial, tal como o farnesol e nerolidol.

Com base no que foi revisado e em relatos populares, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito farmacodinâmico do óleo fúsel em processos de inflamação aguda *in vivo*. Para nosso conhecimento esta é a primeira vez que a atividade anti-inflamatória do óleo fúsel foi demonstrada a partir da supressão de edema induzido na pata de ratos.

MATERIAL E MÉTODO

O óleo fúsel foi obtido da Usina Nardini localizada

em Vista Alegre do Alto, SP, do departamento de destilação. Aerosil foi obtido por Sigma Aldrich Co. (St. Louis, MO, EUA) e a água utilizada neste trabalho foi purificada através do purificador Millipore Milli-Q® Water System (Millipore Corporation, Bedford, USA).

O ensaio *in vivo* de atividade anti-inflamatória foi realizado com 21 roedores da espécie Wistar (com aproximadamente 8 semanas de idade) obtidos pelo Biotério Central da Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva, SP, Brasil, e mantidos em temperatura controlada de 24 a 26° C, com ciclo de 12 e 12 horas (claro/escuro) e alimentação disponível. Todo o procedimento experimental foi desenvolvido seguindo os critérios estabelecidos pelo *Institutional Animals Ethics Committee* (IEAC) e protocolo de ensaio autorizado (autorização número 15.11.27-06).

Para avaliação da atividade anti-inflamatória do óleo fúsel em processo de inflamação aguda na pata de ratos induzida por suspensão de aerosil, os animais foram divididos em três grupos com quatro animais em cada grupo. Os animais do grupo I foram reservados sem nenhum tratamento e identificados como controle positivo de inflamação, os animais do grupo II receberam o tratamento com óleo fúsel sobre a mesma pata que recebeu o aerosil e foram identificados como animais tratados; e, finalmente, os animais do grupo III foram animais que não receberam a injeção de aerosil e identificados como animais sadios.

O processo de inflamação aguda na pata de ratos foi desenvolvido conforme previamente relatado por Varshosaz et al.⁵, através da indução do edema por aplicação de 100 microlitros da suspensão de aerosil (2,5% em água destilada) na pata traseira direita dos animais pertencentes aos grupos I e II. Imediatamente após a injeção de aerosil os animais do grupo II receberam tratamento com 200 microlitros de óleo fúsel na mesma pata onde foi previamente injetada a suspensão de aerosil. As medidas da pata dos ratos foram realizadas através de equipamento micrometro (Plethysmometer Paw-Ugo Basile, Italy) antes do aerosil, identificadas como tempo zero ou zero hora, seguidas por medidas nos tempos pré-determinados de 2, 4 e 12 horas após a aplicação do aerosil. Os resultados obtidos foram tratados seguindo equação 1 e 2 descritas a seguir, para obtenção

da taxa de edema e porcentagem de inibição do edema, respectivamente:

Equação (1):

$$E = \frac{Vt - V_0}{V_0}$$

Equação (2):

$$I\% = \frac{EC - ET}{EC} \times 100$$

onde V_0 é a medida da espessura da pata do rato antes da injeção de aerosil, Vt é a medida da espessura da pata do rato após a injeção de aerosil, Ec é o edema do grupo controle obtido pela equação 1, e Et é o edema do grupo tratado obtido pela equação 1.

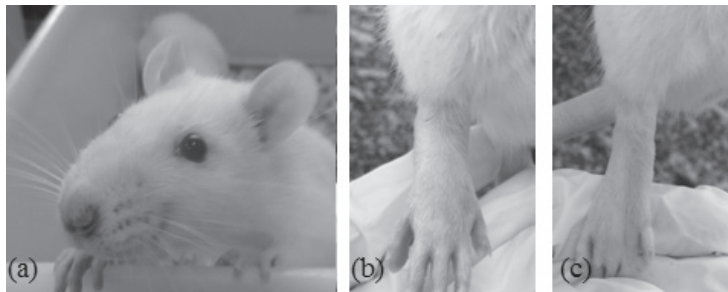
Os resultados do edema da pata de ratos obtidos

com os animais do controle positivo de inflamação e animais tratados com óleo fúsel foram estatisticamente comparados usando Teste T Student (não paramétrico), seguido por teste não pareado com nível de significância de 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A injeção de suspensão de aerosil na concentração de 2,5% promoveu um rápido efeito inflamatório na pata dos ratos, demonstrando uma taxa de edema 27 vezes maior que as patas dos animais saudáveis em 2 horas após a injeção do aerosil e isto foi prolongado até 12 horas (Figura 1). Estes resultados confirmam os estudos previamente relatados por Varshosaz et al.⁵ e Joshi e Patravale²³.

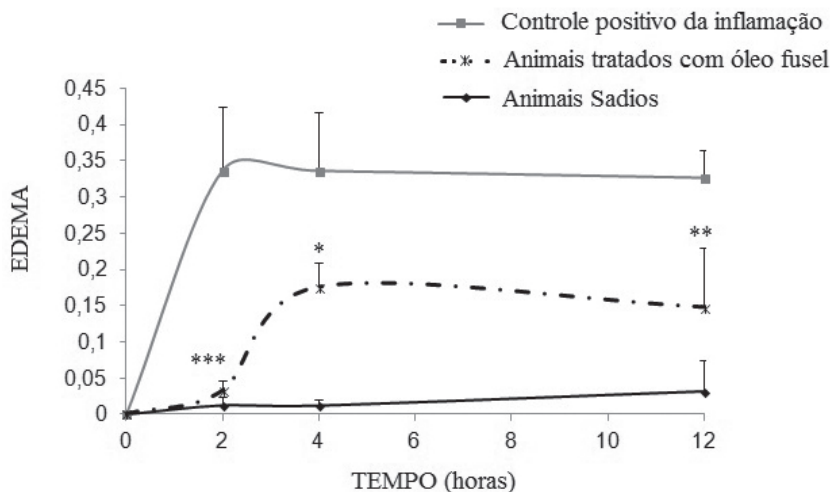
Figura 1 - Modelo *in vivo* de inflamação aguda na pata de ratos, induzida por injeção de aerosil. Roedores da espécie Wistar (a), inflamação na pata do rato após 2 horas da injeção de aerosil (2,5%) em água purificada (b) e pata de animais saudáveis que receberam injeção de aerosil (c)



Utilizando este modelo de indução da inflamação aguda, avaliamos a ação anti-inflamatória do óleo fúsel aplicado topicamente. Os animais que receberam o tratamento com óleo fúsel apresentaram menores valores na taxa de edema quando comparados com controle

positivo de inflamação, em todos os tempos estudados (2, 4 e 12 horas) e conseqüentemente diferenças significativas foram observadas quando comparados com controle positivo de inflamação (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Atividade anti-inflamatória do óleo fúsel. Taxa de edema na pata de ratos medidos antes (tempo "0") e 2, 4 e 12 horas após injeção de aerosil e tratamento. Foram apresentados os resultados das medidas obtidas em animais não tratados e identificados como animais saudáveis (*triângulo invertido e linha contínua*), animais que receberam injeção de aerosil e sem tratamento, identificados como controle positivo de inflamação (*quadrado e linha contínua*) e, finalmente, os animais que receberam injeção de aerosil e tratamento tópico com óleo fúsel (*asterisco com linha tracejada*). Cada gráfico representa a média obtida com quatro animais e os respectivos desvio padrão foram apresentados na forma de barras verticais. Nota: A análise estatística foi realizada entre os resultados do controle positivo de inflamação e tratamento tópico com óleo fúsel através do Teste T Student (não paramétrico) seguido por teste não pareado. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ and *** $p < 0,001$



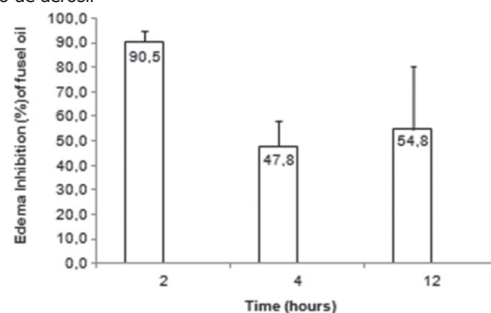
Estes resultados demonstram que o tratamento com óleo fúsel foi capaz não só de suprimir significativamente a expressão do edema como também prolongar este efeito até 12 horas após início do tratamento. Diferenças mais relevantes foram observadas nas primeiras duas horas de tratamento nas quais o surgimento do edema foi retardado pela ação rápida do óleo fúsel, mostrando semelhanças nas espessuras da pata dos ratos tratados com óleo fúsel com as dos animais saudáveis. No entanto, nos tempos de 4 e 12 horas este efeito foi menos proeminente, sugerindo que a formação do edema foi parcialmente controlada.

O efeito farmacodinâmico da aplicação tópica do óleo fúsel em processo de inflamação aguda na pata dos ratos pode ser observado no Gráfico 2. Porcentagens de inibição do edema nos tempos 2, 4 e 12 horas após tratamento com óleo fúsel foram de 90,5, 47,8 e 54,8%, respectivamente, sugerindo que o processo de inflamação foi parcialmente controlado até 12 horas de estudo. Estes resultados estão em acordo com os apresentados anteriormente para supressão do edema. Considerando o conjunto dos nossos resultados, podemos relacionar a rápida ação do óleo fúsel (durante as primeiras 2 horas após início do tratamento) como composto anti-inflamatório por causa de sua natureza alcoólica. Esta permite uma rápida absorção através da pele, alcançando o alvo da inflamação em poucos minutos, sendo capaz de retardar o início do processo inflamatório. No entanto, este efeito promotor de permeação cutânea pode ter rapidamente tornado o óleo fúsel biodisponível na corrente

sanguínea e, conseqüentemente, uma diminuição do efeito foi observada nas próximas horas. Em outras palavras, o óleo fúsel aplicado topicamente foi capaz de suprimir o desenvolvimento e sintomas da inflamação nos primeiros estágios do processo inflamatório, mas o estímulo da reação inflamatória continuou se desenvolvendo ao longo do tempo, alcançando um desequilíbrio entre a ação do anti-inflamatório e o desenvolvimento do edema.

O suposto efeito do óleo fúsel como promotor de penetração cutânea poderá ser futuramente explorado como base para sistemas de liberação de drogas com limitações físicas e químicas de penetração cutânea.

Gráfico 2 - Ação farmacodinâmica do óleo fúsel no tratamento de inflamação aguda com supressão do edema na pata de ratos induzida com injeção de aerossil



CONCLUSÃO

A aplicação tópica do óleo fúsel como única dose exibiu um rápido efeito na inibição do edema e esta ação foi prolongada até 12 horas com alta eficácia, conforme foi evidenciado nos estudos comparativos *in vivo*. Entretanto, efeitos toxicológicos do óleo fúsel deverão ser futuramente avaliados.

REFERÊNCIAS

1. Andrade SF, Cardoso LGV, Carvalho JCT, Bastos JK. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of extract, fractions and populnic acid from bark wood of *Austroplenckia populnea*. *J Ethnopharmacol.* 2007; 109:464-71.
2. Mourão RH, Santos FO, Franzotti EM, Moreno MP, Antonioli AP. Anti-inflammatory activity and acute toxicity (LD50) of the juice of *Kalanchoe Brasiliensis* (Comb.) leaves picked before and during blooming. *Phytother Res.* 1999 Jun; 13(4):352-4.
3. Costa L JL. Avaliação farmacológica das atividades anti-inflamatória e antiulcerogênica do extrato seco obtido por *Kalanchoe brasiliensis* Cambess e sua toxicidade reprodutiva em ratos wistar. [dissertação]. Recife, PE: Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco; 2010.
4. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenan-induced edema in hind paw of the rats as an assay of anti-inflammatory drugs. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1962 Dec; 111:544-7.
5. Varshosaz J, Hajhashemi V, Soltanzadeh S. Lipid nanocapsule-based gels for enhancement of transdermal delivery of ketorolac tromethamine. *J Drug Delivery.* 2011; 1-7.
6. Mayer FD, Feris LA, Marcilio NR, Staudt PBR, Hoffmann R, Baldo V. Influence of fúsel oil components on the distillation of hydrous ethanol fuel (hef) in a bench column. *Braz J Chem Eng.* 2015; 32(2):585-93.
7. Lachenmeier DW, Haupt S, Schulz K. Defining maximum levels of higher alcohols in alcoholic beverages and surrogate alcohol products. *Regul Toxicol Pharm.* 2008; 50:313-21.
8. Sun J, Yu B, Curran P, Liu SQ. Optimisation of flavour ester biosynthesis in an aqueous system of coconut cream and fúsel oil catalysed by lipase. *Food Chemistry.* 2012; 135(4):2714-20.
9. Hsieh CW1, Huang YH, Lai CH, Ho WJ, Ko WC. Develop a novel method for removing fúsel alcohols from rice spirits using nanofiltration. *J Food Sci.* 2010 Mar; 75(2):N25-9.
10. Sikora E, Ogonowski J. Coupling of methanol and isobutanol to ethers over γ -alumina catalyst. Kinetic Study. *React Kinet Catal Lett.* 2000; 70(2):235-41.
11. Klier K, Beretta A, Sun Q, Feeley OC, Herman RG. Catalytic synthesis of methanol, higher alcohols and ethers. *Catal. Today.* 1997; 36(1):3-14.

12. Vaze AS, Sawant SB, Pangarkar VG. Electrochemical oxidation of isobutanol to isobutyric acid at nickel oxide electrode: improvement of the anode stability. *J Appl Electrochem.* 1997; 27(7):584-8.
13. Mitra A, Subramanian S, Das D, Satyanarayana VVC, Chakrabarty DK. Alkylation of aromatics on zeolite beta. Unusual butylation of benzene with isobutanol. *App Catal A: Gen.* 1997; 153(1-2):233-41.
14. Garcia MA, Aramayona JJ, Bregante MA, Fraile LJ, Solans C. Simultaneous determination of verapamil and norverapamil in biological samples by high-performance liquid chromatography using ultraviolet detection. *J Chromatogr B.* 1997; 693(2):377-82.
15. Liaw WJ, Ho ST, Wang JJ, Hu OYP, Li JH. Determination of morphine by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection: application to human and rabbit pharmacokinetic studies. *J Chromatogr B.* 1998; 714(2):237-45.
16. Montoya N, Durán J, Córdoba F, Gil I, Trujillo C, Rodríguez G. Colombian fúsel oil el aceite de fúsel de Colombia. *Ing.Inv.* 2016; 36(2):21-7.
17. Dörmo N, Bélafi-Bakó K, Bartha L, Ehrenstein U, Gubicza L. Manufacture of an environmental safe biolubricant from fúsel oil by enzymatic esterification in solvent-free system. *Biochem Eng J.* 2004; 21(3):229-34.
18. Güvenç A, Kapucu N, Kapucu H, Aydoğan, Ö., & Mehmetoglu, Ü. (2007). Enzymatic esterification of isoamyl alcohol obtained from fúsel oil: Optimization by response surface methodology. *Enzyme Microb Technol.* 2007; 40(4):778-85.
19. Bandres M, Caro P, Thiebaud-Roux S, Borredon M. Green syntheses of biobased solvents. *Comptes Rendus Chimie.* 2010; 14(7-8):636-46.
20. Marvel CS, Hager FD. Bauer oil, the high-boiling residue from molasses fúsel oil. *J Am Chem Soc.* 1924, 46 (3):726-31.
21. Webb AD, Kepner RE, Ikeda RM. Composition of typical grape brandy fúsel oil. *Anal Chem.* 1995; 24(12):1944-9.
22. Garcia V. Subproduto de destilaria de óleo fúsel: caracterização da composição química e estudo de sua aplicação industrial. [mestrado]. São Caetano do Sul, SP: Centro Universitário do Instituto Mauá de Tecnologia; 2008.
23. Joshi M, Patravale V. Formulation and evaluation of nanostructured lipid carrier (nlc)-based gel of valdecoxib. *Drug Dev Ind Pharm.* 2006 Sep; 32(8):911-8.

CARACTERÍSTICAS DO ATENDIMENTO OBSTÉTRICO DE UMA MATERNIDADE DO INTERIOR DE SÃO PAULO

CHARACTERISTICS OF THE OBSTETRICAL CARE AT A MATERNITY IN SÃO PAULO COUNTRYSIDE

Michelle Rabello Tacconi*, Lívia Adbelnour Hoepfner*, Leonardo Valentini Arf*, Eduardo Rogério Malaquias Chagas**

RESUMO

Apesar das inúmeras campanhas de conscientização da importância do parto normal, infelizmente o parto cesáreo continua muito comum nas maternidades do Brasil. Entrevistamos 302 puérperas que foram atendidas na maternidade do Hospital-Escola Padre Albino e analisamos o tipo de parto que elas tiveram, as expectativas que tinham no início do pré-natal e a experiência após o parto. Observamos que a maioria das gestantes prefere o parto normal, independente do grau de instrução. Mesmo entre aquelas que já haviam realizado parto cesáreo, o desejo de parto normal em uma gestação futura era predominante. Não conseguimos demonstrar que o número de consultas de pré-natal está relacionado com a qualidade do pré-natal, porém, quanto mais consultas de pré-natal melhor o diagnóstico de patologia fetal.

Palavras-chave: Parto normal. Parto cesáreo. Gestantes.

ABSTRACT

Despite the numerous awareness campaigns about the importance of normal birth, unfortunately cesarean delivery remains still very common in Brazilian maternities. We interviewed 302 mothers who were attended at the maternity of Padre Albino School Hospital and we analyzed the type of delivery they had, the expectations they had at the beginning of prenatal care and the postpartum experience. We noticed that the majority of pregnant women prefer normal delivery, regardless of education level. Even among those who already undergone cesarean delivery, the desire for normal delivery in a future pregnancy was predominant. We could not demonstrate that the number of prenatal visits is related to the quality of prenatal care, but the more prenatal consultations the better the diagnosis of fetal pathology.

Keywords: Normal birth. Cesarean section. Pregnant women.

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

** Professor doutor da disciplina de Ginecologia do curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: eduardo.chagas@hotmail.com



INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o objetivo da assistência ao parto é manter mulheres e recém-nascidos saudáveis, com o mínimo de intervenções médicas, buscando garantir a segurança de ambos. Dessa maneira, a OMS recomenda que o profissional de saúde intervenha no nascimento de uma criança somente quando necessário. Apesar dessa recomendação, a incidência do parto cesáreo está aumentando em diversos países¹⁻³.

A cesárea é uma intervenção cirúrgica originalmente concebida para reduzir o risco de complicações maternas e/ou fetais durante a gravidez e o trabalho de parto⁴. Essa intervenção não é isenta de risco, a despeito das melhorias na segurança dessa operação⁵. Antes só realizada em mulheres mortas para salvar a vida do feto, a cesariana passou a proporcionar segurança à gestante e a seu filho em situações de maior complexidade^{6,7}. Enquanto a maioria dos autores concorda que a cesárea deve ser evitada na ausência de indicação médica, outros relatam que melhorias nas técnicas cirúrgicas, medidas de prevenção de infecção e transfusões sanguíneas permitiriam indicar o procedimento também para a satisfação dos anseios da mãe e/ou da família⁸⁻¹⁰.

A Portaria nº 1.459, de 24 de junho de 2011, propõe: "Considerando a necessidade de adotar medidas destinadas a assegurar a melhoria do acesso, da cobertura e da qualidade do acompanhamento pré-natal, da assistência ao parto e puerpério e da assistência à criança, foi instituída a Rede Cegonha, no âmbito do Sistema Único de Saúde. Esse programa tem o intuito de construir uma rede de cuidados que visa assegurar à mulher o direito ao planejamento reprodutivo e à atenção humanizada à gravidez, ao parto e ao puerpério, bem como à criança o direito ao nascimento seguro e ao crescimento e ao desenvolvimento saudáveis de zero aos vinte e quatro meses"^{11,12}.

No entanto, há outras consequências da cesárea que são menos evidentes e afetam a saúde da mãe e do bebê. Uma cesariana implica uma recuperação mais difícil para a mãe, levando a um período maior de separação entre ela e o filho, uma demora no primeiro contato entre eles e no início da amamentação. Se acrescentarmos a isto um aumento no uso de analgésicos e o maior desconforto ao se lidar com o bebê, é fácil compreender porque a taxa

e a duração da amamentação são afetadas pela cirurgia abdominal. Sabendo da importância do aleitamento materno para um país como o Brasil, este é um argumento forte contra a cesariana desnecessária^{13,14}.

Considerando essas informações, este artigo pretende identificar, com base em entrevistas realizadas com um grupo de puérperas, suas preferências ao longo do pré-natal, angústias e anseios.

MATERIAIS E MÉTODO

Foi realizado um estudo observacional do tipo transversal em que foram recrutadas 302 puérperas no período de abril de 2015 a abril 2016. Todas as 302 puérperas selecionadas para o estudo foram atendidas na maternidade do Hospital Padre Albino, na cidade de Catanduva-SP. As características das pacientes amostradas no estudo estão representadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características das pacientes

Características das puérperas		
Idade (anos)	24	(13-47)
Escolaridade	92	até o primeiro grau completo
	206	até o segundo grau completo
	4	nível superior
Estado civil	233	casada e/ou união estável
	169	solteira/separada
Gestação	114	primigesta
	188	múltipara
Tipo parto	185	normal
	117	cesárea
Número consultas	9	(1-18)
Acompanhante no parto	155	sim
	147	não
Qualidade do pré-natal	267	bom
	23	regular
	13	ruim
Recém-nascido	273	saudável
	29	doente

A pesquisa foi aprovada pela Diretoria das Faculdades Integradas Padre Albino e pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob protocolo nº 44714415.0.0000.5430. O critério de inclusão na pesquisa foi: puérperas com internação pelo Sistema Único de Saúde (SUS) da maternidade do Hospital Padre Albino. Os dados foram obtidos através da aplicação de questionário padronizado com perguntas sobre a qualidade do pré-natal, experiência obstétrica anterior e tipo de parto que preferem, sendo as respostas fechadas. A solicitação de participação do estudo foi feita pessoalmente. As puérperas foram devidamente esclarecidas e autorizaram a realização da pesquisa de acordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, assinado em duas vias. As entrevistas foram realizadas no

próprio leito da puérpera em alojamento conjunto, com duração média de aproximadamente 10 minutos.

O teste qui-quadrado foi utilizado para determinar a associação entre a preferência pelo tipo de parto, o grau de instrução, o tipo de parto anterior e número de filhos. O teste exato de Fisher foi utilizado para analisar a relação entre o tipo de parto e o número de consultas de pré-natal. O *software* JMP – SAS versão 12.0 foi utilizado para as análises estatísticas acima mencionadas.

RESULTADOS

Foram analisados os tipos de parto realizados em 302 puérperas, sendo que 185 tiveram parto normal e 117 parto cesárea. A idade mediana foi de 24 anos e o grau de instrução mais prevalente foi até o segundo grau completo.

Não foi possível demonstrar a relação entre o grau de instrução e a preferência pelo parto normal ($p=0,27$).

A experiência de já ter realizado pelo menos um parto normal aumentava em 1,85 vez o desejo de realizá-lo novamente na próxima gestação ($p<0,001$). Entre as mulheres que já tiveram um parto cesárea a vontade de experimentar o parto normal foi seis vezes maior do que a vontade de ter novo parto cesárea ($p<0,001$).

No nosso estudo não foi possível correlacionar o número mínimo de seis consultas de pré-natal com a sensação de confiança que estas puérperas demonstravam no momento de internarem para realizar o parto ($p=0,37$).

Quando convidadas a classificar a qualidade do pré-natal que realizaram não foi possível correlacionar a qualidade com o número de consultas do pré-natal que fizeram ($p=0,57$).

O início do pré-natal é marcado por inúmeras dúvidas com relação às mudanças corporais que estão acontecendo e, principalmente, com a saúde do bebê. Também é neste período que a paciente começa a pensar como será o parto. Observamos que entre as pacientes que já tiveram pelo menos um parto normal, o desejo de novo parto normal foi quatro vezes maior do que aquelas que tiveram pelo menos um parto cesárea e desejavam novamente parto cesárea ($p=0,001$).

A maternidade do Hospital Padre Albino é referência para a microrregião de Catanduva, que engloba 19 municípios. Gestantes de alto e baixo risco são

encaminhadas para esta maternidade para terem os seus filhos, em virtude de toda a infraestrutura médica existente para assisti-los. Entre os partos com recém-nascido com alguma patologia encontramos relação estatística entre o número de consultas de pré-natal e a presença de patologia neonatal ($p=0,004$).

No parto humanizado é a mulher que deve escolher onde ter o bebê, qual acompanhante quer ao seu lado na hora do trabalho de parto e no parto, liberdade de movimentação antes do parto e em que posição é melhor na hora do nascimento, direito de ser bem atendida e amamentar na primeira meia hora de vida do bebê. Para isso, é fundamental o pré-natal. Entre as gestantes que realizaram o parto humanizado constatou-se duas vezes mais a sensação de confiança no parto normal ($p=0,001$).

Entre as mulheres que já conheciam o parto normal, a chance de conhecerem o parto humanizado foi seis vezes maior ($p=0,001$).

DISCUSSÃO

Quando uma mulher decide ficar grávida, a experiência da gestação e do parto tornam-se únicas e especiais na sua vida e também na vida da sua família. A assistência médica positiva no período perinatal e puerperal dará suporte ao desenvolvimento dos laços de amor entre a mãe e o filho¹⁵.

Na nossa casuística pudemos constatar que o grau de instrução da gestante não foi determinante para a escolha do parto normal. Apesar das inúmeras campanhas de conscientização que defendem o parto normal, as puérperas entrevistadas não se mostraram influenciadas por tais informações.

Aquelas mulheres que já haviam experimentado o parto normal permaneceram confiantes e desejosas de realizar novamente este tipo de parto em gestações futuras. Provavelmente, o menor período de internação hospitalar com a possibilidade de retornar à casa mais cedo e a recuperação física mais fácil corroboram a escolha do parto normal em gestações futuras. Inúmeros estudos já demonstraram que as pacientes que realizaram parto normal apresentam-se mais encorajadas a viver esta experiência novamente¹⁶.

Esta constatação também ocorreu entre a maioria das pacientes que realizaram o parto cesárea, ou seja, as

gestantes que já haviam tido pelo menos um parto cesárea mostraram-se mais desejosas em experimentar o parto normal em uma futura gestação. Muito provavelmente em virtude de todos os desconfortos ocasionados pelo parto cesárea, com a necessidade de anestesia regional, dor abdominal ocasionada pela cirurgia, necessidade de utilizar sonda vesical e período de internação maior¹⁷.

Um pré-natal bem realizado, seguindo as recomendações da OMS e do Ministério da Saúde, necessita de pelo menos seis consultas, para que se possa avaliar o desenvolvimento fetal e garantir o correto seguimento da mãe, permitindo o diagnóstico de alguma patologia obstétrica e/ou fetal. De forma estatisticamente significativa, não foi possível correlacionar o número de consultas de pré-natal com a sensação de confiança e preparo emocional que as gestantes apresentavam no momento da internação. Também não ficou demonstrado que o número de consultas de pré-natal não está relacionado com a qualidade do pré-natal. Em outras palavras, a classificação do pré-natal pelas pacientes em bom, regular ou ruim, foi baseada por outros critérios além deste. Durante o pré-natal desenvolve-se uma relação médico-paciente forte, pois o médico, além de cuidar da gestante cuida também do seu filho e, talvez por isso, este duplo cuidado, as gestantes levem em consideração algo além do número de consultas¹⁸.

Por outro lado, ficou demonstrado que o número de consultas de pré-natal superior a seis também tem impacto no diagnóstico de mais patologia fetal. Como estas pacientes acabam sendo submetidas a mais exames, tanto de ultrassom quanto de laboratório, há a possibilidade de se fazer mais diagnóstico de patologia fetal¹⁹.

A humanização do parto não significa mais uma nova técnica ou mais conhecimento, mas sim, o respeito à fisiologia do parto e à mulher²⁰.

Muitos hospitais e serviços médicos ignoram as regulamentações exigidas pela OMS e Ministério da Saúde, seja por quererem todo o controle da situação do parto, por conveniência dos hospitais em desocupar leitos rapidamente ou por comodidade de médicos e mulheres, já que, no mundo atual, não se pode perder tempo². Aquelas mulheres que já conheciam o parto humanizado se mostraram com o dobro de confiança nesta prática. Também constatamos que entre as mulheres que desejavam parto normal o conhecimento do parto humanizado foi seis vezes superior.

CONCLUSÃO

Na nossa casuística conseguimos demonstrar que o parto normal permanece como a opção principal de via de parto escolhida pelas gestantes, independente se a gestante teve ou não um parto normal anterior.

REFERÊNCIAS

1. Al-Mufti R, Mccarthy A, Fisk NM. Survey of obstetricians' personal preference and discretionary practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997; 73(1):1-4. DOI:10.1016/S0301-2115(96)02692-9
2. Barbosa GP, Giffin K, Angulo-Tuesta A, et al. Parto cesáreo: quem o deseja? Em quais circunstâncias? *Cad Saude Pública.* 2003; 19(6):1611-20. DOI:10.1590/S0102-311X2003000600006
3. Bergholt T, Ostberg B, Legarth J, et al. Danish obstetricians' personal preference and general attitude to elective cesarean section on maternal request: a nation-wide postal survey. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004; 83(3):262-6.
4. Chandharan E, Arulkumaran S. Medico-legal problems in obstetrics. *Curr Obstet Gynaecol.* 2006; 16(4):206-10. DOI:10.1016/j.curobgyn.2006.05.003
5. D'orsi E, Chor D, Giffin K, et al. Qualidade da atenção ao parto em maternidades do Rio de Janeiro. *Rev Saude Pública.* 2005; 39(4):646-54. DOI:10.1590/S0034-89102005000400020
6. Faundes A, Padua KS, Osis MJD, et al. Opinião de mulheres e médicos brasileiros sobre a preferência pela via de parto. *Rev Saude Pública.* 2004; 38(4):488-94. DOI:10.1590/S0034-89102004000400002
7. Freitas PF, Dracheler ML, Leite JCC, et al. Desigualdade social nas taxas de cesariana em primíparas no Rio Grande do Sul. *Rev Saude Pública.* 2005; 39(5):761-7. DOI:10.1590/S0034-89102005000500010
8. Rezende, J. Operação cesariana. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1969. *Obstetrícia*; p.952-91.
9. Lurie, S., Glezerman, M. The history of cesarean technique. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(6):1803-6. DOI:10.1016/S0002-9378(03)00856-1
10. Lurie S. The changing motives of cesarean section: from the ancient world to the twenty-first. *Arch Gynecol Obstet* 2005 Apr; 271(4):281-5.
11. Portaria n. 1.459 (BR). Rede Cegonha [Internet] Jun 2011. [Citado em 5 mar. 2015] Disponível em: http://www.abenfosp.com.br/portaria_rede_cegonha.pdf
12. Portal Brasil. Rede Cegonha [Internet] 2011. [Citado em 2 mar. 2015] Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/cidadania-e-justica/2011/10/rede-cegonha>
13. Copelli FHS, Rocha I, Zampieri MFM, Gregorio VRP, Custódio ZAO. Fatores determinantes para a preferência da mulher pela cesariana. *Texto Contexto Enferm.* 2015 Abr-Jun; 24(2):336-43.
14. Barros FC, Vaughan JP, Victora CG. "Why so many cesarean sections. The need for further policy change in Brazil". *Health Policy Plan.* 1:19-29, 1986.

15. Amorim MMR, Souza ASR, Porto AMF. Indicações de cesariana baseadas em evidências científicas: parte I. *Femina*. 2010 Ago; 38(8): 415-22.
16. Souza ASR, Amorim MMR, Porto AMF. Indicações de cesariana baseada em evidências científicas: parte II. *Femina*. 2010 Set; 38(9):459-68.
17. Ribeiro VS, Figueiredo FP, Silva AA, Bettiol H, Batista LC, Coimbra ZC, et al. Why are the rates of cesarean section in Brazil higher in more developed cities than in less developed ones? *Braz J Med Biol Res*. 2007 Set; 40(9):1211-20.
18. Ferrari J, Lima NM. Atitudes de profissionais de obstetrícia em relação à escolha da via de parto em Porto velho, Rondônia, Brasil. *Rev Bioét*. 2010 Set-Dez; 18(3):645-58.
19. Chiavegatto Filho ADP. Partos cesáreos e a escolha da data de nascimento no município de São Paulo. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2013 Ago; 18(8):2413-20.
20. Pires D, Fertoni HP, Conill EM, Matos TA, Cordova FP, Mazur CS, et al. A influência da assistência profissional em saúde na escolha do tipo de parto: um olhar socioantropológico na saúde suplementar brasileira. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2010 Abr-Jun; 10(2):191-7.

PREVALÊNCIA DO USO DE TABACO ENTRE ESTUDANTES DE UMA FACULDADE DO INTERIOR DE SÃO PAULO

PREVALENCE OF TOBACCO USE AMONG STUDENTS AT A COLLEGE OF SÃO PAULO COUNTRYSIDE

Ana Carolina Domingos Antoniassi*, Daiana Barbosa Dias Melo*, Filippo Amorosino Dalloul*, Leonardo Valentini Arf*, Luiz Augusto Nacarato Junior*, Maristela Aparecida Magri**

RESUMO

No mundo e no Brasil, o tabaco é a segunda droga mais consumida entre os jovens, devido às facilidades para sua obtenção, entre elas o baixo custo; promoção e publicidade que associam o tabaco às imagens de beleza, sucesso, liberdade, poder, inteligência e outros atributos desejados especialmente pelos jovens. Este estudo teve como objetivo de identificar prevalência e o perfil dos estudantes tabagistas das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), de Catanduva, SP. Estudo epidemiológico, de caráter descritivo/exploratório. Os participantes do estudo foram 650 alunos dos cursos de Educação Física, Medicina e Direito. Os dados foram coletados no mês de junho de 2015 e para a coleta foi utilizado um questionário autoaplicável. O percentual total de jovens tabagistas encontrados foi de 8,8%, prevalentemente relacionados com o fator social do ato e por curiosidade própria. A maioria nunca tentou parar de fumar, apesar de quase a totalidade saber dos malefícios do cigarro e de ser comum atualmente o contato com campanhas contra o tabagismo; 70% mostraram-se indiferentes quanto ao hábito atual. Os estudantes que participaram do estudo demonstram ter conhecimento sobre o efeito do fumo no indivíduo, mesmo assim continuam com o hábito pela sensação de prazer e liberdade. Campanhas internas nas FIPA podem contribuir para uma conscientização entre os estudantes acerca dos malefícios do hábito tabágico.

Palavras-chave: Estudantes. Consumo de tabaco. Prevalência. Epidemiologia.

ABSTRACT

Tobacco is the second most consumed drug among young people worldwide and in Brazil as well, due mostly to its easy achievement for its low cost, and also to promotion and advertising which associate tobacco to the appearance of beauty, success, liberty, power, intelligence and other aspects desired especially by the youth. This study aimed to survey the prevalence and the profile of tobacco users at the Padre Albino Integrated Faculties (FIPA), Catanduva, SP. It was an epidemiologic study, with descriptive/exploratory character. 650 students from the courses of Physical Education, Medicine and Law took part to the study. The data were collected during the month of June, 2015, when a self-applicable questionnaire was used. The total percentage of tobacco young users was 8,8%, mainly related to the social factor of the act and to curiosity itself. Most of them never tried to stop smoking, even if almost all of them know the cigarettes bad consequences and had frequently contact with quitting campaigns; at the same time, 70% of them declared to be indifferent about the current addiction. The students involved in the study declared to know the smoking effects on users, but, nevertheless, keep their habit, due to the feeling of pleasure and liberty. Internal programs inside FIPA could contribute to provide a stronger insight among students regarding the hazards of smoking habit.

Keywords: Students. Tobacco consumption. Prevalence. Epidemiology.

* Graduandos do quarto ano do curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

** Mestre e doutoranda em Enfermagem pela Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, docente dos cursos de graduação em Enfermagem, Medicina e Biomedicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: maristela.magri@hotmail.com



INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), define-se saúde como o completo estado de bem-estar físico, mental e social, e não simplesmente a ausência de enfermidade. Tal conceito correlaciona a qualidade de vida e saúde da população, algo construído coletivamente e individualmente, resultado de um processo de produção social que sofre influência de condições de vida adequadas de bens e serviços. Assim, não é possível estabelecer "saúde" no cenário atual em que progride uma epidemia do tabagismo no mundo, um dos maiores desafios enfrentados pela OMS. O tabagismo é considerado um problema de saúde pública, sendo um fator de risco causador de elevadas taxas de morbimortalidade, direta ou indiretamente. O fumo é responsável por mais de 90% dos casos de câncer de pulmão, 86% de bronquite e enfisema, 25% dos processos isquêmicos do coração e 30% dos cânceres extrapulmonares¹.

Considerando-se que as principais consequências do tabagismo são manifestadas a longo prazo, adicionadas ao prazer momentâneo proporcionado pela nicotina, há um reforço ao uso ocasional do cigarro. Assim, os jovens ditos fumantes sociais não se identificam como fumantes, não sendo consideradas por estes as consequências do consumo do cigarro e não apresentando motivação na decisão de fumar menos ou parar de fumar. Dentre as expectativas positivas em relação ao uso de cigarro, as quais influenciam na manutenção desse hábito, estão a maior aceitabilidade social, melhora no humor, controle do peso, alívio do estresse, melhora da sociabilidade e efeito estimulante^{2,3}.

Há uma tendência mundial de aumento da prevalência no uso de cigarro, principalmente entre os estudantes universitários. A adolescência é um período de experimentação e a idade inicial do hábito de fumar tem-se instalado cada vez mais precocemente, com início próximo aos 16,17 anos^{4,5}. Além disso, no ambiente universitário há grande exposição ao álcool, tabaco e outras drogas, pois há normas sociais que favorecem o consumo. Trata-se de um momento de maior vulnerabilidade a comportamentos de risco, associados à necessidade de autoafirmação e aceitação em grupos^{3,4}.

No Brasil, no combate ao tabagismo, vêm sendo realizadas diversas políticas públicas lideradas

pelo Ministério da Saúde, destacando-se a proibição de publicidade do tabaco, o aumento das alíquotas dos impostos para 85% e a adoção de ambientes livres da fumaça do cigarro⁴. Porém, ainda há a necessidade de um combate mais eficaz em grupos populacionais específicos. Assim, com esse presente estudo, há uma investigação do padrão de consumo de cigarro entre os jovens universitários para compreender as influências do consumo, bem como os fatores individuais, do grupo social, familiar e acadêmicos. Esse conhecimento possibilitará políticas institucionais mais precisas⁶.

OBJETIVOS

O objetivo geral é identificar a prevalência e o perfil dos estudantes tabagistas das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA). Entre os objetivos específicos estão: verificar a associação entre o hábito de fumar dos filhos em relação ao hábito de fumar dos pais; delinear o comportamento dos alunos em relação ao vício; verificar as motivações para o início do hábito.

MATERIAL E MÉTODO

Estudo epidemiológico, de caráter descritivo/exploratório, a respeito do consumo de tabaco por estudantes das FIPA. A pesquisa foi desenvolvida nos próprios campus da instituição de ensino. Os sujeitos do estudo foram 650 alunos dos cursos de Educação Física, Medicina e Direito.

Os dados foram coletados no mês de junho de 2015. Para a coleta desses foi utilizado um questionário autoaplicável com perguntas referentes ao consumo de tabaco pelos estudantes. Os estudantes foram reunidos em sala de aula, em horários de atividades curriculares para conhecerem o tema e os objetivos da pesquisa e aqueles que concordaram em participar receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o questionário, ambos devidamente preenchidos em seguida.

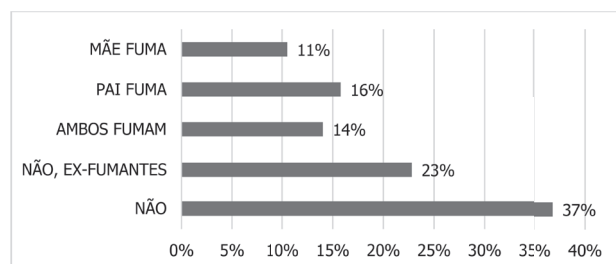
Os dados coletados foram armazenados em planilha do *Microsoft Office Excel*. Os resultados foram expressos em número, porcentagem, tabelas e gráficos. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa/FIPA sob o parecer nº 1.011.297.

RESULTADOS

O total de entrevistados foi de 650 alunos, sendo 47% (303) do sexo masculino e 53% (347) do sexo feminino. A idade média foi de 21,27 anos variando entre 17 e 33 anos. Dentre os pesquisados a maioria se declarou não fumante (91,6%). O percentual de tabagismo encontrado foi de 8,8%. A prevalência do sexo masculino foi de 11,5% e do sexo feminino 6,3%.

Em relação ao histórico familiar do vício, observou-se que 37% dos pais eram não fumantes, 23% ex-fumantes e 40% fumantes, destes, 11% só a mãe, 16% só o pai e 14% ambos (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Percentual de pais fumantes entre os estudantes pesquisados das FIPA



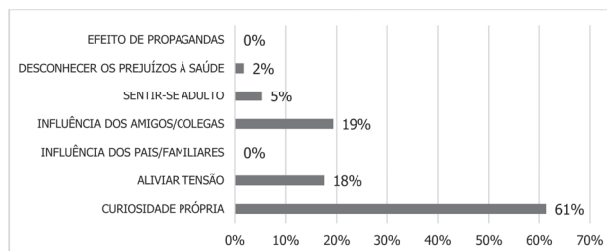
A Tabela 1 apresenta a relação dos tabagistas com o vício. Verificou-se que 67% nunca tentaram parar de fumar. Além disso, notou-se um comportamento de risco ao se observar que embora a maioria dos entrevistados (95%) tenha consciência dos malefícios do hábito, 14% não desejam parar de fumar e 70% não possuem opinião formada.

Tabela 1 - Comportamento dos estudantes dos cursos das FIPA em relação ao vício

Pergunta	%
Já tentou parar de fumar?	
Sim	33
Não	67
Têm consciência dos malefícios do hábito?	
Sim	95
Não	5
Desejo atual quanto ao hábito?	
Quero parar	16
Não quero parar	14
Não sei	70

Das motivações que levaram os alunos a iniciarem o hábito, a principal foi por curiosidade própria (61%) seguida por influência dos amigos/colegas (19%), para aliviar a tensão (18%), sentir-se adulto (5%) e por desconhecer os prejuízos à saúde. Nenhum dos entrevistados mencionou a influência dos pais ou o efeito de propagandas como motivação (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Motivos relacionados ao início do tabagismo entre os estudantes dos cursos da FIPA



Quanto aos aspectos psicossociais do tabagismo, a maioria (89%) fuma com os amigos, podendo-se notar uma relevante influência social sobre o hábito. A sensação mais declarada ao fumar foi o prazer (91%), evidenciando sua busca pelos estudantes. Foram mencionados também, embora com menor significância, a facilidade de relacionamento (5%), a elevação da autoestima (5%) e o maior status social (2%). A causa dominante da permanência no vício é o fato do mesmo ser caracterizado como um hábito relaxante (42%). A sensação de prazer e liberdade também se mostrou prevalente (25%), sucedida por hábito comum entre colegas e vício (19%), alívio do cansaço (9%) e aumento do atrativo pessoal (2%). A alternativa de ajudar a não engordar não foi assinalada por nenhum dos pesquisados (Tabela 2).

Tabela 2 - Aspectos psicossociais relacionados ao hábito do fumo entre os estudantes dos cursos das FIPA

Pergunta	%
Com quem fuma?	
Sozinho	30
Com os amigos	89
O que sente ao fumar?	
Maior aceitação	0
Maior status	2
Eleva autoestima	5
Facilidade de relacionamento	5
Prazer	91
Por que continua fumando?	
É um hábito relaxante	42
Alivia o cansaço	9
Sensação de prazer e liberdade	25
Hábito comum entre colegas	19
Vício	19
Ajuda a não engordar	0
Aumenta o atrativo pessoal	2

DISCUSSÃO

Dentre os alunos analisados, o percentual de tabagistas foi de 8,8%, próximo ao observado em diversos outros estudos que analisaram vários cursos e em várias cidades, nos quais a prevalência gira de 3,3% até 17,8%^{2,3,6,7}, porém com maior número de estudos com porcentagens em torno dos 10%. A prevalência

encontrada é próxima do percentual brasileiro total em 2015 foi de 10,4% de acordo com a Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL)⁸.

Em relação ao sexo, ambos seguem aproximadamente o padrão de outros artigos similares, nos quais a prevalência masculina é significativamente maior que a feminina^{2,3,6,7}. O mesmo se observa nos fumantes brasileiros, já que em 2015, 12,8% eram do sexo masculino e 8,3% do sexo feminino⁸.

A influência familiar sobre o início do ato de fumar pode não ser fator importante. A prevalência do mesmo é baixa, o mesmo observado em outros artigos^{2-5,9}. Entretanto, 67% dos entrevistados têm pais que tiveram contato com o tabagismo. Estudos mais aprofundados são necessários para relacionar ambas as variáveis.

Os motivos para o início do vício mostram-se prevalentemente relacionados com o fator social do ato (influência de amigos) e por curiosidade própria, justificativas tipicamente constatadas em outros estudos^{7,10}, e que estão relacionadas com a vulnerabilidade dos jovens a iniciar o ato de fumar, associada ao desejo de aceitação

social, à experimentação e ao escape do estresse^{11,12}.

CONCLUSÃO

O perfil dos fumantes possui dados interessantes. A maioria nunca tentou parar de fumar, apesar de quase a totalidade saber dos malefícios dos cigarros e de ser comum atualmente o contato com campanhas contra o tabagismo. Concomitantemente, 70% mostram-se indiferentes quanto ao hábito atual, não tendo posição clara quanto ao vício.

Esse estado de indiferença corrobora com o perfil psicossocial dos fumantes, pois a maioria fuma com os amigos e por prazer ou sensação de relaxamento. Logo, os fatores sociais do ato de fumar e as sensações que o fumo provoca, frente a uma época de turbulência emocional da juventude e da vida universitária, parecem sobrepujar a autoconsciência dos malefícios do vício. Entretanto, essa associação pode ser enganosa, visto que pode não haver um verdadeiro conhecimento dos danos que o cigarro causa, ou então, um distanciamento consciente desses efeitos frente ao estado psicossocial da vida atual do jovem.

REFERÊNCIAS

1. Mirra AP, Marcondes RS, Souza JMP, Stewien GTM. Tabagismo entre alunos e funcionários da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. *Saúde Soc* [Internet]. 1999 [citado em 24 jan. 2017]; 8(2):93-108. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/sausoc/v8n2/06.pdf>
2. Stramarii LM, Kurtzi M, Silva LCC. Prevalência e fatores associados ao tabagismo em estudantes de medicina de uma universidade em Passo Fundo (RS). *J Bras Pneumol*. 2009; 35(5):442-8.
3. Lopes F, Cunha SM, Zibetti M, Bizarro L. Padrão de consumo e expectativas em relação ao cigarro entre universitários. *Psic Saúde Doenças* [Internet]. 2014 [citado em 25 jan. 2017]; 15(2):439-53. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1645-00862014000200009&lng=pt
4. Menezes AMB, Hallal PC, Silva F, Souza M, Paiva L, D'Ávila A, et al. Tabagismo em estudantes de Medicina: tendências temporais e fatores associados. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2004 [citado em 10 dez. 2016]; 30(3):223-8. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132004000300007&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132004000300007>
5. Chiapetti N, Serbena CA. Uso de álcool, tabaco e drogas por estudantes da área de saúde de uma universidade de Curitiba. *Psicol Reflex. Crit*. 2007;20(2):303-13.
6. Rosa MI, Ciaciatori JFF, Panatto APR, Silva BR, Pandini JC, Freitas LBS, et al. Uso de tabaco e fatores associados entre alunos de uma universidade de Criciúma (SC). *Cad. Saúde Colet*. [Internet]. 2014 [citado em 10 dez. 2016]; 22(1):25-31. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2014000100025&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462X201400010005>.
7. Ramis TR, Mielke GI, Habeyche EC, Oliz MM, Azevedo MR, Curi HP. Tabagismo e consumo de álcool em estudantes universitários: prevalência e fatores associados. *Rev Bras Epidemiol*. 2012; 15(2):376-85.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. *Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016*. [Internet]. 2017 [citado em 02 mar. 2017]. Disponível em: http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/07/vigitel_2016_jun17.pdf
9. Abreu MNS, Souza CF, Caiaffa WT. Tabagismo entre adolescentes e adultos jovens de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: influência do entorno familiar e grupo social. *Cad Saúde Pública*. 2011; 27(5):935-43.
10. Precioso J. Quando e porque começam os estudantes universitários a fumar: implicações para a prevenção. *Análise Psicol*. 2004; 3(12):499-506.
11. Steptoe A, Wardle J, Pollard TM, Canaan L, Davies GJ. Stress, social support and health-related behavior: a study of smoking, alcohol consumption and physical exercise. *J Psychosom Res*. 1996; 41(2):171-80.
12. Byrne DG, Byrne AE, Reinhart MI. Personality, stress and the decision to commence cigarette smoking in adolescence. *J Psychosom Res*. 1995;39(1):53-62.

FOTOPROTEÇÃO NOS FUTUROS PROFISSIONAIS DE EDUCAÇÃO FÍSICA DA CIDADE DE CATANDUVA-SP

PHOTOPROTECTION IN THE FUTURE PHYSICAL EDUCATION PROFESSIONALS FROM THE CITY OF CATANDUVA

Camilla Cristina Iescas Streicher*, Fernanda Mori Figueiredo*, Lauro César Godoy*, Rafaela Marega Frigério Lopes**

RESUMO

O câncer de pele é o mais prevalente no Brasil e está em ascensão principalmente naqueles que se expõem ao sol sem fotoproteção. Assim, as pessoas que trabalham ao ar livre apresentam maiores riscos de desenvolver essa doença, sendo que as neoplasias dependem, em parte, do tipo de exposição sofrida. Identificar o conhecimento sobre lesões/câncer de pele e o uso de protetores solares, em estudantes da Educação Física. Estudo descritivo, transversal com aplicação de questionário sobre o conhecimento dos futuros educadores físicos quanto à fotoproteção. Verificou-se que cerca de metade dos estudantes não fazem uso de protetores solares (49,1%) e que o maior período de exposição aos raios ultravioletas dos mesmos ocorre entre 10h e 16h. Como os estudantes estão mais propensos a realizar seu futuro trabalho em exposição solar e na grade curricular não há uma orientação quanto aos riscos que essa exposição traz, nem como se proteger, viu-se necessário a implementação de medidas que possam corrigir tal vulnerabilidade.

Palavras-chave: Fotoproteção. Educação Física. Neoplasia.

ABSTRACT

Skin cancer is the most prevalent in Brazil and is on the rise, especially in those who are exposed to the sun without photoprotection. Thus, people working outdoors are at greater risk of developing this disease, once neoplasia depend in part on the type of exposure suffered. We aimed to identify the knowledge about skin lesions / cancer and the use of sunscreens in physical education students. It was a descriptive, cross-sectional study with questionnaire application about the knowledge of future physical educators regarding photoprotection. It was verified that about half of the students (49.1%) do not use sunscreens and that their largest period of exposure to ultraviolet rays occurs between 10am and 4pm. Once students are more likely to carry out their future work under solar exposure and once in the curriculum there is no guidance about the risks linked to this exposure neither about how to protect itself, we consider necessary to implement measures able to correct this vulnerability.

Keywords: Photoprotection. Physical education. Neoplasm.

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

** Doutora em Dermatologia pela PUCCAMP e docente nível 1 do curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino, na disciplina de Dermatologia. Contato: rafaelafrigerio@hotmail.com

Artigo originado de um projeto de pesquisa financiado por bolsa concedida pelas FIPA.



INTRODUÇÃO

O câncer de pele é a neoplasia de maior incidência no Brasil, logo é fundamental compreender quais são as atitudes que influenciam para tal fato. O culto ao corpo, levando tanto à prática de atividades físicas ao ar livre quanto à exposição solar prolongada para conquistar uma pele bronzeada são fatores que levam, muitas vezes, a uma exposição desprotegida, em particular nos adultos jovens¹.

Os tipos mais encontrados desse câncer são: o carcinoma basocelular (CBC) que é responsável por 70% dos diagnósticos de câncer de pele, com predominância nos homens acima de 30 anos de idade, e o carcinoma espinocelular (CEC), que abrange 20% dos casos e incide mais em idosos, ambos denominados cânceres de pele não melanoma. Já o câncer de pele melanoma tem origem nos melanócitos e está presente em 4% dos diagnósticos, embora venha crescendo rapidamente nas pessoas de raça branca².

Muitos fatores de risco contribuem para a gênese das lesões de pele, sendo alguns bem definidos, como: fatores genéticos, história familiar de câncer da pele e radiação ultravioleta (UV)³. Assim, as pessoas que trabalham ao ar livre apresentam maiores riscos de desenvolver essa doença, sendo que as neoplasias estão relacionadas ao tipo de exposição sofrida⁴.

A exposição de forma intermitente é um fator importante nos tipos melanoma e CBC, diferentemente do CEC, cuja exposição continuada é mais relevante. Contudo, tem sido considerado que a exposição cumulativa e excessiva durante os primeiros 10-20 anos de vida aumenta o risco para a doença^{5,6}.

Neste estudo, foram analisados os hábitos de exposição solar entre universitários de um curso de Educação Física bem como os seus conhecimentos acerca do assunto.

OBJETIVOS

Identificar o conhecimento sobre proteção solar e o uso desses protetores em estudantes de Educação Física das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA),

considerando-se que parte do trabalho é desenvolvido em áreas com exposição solar; oferecer informações complementares sobre o câncer de pele.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo, transversal, com base na aplicação de um questionário aos alunos do curso de Bacharelado em Educação Física do 1º ao 4º ano das FIPA.

O questionário continha perguntas de múltipla escolha, relacionadas ao uso de protetores solares e conhecimentos sobre o câncer de pele. Os dados obtidos foram tabulados, analisados e discutidos por meio de literatura relacionada ao tema. Após a aplicação do questionário, os alunos foram orientados e as dúvidas existentes sobre proteção ao sol e sobre câncer de pele, que não puderam ser reveladas antes da aplicação do mesmo para que não houvesse interferência nos dados coletados, foram sanadas.

Atendendo à Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde⁷, os participantes do trabalho assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), garantindo-lhes o anonimato e a confidencialidade dos dados.

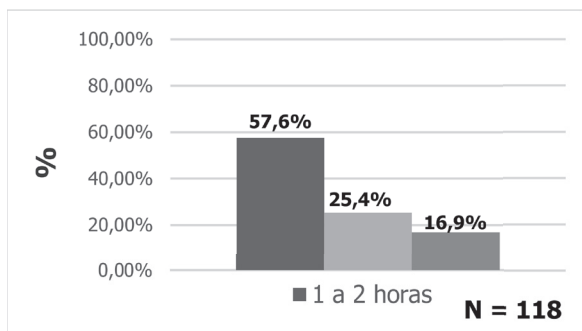
O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa das FIPA em novembro de 2016 com o número 1812588.

RESULTADOS

Ao todo, foram entrevistadas 118 pessoas, sendo 76 homens (64,4%) e 36 mulheres (33%); 6 não responderam o sexo; 50,8% dos participantes tinham entre 17 e 20 anos, 25,4% entre 21 e 24 anos, 13,5% entre 25 e 28 anos e 6,7%, mais de 29 anos; 3 alunos não responderam a idade. Quanto à etnia, 49,1% se consideravam brancos, 17,7%, pardos, 4,2%, negros, 4,2%, amarelos e 24,5% não responderam.

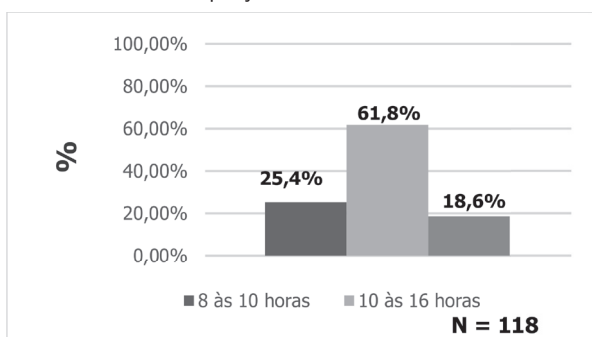
A questão inicial tinha como objetivo saber quanto tempo os alunos ficavam expostos ao sol diariamente e, no total, 57,6% responderam que permaneciam entre 1 a 2 horas expostos, 25,5%, entre 2 a 4 horas e 16,9%, mais de 4 horas (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Tempo de exposição solar



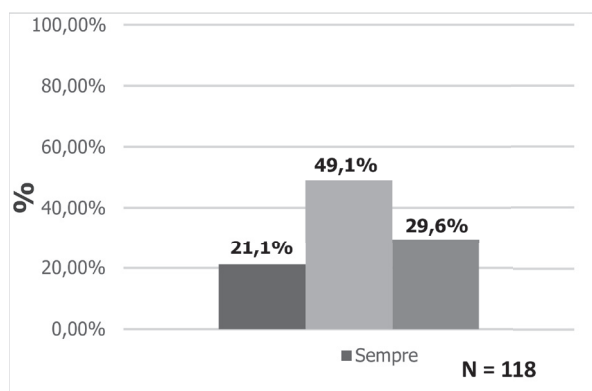
Sobre o horário de maior exposição (Gráfico 2), 25,4% responderam permanecer ao sol das 8h às 10h, 61,8% das 10h às 16h e 18,6% das 16h às 18h.

Gráfico 2 - Período de exposição solar



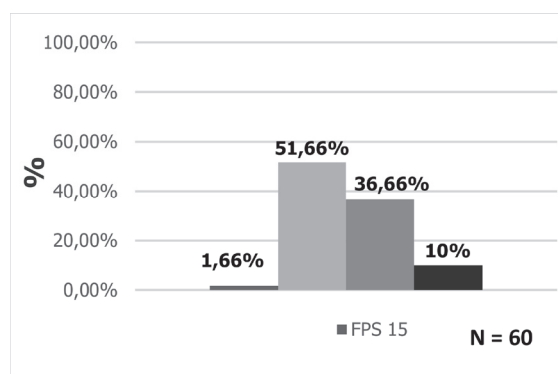
O Gráfico 3 representa a quantidade de alunos que fazem uso de loção fotoprotetora e dentre eles, 21,1% usam-na todos os dias, 49,1% nunca a utilizam e 29,6% usam-na apenas quando se expõem ao sol.

Gráfico 3 - Uso de proteção solar



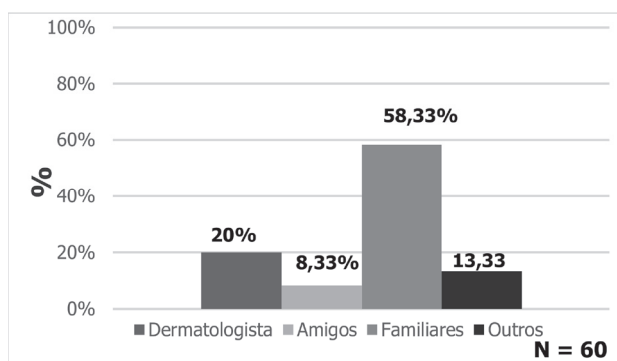
O Gráfico 4 compõe a resposta do FPS utilizado pelos alunos, dos quais 1,66% usam FPS 15, 51,66% usam FPS 30, 36,66% usam FPS 50 e 10% usam FPS maior que 50.

Gráfico 4 - FPS usado pelos alunos



O Gráfico 5 apresenta de quem foi a indicação do uso da fotoproteção, sendo 20% recomendado por dermatologista, 8,33% por amigos, 58,33% por familiares e 13,33% por outros.

Gráfico 5 - Quem indicou uso de fotoproteção



Outros meios foram citados como utilizados com o objetivo de se proteger do sol, dentre eles: 26,67% usavam boné, 6,67% vestes compridas, 1,67% luvas e 5% assinalaram outros. Quanto à reaplicação da loção protetora e sua frequência, 43,33% responderam reaplicar o protetor e 56,66% nunca fazê-lo (Gráfico 6). Dos que a reaplicam, 53,84% o fazem apenas uma vez e 42,3% de 3 em 3 horas (Gráfico 7); 3,8% não responderam.

Gráfico 6 - Reaplicam a fotoproteção

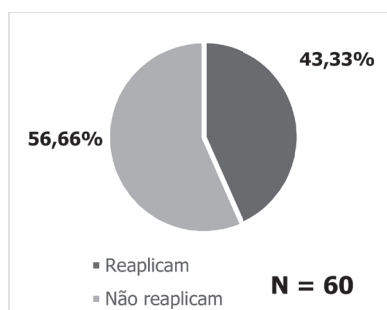
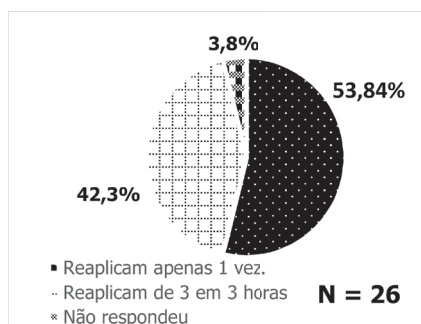
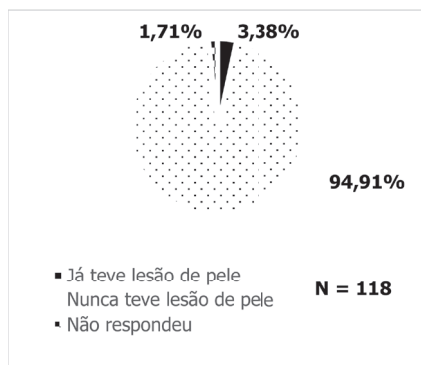


Gráfico 7 - Como reaplicam a fotoproteção



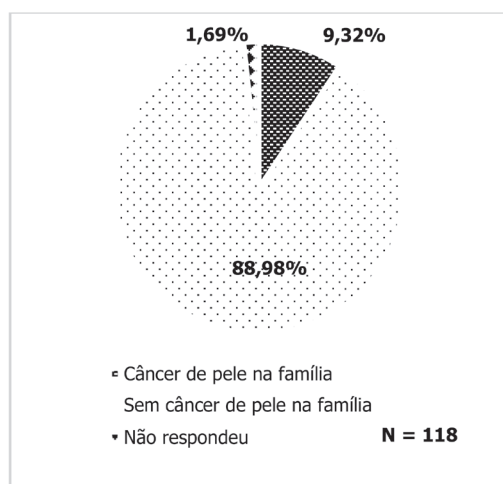
O Gráfico 8 ilustra que apenas 3,38% já apresentaram alguma doença de pele.

Gráfico 8 - História pessoal de lesão de pele



O Gráfico 9 representa história positiva de câncer de pele na família (9,32%).

Gráfico 9 - História familiar de câncer de pele



DISCUSSÃO

O uso de protetores solares é fundamental para a prevenção de lesões de pele, dentre elas, o câncer de pele. Sabe-se que quanto mais se é exposto à radiação UV, maior a chance de ocorrer uma mutação nas células e futuramente se transformar em um câncer. Profissionais da área da Educação Física tendem a trabalhar com frequência

em ambientes abertos e, portanto, expostos aos raios solares. Assim, é de interesse tanto dos profissionais e alunos quanto das instituições contratantes o conhecimento sobre medidas de prevenção que podem ser tomadas.

Neste estudo, os alunos da Educação Física foram identificados, bem como o conhecimento, antes de entrarem no mercado de trabalho. A exposição solar diária destes, que são ainda estudantes, era em sua maioria abaixo de quatro horas, totalizando 83,1% dos entrevistados; e somente 16,9% disseram se expor por mais de quatro horas diárias, porém, desse total, 60% afirmam nunca fazer uso de loções fotoprotetoras. Contudo, o tempo de exposição tende a se inverter com a inserção deles no mercado de trabalho⁸, onde, em geral, os locais mais vulneráveis são os de maior exibição direta ao meio ambiente como: a face, o pescoço, a área superior do tórax ("V" do decote), os dorsos das mãos e os braços⁹.

Quase metade dos entrevistados (49,1%) responderam nunca fazer uso da fotoproteção. Dos demais, 29,6% o fazem somente quando se expõem ao sol e apenas 21,1% disseram fazer o uso diário da loção. Dentro destes, a maioria, isto é, 51,66% utilizam loção com FPS 30 e 36,66% utilizam FPS 50. Percebe-se que entre os estudantes que fazem uso do fotoprotetor, usam fatores considerados bons, uma vez que o fator 30 é o fator mínimo recomendado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD)¹⁰. Contudo, há ainda uma outra questão a melhorar: a reaplicação do protetor. De acordo com as repostas obtidas pela aplicação dos questionários, menos da metade dos alunos (43,33%) reaplicam mais de uma vez por dia a loção. A reaplicação ideal, para garantir uma boa proteção aos raios solares, deveria ser feita de 3 em 3 horas ou quando ocorre transpiração excessiva/contato com água¹¹.

Outro dado interessante que a entrevista mostrou foi por quem veio a indicação para o uso da proteção solar. Como resultado, em 58,33% dos casos a indicação partiu de um familiar.

Considerando-se que estes graduandos serão futuramente inseridos no mercado de trabalho, saber o nível de conhecimento sobre a exposição solar e seus riscos é fundamental para que medidas preventivas sejam adotadas: programar as aulas para o início da manhã e, principalmente, para o final da tarde quando a incidência

das radiações passa a declinar, pois pelo questionário o maior horário de exposição (61,8%) dos estudantes ficou entre 10h e 16h, no qual se observa a maior incidência de radiação UV¹². Além disso, também se deveria conversar com os alunos sobre o uso de vestimentas especiais e complementos do uniforme esportivo para que estes tivessem maior segurança durante seu ofício, afinal pouco menos de 40% fazem uso desse método, o que pode predispor à perda da integridade física da pele.

Um outro ponto que deve ser abordado tanto aos educadores físicos quanto àqueles que ficam expostos ao sol é a realização do autoexame de pele, pois este procedimento é essencial na prevenção dos problemas dermatológicos, já que auxilia em sua detecção precoce. Portanto, todos eles devem ser encorajados a examinar a superfície cutânea incluindo áreas que não são expostas ao sol como: axilas, nádegas, genitais, além do couro cabeludo. Esta atitude é particularmente importante e recomendável para parentes de primeiro grau de pacientes com histórico de câncer de pele¹³, o que ocorreu em 9,32% dos entrevistados.

Logo, é fundamental que na grade curricular dos futuros educadores físicos haja um espaço em que se possa discutir sobre como se proteger das radiações solares, tendo em vista a maior incidência de lesões de pele nessas pessoas¹⁴. Também deve-se lembrar que a exposição contínua leva à uma maior chance de desenvolver CEC, e a intermitente, de melanoma e CBC.

CONCLUSÃO

O câncer de pele é o mais prevalente no Brasil e

está em ascensão principalmente naqueles que se expõem ao sol sem fotoproteção. Assim, as pessoas que trabalham ao ar livre apresentam maiores riscos de desenvolver essa doença, sendo que as neoplasias dependem do tipo de exposição sofrida.

Os educadores físicos tendem a exercer seu ofício, em grande parte, sob a exposição de raios ultravioletas, logo o conhecimento sobre as formas de proteção frente ao risco de desenvolvimento de lesões de pele por estes é imprescindível.

Neste artigo evidenciou-se que a maioria dos entrevistados, embora permaneça menos de duas horas expostos ao sol, o maior período em que isso ocorre é o de maior incidência solar, entre 10h e 16h, sendo que somente metade dos alunos faz uso de fotoproteção, ou diariamente ou quando em atividades em ambientes abertos.

Como a indicação do protetor solar foi feita em mais da metade dos casos por familiares e não por um dermatologista, as recomendações sobre a reaplicação não foram seguidas adequadamente, porém os fatores de proteção indicados foram maiores ou iguais a 30FPS.

Assim, fica claro que os estudantes de Educação Física, futuros profissionais vulneráveis à exposição solar excessiva, precisam de maiores orientações sobre fotoproteção, o que poderia ser feito durante o curso, com implementação na grade curricular. Afinal, pelos resultados obtidos, o conhecimento dos mesmos ficou aquém do esperado.

REFERÊNCIAS

1. Castilho IG, Leite RMS, Sousa MAA. Exposição e fatores de risco para o câncer de pele: uma avaliação de hábitos e conhecimentos entre estudantes universitários. *An Bras Dermatol*. 2010; 85(2):173-8.
2. Oliveira LMC, Glauss N, Palma A. Hábitos relacionados à exposição solar dos professores de educação física que trabalham com atividades aquáticas. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(3):445-50.
3. Balogh TS, Velasco MVR, Pedriali CA, Kaneko TM, Baby AR. Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(4):732-42.
4. COPEC. Eficiência de tecidos fotoprotetores como equipamento de proteção individual contra os efeitos nocivos da radiação ultravioleta: XIV Safety, Health and Environment World Congress. Cubatão. 20-23 de julho de 2014.
5. UFRRJ. Fator solar. [Internet] [citado em 02 jan. 2017]. Disponível em: <http://www.ufrrj.br/institutos/it/de/acidentes/fator.htm>
6. Schalka S, Steiner D. Consenso Brasileiro de Fotoproteção da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Rio de Janeiro: SBD; 2014.
7. Ministério da Saúde (BR). Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196, de 10 de outubro de 1996: Diretrizes e Normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília, DF; 1996.
8. Lim H, Naylor M, Honigsmann H, Gilchrist BA, Cooper K, Morison W, et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference on UVA protection of sunscreens: summary and recommendations. *J A Acad Dermatol*. 2001; 44(3):505-8.
9. Bauer J, Büttner P, Wiecker TS, Wiecker TS, Luther H, Garbe C. Effect of sunscreen and clothing on the number of melanocytic nevi in 1,812 german children attending day care. *Am J Epidemiol*. 2005; 161(7):620-7.
10. Santos S. Esclareça suas dúvidas sobre proteção solar. [Internet] [citado em 14 abr. 2017]. Disponível em: <https://www.sbcd.org.br/pagina/2274>

11. Luna FP, Cassino S, Cassino F, Mirabelli F. Inovação em Fotoproteção II. Rev Pharm Compounding [Internet]. 2004 [citado em 14 abr. 2017]; 6(6). Disponível em: http://www.trdsystem.com.br/silasoma/pdf/Inovacao_em_Fotoprotecao2.pdf
12. Moehrle M. Outdoor sports and skin cancer. Clin Dermatol 2008; 26:12-5.
13. Huncharek M, Kupelnick B. Use of topical sunscreens and the risk of malignant melanoma: a meta-analysis of 9067 patients from 11 case-control studies. Am J Public Health. 2002; 92:1173-7.
14. Purim KSM, Leite N. Fotoproteção e exercício físico: [revisão]. Rev Bras Med Esporte. 2010; 16(3):224-9.

METODOLOGIAS ATIVAS E TRADICIONAIS NO ENSINO DE MEDICINA: AVALIAÇÃO DO CONTEÚDO APREENDIDO

ACTIVE AND TRADITIONAL METHODOLOGIES IN MEDICINE TEACHING: EVALUATION OF THE SEIZED CONTENT

Manzêlio Cavazzana Júnior*, Mariana Augusta Sansoni**, Joice Dias Cucick**, Márcia Alcântara dos Santos Cavazzana***

RESUMO

As Leis de Diretrizes e Bases atuais para os cursos de Medicina recomendam as metodologias ativas de ensino e este fato tem permitido a articulação entre a universidade, o serviço e a comunidade, por possibilitar uma leitura e intervenção consistente sobre a realidade. Nesse sentido, duas metodologias vêm sendo reconhecidas como ativadores da integração ensino e serviço de saúde, o *Team Based Learn* e o *Problem Based Learn*. Estas metodologias são utilizadas principalmente por instituições americanas, mas há décadas são utilizadas por várias instituições brasileiras. O objetivo deste estudo foi avaliar a capacidade de retenção de conteúdo de uma disciplina ministrada no curso de Medicina de uma instituição paulista, comparando métodos tradicionais e ativos. A metodologia utilizada foi baseada na aplicação de provas objetivas ao longo de um ano, alternando o método tradicional com métodos ativos. As questões foram elaboradas de acordo com as recomendações do *National Board of Medical Examiners*. Nossos resultados até o momento mostram que os assuntos abordados com metodologias ativas, especialmente de aprendizagem em grupo *Team Based Learn*, estão sendo capazes de promover uma maior retenção de conteúdo em relação aos abordados com metodologias tradicionais de ensino.

Palavras-chave: Leis de Diretrizes e Bases. Aprendizagem baseada em equipe. Aprendizagem baseada em problema. Ensino de Medicina.

ABSTRACT

The current guidelines and bases Laws for medical courses recommend active teaching methodologies and this fact has allowed the articulation between the university, the service and the community, for enabling a consistent interpretation and intervention on reality. In this sense, two methodologies have been recognized as activators of teaching and health service integration, the *Team Based Learning* and the *Problem Based Learning*. These methodologies are mainly used by American institutions, but for decades they have also been used by several Brazilian institutions. The objective of this study was to evaluate the content retention capacity of a discipline taught in the medical course of a São Paulo State institution, comparing traditional and active methods. The methodology used was based on the application of objective tests over one year, alternating the traditional method with active methods. The questions were drawn up according with the recommendations of the *National Board of Medical Examiners*. So far, our results show that the topics covered with active methodologies, especially with group learning, like the *Team Based Learning*, are being able to promote a greater retention of content if compared with those approached with traditional teaching methodologies.

Keywords: Guidelines and Bases Laws. Team based learning. Problem based learning. Medical teaching.

* Docente das disciplinas de Parasitologia e Micologia do curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: manzelio@yahoo.com.br

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

*** Docente da disciplina Microbiologia do curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.



INTRODUÇÃO

Educação e Saúde pertencem historicamente à categoria dos conhecimentos responsáveis pela elevação da qualidade de vida¹.

O processo ensino-aprendizagem é complexo, apresenta um caráter dinâmico e não acontece de forma linear como uma somatória de conteúdos acrescidos aos anteriormente estabelecidos². As Leis de Diretrizes e Bases (LDB) atuais para os cursos de Medicina recomendam as metodologias ativas de ensino e isso tem permitido a articulação entre a universidade, o serviço e a comunidade, por possibilitar uma leitura e intervenção mais consistente sobre a realidade, valorizar todos os atores no processo de construção coletiva e seus diferentes conhecimentos e promover a liberdade no processo de pensar e no trabalho em equipe². Nesse sentido, dois instrumentos vêm sendo reconhecidos como ativadores da integração ensino e serviço de saúde: O *Problem Based Learn* (PBL) e o *Team Based Learn* (TBL), porém, novas metodologias em um cenário de ensino demandam novos métodos de avaliação que devem de forma mais fidedigna possível medir o nível de retenção de conteúdo pelos educandos². Atualmente os métodos de avaliação têm sido intensamente questionados quanto a sua validade e veracidade em relação ao método de ensino, especialmente quando se trata de novas metodologias³. Sabe-se, porém, que o denominador comum de uma avaliação bem sucedida está no planejamento e competência do avaliador.

OBJETIVO

Este estudo teve o objetivo de avaliar a capacidade de apreensão de conteúdo de uma disciplina ministrada em um curso de Medicina de uma instituição paulista, comparando métodos tradicionais e ativos.

MATERIAL E MÉTODO

A metodologia utilizada foi baseada na aplicação de provas objetivas ao longo de um ano, sendo a elaboração das questões de acordo com as recomendações do *National Board of Medical Examiners* (NBME)⁴, um tratado que reúne artigos de revistas especializadas e que é atualizado anualmente. As provas foram bimestrais, contendo 50 testes com cinco alternativas cada, sendo uma correta e quatro distratores. Foram elaboradas

questões com diferentes níveis de dificuldade, e a avaliação foi calibrada para uma expectativa média de acerto entre os alunos (*blue print*) de 70%. Durante o decorrer do ano, 10 assuntos tratados em uma avaliação anterior foram escolhidos aleatoriamente e inseridos na avaliação do bimestre seguinte sem o conhecimento antecipado dos alunos. Desses assuntos, cinco foram trabalhados com a metodologia de aprendizado em grupo TBL e cinco trabalhados com metodologias tradicionais. Foi tomado o cuidado para que em todas as provas fossem inseridas questões com no mesmo nível de dificuldade das avaliações anteriores. As questões inseridas dos bimestres anteriores não fizeram parte da nota bimestral, mas, como incentivo, foi oferecido um bônus para os alunos que acertassem acima de 70% das questões extras.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em nosso estudo comparamos duas metodologias de ensino, sendo uma tradicional (jesuítica) e outra ativa de aprendizado baseado em equipes (TBL), pela qual o aluno busca a informação e a valida posteriormente com o professor. De acordo com os resultados, verificamos que os assuntos abordados com o método TBL teve um índice de acertos maior e a fixação de conteúdo mais eficaz, uma vez que o índice de acertos permaneceu alto (Gráfico 1), mesmo até quatro meses da abordagem dos assuntos anteriores. Os assuntos trabalhados com metodologias tradicionais (Gráfico 2) também se mostraram eficazes na apreensão dos conhecimentos, porém, o número de acertos foi bem menor em relação à metodologia ativa. Todas as provas foram calibradas para uma expectativa de acerto médio de 70% da qual foi gerado um resultado aproximado (Tabela 1). O teste do Alpha de Cronbach permite determinar o limite inferior da consistência interna de um grupo de variáveis ou itens. Este limite corresponderá à correlação que se espera obter entre a escala usada e outras escalas hipotéticas, do mesmo universo e com igual número de itens utilizados para medir a mesma característica. Esse índice é mensurado de 0 a 1, sendo aceitável, de acordo com o *National Board of Medical Examiner* a partir de 0,7, porém esse número torna-se subjetivo pois depende do número de questões impostas em uma avaliação, quanto mais próximo de 100 questões o índice se torna mais consistente e constante.

Gráfico 1 - Porcentagem de alunos que acertaram questões inseridas quatro meses após o assunto ter sido abordado pelo método de aprendizado em grupo TBL. A região marcada mostra as questões relativas ao assunto de bimestres anteriores

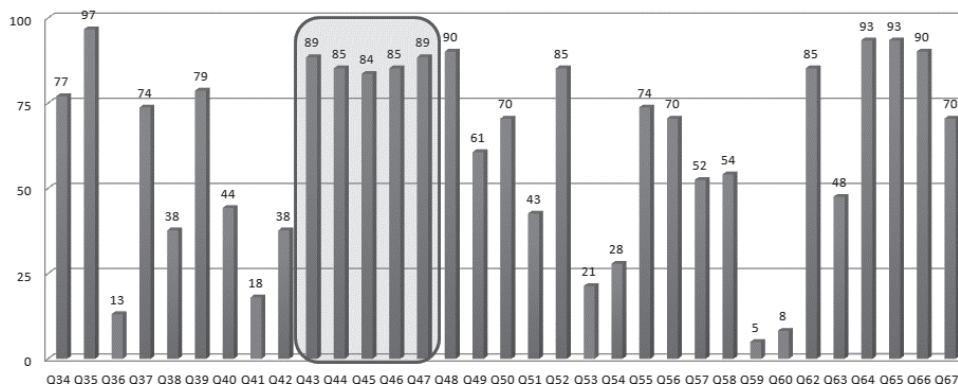


Gráfico 2 - Porcentagem de alunos que acertaram questões inseridas quatro meses após o assunto ter sido abordado pelo método tradicional de ensino. A região marcada mostra as questões relativas ao assunto de bimestres anteriores

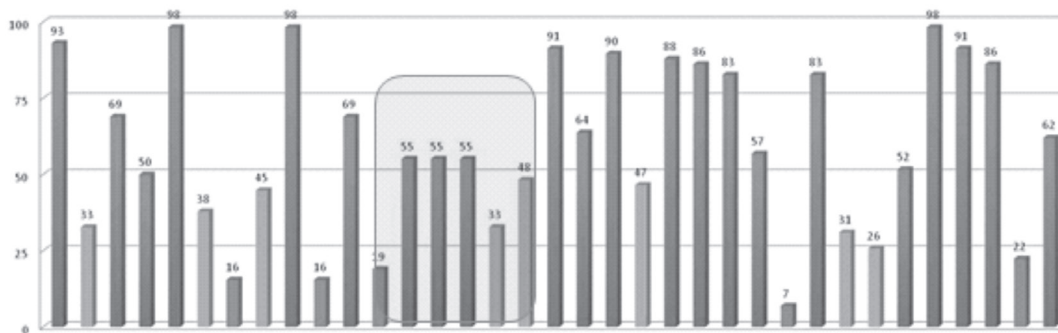


Tabela 1 - Avaliação estatística relativa aos resultados das avaliações

Média	6,43
Máximo	8,51
Mínimo	3,78
Desvio Padrão	0,89
Mediana	6,49
Alfa de Crombach	0,78

A formação do médico durante a graduação é um longo processo de aquisição de competências referentes ao domínio técnico, ético e relacional da profissão, que reafirmam valores históricos e ganham contornos atuais no discurso da humanização das práticas de saúde⁵. Durante a aplicação dos métodos ativos de ensino, os alunos se mostraram refratários ao método, mas foram convencidos a participar após uma apresentação dessa metodologia aplicada em outras instituições dentro e fora do Brasil.

As diretrizes curriculares para o curso médico preconizam desenvolver habilidades de comunicação, valores éticos e atitudes de sensibilidade e compreensão com o sofrimento alheio, pois se sabe que, na Medicina, relações sem o legítimo interesse e preocupação com o

outro comprometem a qualidade da própria realização técnica do ato médico⁶. Foi realizada uma discussão sobre a metodologia e, pelo olhar dos alunos, a sala de aula tornou-se mais interessante, pois havia a possibilidade de discussão com os demais colegas do grupo. Além disso, a presença do professor deu mais segurança e robustez ao entendimento do assunto, e um roteiro elaborado pelo professor com tópicos e objetivos claramente propostos facilitou e estimulou o estudo antes da atividade e promoveu um entendimento melhor para os alunos dos objetivos dessa atividade.

A adoção de qualquer estratégia de inovação deve considerar a prática de avaliação, integrada à reflexão e transformação⁷. A avaliação deve ser processual e formativa para a inclusão, autonomia, diálogo e reflexões coletivas, na busca de respostas e caminhos para a solução de problemas, intervenções e acompanhamento de avanços discentes⁸. A prática de avaliação tem sido recomendada como uma atividade permanente e indissociada da dinâmica das metodologias de ensino-aprendizagem nas diretrizes curriculares dos cursos da área de saúde⁹.

CONCLUSÃO

Em conjunto, nossos dados nos mostram que a busca ativa pelo conhecimento gera um maior interesse e

aprofundamento do aluno ao tema e também a apreensão maior de conteúdo.

REFERÊNCIAS

1. Gomes AP, Dias-Coelho UC, Cavalheiro PO, Gonçalves CAN, Rôças G, Siqueira-Batista R. A educação médica entre mapas e âncoras: a aprendizagem significativa de David Ausubel, em busca da arca perdida. *Rev Bras Educ Méd*. 2008; 32(1):105-11.
2. Souza CS, Iglesias AG, Pazin-Filho A. Estratégias inovadoras de ensino. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2014; 47(3):284-92.
3. Troncon LEA. Ensino médico de graduação: em busca de maior qualidade. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 1996; 29:365-71.
4. Kasim RM. What can studies of problem-based learning tell us? Synthesizing and modeling PBL effects on national board of medical examination performance: hierarchical linear modeling meta-analytic approach. *Adv Health Sci Educ Theory Pract*. 1999; 4(3):209-21.
5. Gordon J. ABC of learning and teaching medicine: one to one teaching and feedback. *BMJ* 2003; 326: 543-5.
6. Mitre SM, Siqueira-Batista R, Girardi-de-Mendonça JM, Morais-Pinto NM, Meirelles CAB, Pinto-Porto C, et al. Metodologias ativas de ensino-aprendizagem na formação profissional em saúde: debates atuais. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2008; 13(Sup 2):2133-44.
7. Pereira OP, Almeida TMC. Medical education according to a resistance pedagogy. *Interface Comunic Saúde Educ*. 2005; 9(16):69-79.
8. Gurpinar E, Musal B, Aksakoglu G, Ucku R. Comparison of knowledge scores of medical students in problem-based learning and traditional curriculum on public health topics. *BMC Med Educ*. 2005; 5:7.
9. Cunha SC. Aula dialogada na educação médica: um estudo quantitativo. [tese]. Porto Alegre (RS): Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2015.

FATORES QUE INFLUENCIAM OS ACADÊMICOS NA ESCOLHA PELA ESPECIALIDADE DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE

FACTORS INFLUENCING ACADEMICS IN THE CHOICE FOR THE SPECIALTY OF FAMILY AND COMMUNITY MEDICINE

João Marcelo Caetano José Floridi Porcionato*, Gustavo Luís Contado Alves**, Júlia Rodrigues Faria**, Juliana Nakamoto Murari**, Luís Gustavo Cunha Claudino**, Paula Ferreira Pinheiro**, Maira Tiemi Cavazzana Sonoda***

RESUMO

A Estratégia de Saúde da Família (ESF) configura-se como a porta de entrada principal do Sistema Único de Saúde e do modelo de cuidado na Atenção Primária à Saúde, sendo de extrema importância no cenário brasileiro. A Medicina de Família e Comunidade (MFC) tem papel crucial nessa ESF, sendo a especialidade médica mais capacitada em competência e habilidades para tal setor. O médico de família é um clínico generalista que trabalha com os princípios de integralidade, longitudinalidade, coordenação do cuidado e resolutividade, permitindo um atendimento adequado independente da idade, sexo ou diagnóstico. Devido a essa importância, o estudo objetivou identificar fatores que influenciam os estudantes a optarem pela especialização em Medicina de Família e Comunidade nas Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), visto que ainda há um grande déficit na relação entre especialistas formados e demanda idealizada para uma ESF universal e de qualidade no país. Participaram desta pesquisa 311 graduandos do 1º ao 6º ano do curso de Medicina através de um questionário estruturado, não nominal, composto por questões fechadas e de múltipla escolha. Na análise dos resultados, notou-se que os alunos demonstraram maior facilidade para escolher os motivos que os desmotivam a escolha pelo Médico de Família e Comunidade do que os que os motivam. Apesar do recente incentivo e aumento da carga horária em MFC na graduação, o interesse pelo Médico de Família e Comunidade ainda não sofreu grande mudança. Acreditamos que esta pesquisa possa ajudar a entender um pouco mais o porquê dessa não adesão a uma especialidade de tão grande importância à população e ao SUS.

Palavras-chave: Medicina de Família e Comunidade. Atenção primária à saúde. Estudantes. Especialidade médica.

ABSTRACT

The Family Health Strategy (FHS) is the main gateway of the Unified Health System, as well as the care model in Primary Health Care, being extremely important in the Brazilian scenario. The Family and Community Medicine (FCM) plays a crucial role in the FHS, being the most qualified medical specialty in competence and skills for that sector. The family doctor is a general practitioner working with the principles of integrality, longitudinality, care coordination and resolution, allowing an adequate care, regardless of age, gender or diagnosis. Due to this importance, the study aimed to identify factors influencing students to choose the specialization in Family and Community Medicine at the Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), since there is still a great gap in the relationship between trained specialists and idealized demand for an universal and qualified FHS in the country. 311 undergraduates from the 1st through the 6th year of the medical course took part to this study, filling a structured, non-nominal questionnaire composed of closed-ended and multiple-choice questions. Analyzing the results, it was noticed that the students showed a greater facility to choose the reasons discouraging the choice of the Family and Community Doctor than those motivating them. Despite the recent incentive and increase in FCM class time in graduation courses, the interest in Family and Community Doctor has not changed much. We believe that this research can help to understand a little more the reasons for this non-adherence to a specialty of such great importance to the population and to Unified Health System.

Keywords: Family practice. Primary health care. Students. Medicine.

* Mestre em Saúde na Comunidade e Docente do curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: joao.porcionato@gmail.com.

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

***Médica graduada pelo curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.



INTRODUÇÃO

Desde a criação do Sistema Único de Saúde (SUS), em 1988, a Atenção Primária à Saúde (APS), junto com a Estratégia de Saúde da Família (ESF), configura-se como o alicerce do sistema de saúde brasileiro, sendo imprescindível a participação de profissionais qualificados nesse nível de atenção, entre eles o Médico de Família e Comunidade (MFC)¹.

A APS caracteriza-se por um conjunto de ações de saúde, no âmbito individual e coletivo, que abrange a promoção e a proteção da saúde, a prevenção de agravos, o diagnóstico, o tratamento, a reabilitação, a redução de danos e a manutenção da saúde com o objetivo de desenvolver uma atenção integral que impacte na situação de saúde e autonomia das pessoas e nos determinantes e condicionantes de saúde das coletividades. É preconizada que seja a principal porta de entrada do SUS e centro de comunicação a outros setores da Rede de Atenção à Saúde¹.

A ESF configura-se como estratégia dessa porta de entrada, sendo representativa no cenário brasileiro e mundial. É tida como estratégia prioritária de expansão, qualificação e consolidação da APS por favorecer uma reorientação do processo de trabalho com maior potencial de aprofundar os princípios, diretrizes e fundamentos da APS, de ampliar a resolutividade e impacto na situação de saúde das pessoas e coletividades, além de propiciar uma importante relação custo-efetividade^{1,2}.

Para sua operacionalização com eficácia e qualidade, é imprescindível a participação de profissionais especializados ao programa e a suas demandas específicas, como no caso do MFC. O MFC aprende a atuar com a equipe multidisciplinar proposta pela APS e apresenta competência clínicas generalistas baseadas nos princípios da universalidade, acessibilidade, territorialização, equidade, humanização, resolutividade, longitudinalidade e integralidade, sendo, assim, o profissional médico mais capacitado nesse setor de saúde³.

O Brasil completa duzentos anos de ensino médico ao tempo em que se comemoram os vinte e nove anos do SUS, num contexto caracterizado por um intenso e crescente debate nos mais diferentes campos da Medicina. Atualmente, o ensino médico é, a nível mundial, objeto de estudos, pesquisas e formulações novas, influenciado

por aspectos políticos, didático-pedagógicos, culturais e comunitários relacionados às mudanças nos sistemas e serviços de saúde e à própria educação brasileira e mundial^{2,4}.

De acordo com as Diretrizes Curriculares Nacionais (DCN) do Curso de Graduação em Medicina, a Resolução nº 3, de 20 de junho de 2014, no Art. 3º, "O graduado em Medicina terá formação geral, humanista, crítica, reflexiva e ética, com capacidade para atuar nos diferentes níveis de atenção à saúde, com ações de promoção, prevenção, recuperação e reabilitação da saúde, nos âmbitos individual e coletivo, com responsabilidade social e compromisso com a defesa da cidadania, da dignidade humana, da saúde integral do ser humano e tendo como transversalidade em sua prática, sempre, a determinação social do processo de saúde e doença"⁵. Neste contexto, a Saúde Coletiva e a Medicina de Família e Comunidade vêm ganhando espaço na grade curricular do ensino médico. Entretanto, nota-se certa rejeição dos acadêmicos para com as disciplinas que envolvem a MFC e a APS. As pesquisas acerca dos motivos que levam a essa rejeição ainda são escassas⁶.

Sabe-se que, em 2015, de 20.556 vagas credenciadas para R1 em todo o país, apenas 1.520 vagas de residência médica destinavam-se à especialidade de Medicina de Família e Comunidade (7,3%) e destas, apenas 400 foram preenchidas (26,3%). Valores muito diferentes dos encontrados em países com Sistemas de Saúde estruturados e voltados a uma Atenção Primária à Saúde de excelência, como o Canadá, no qual 44,3% das vagas em residência médica se designavam à especialização em Medicina de Família e Comunidade⁷.

Diante desse cenário e para a melhoria da APS e do SUS, existem pesquisas que visam quantificar os fatores que influenciam o interesse dos estudantes de Medicina em optar pela MFC como especialidade^{6,8}. Para isso, o questionário do presente estudo foi elaborado baseado em elementos previamente discutidos em trabalhos, tais como integração professor-aluno, integração aluno-aluno, estrutura curricular, didática de ensino, infraestrutura e condições de trabalho⁷.

OBJETIVOS

O estudo objetivou identificar, nas Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), alguns dos diversos fatores

envolvidos que influenciam os estudantes na escolha pela especialidade Medicina de Família e Comunidade a fim de, e com base nos dados coletados, servir como fonte de informação a futuras estratégias para modificar e melhorar o método de abordagem da especialidade durante a graduação.

MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa quantitativa cujo universo de amostra compreende graduandos em Medicina do primeiro ao sexto ano das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA) na cidade de Catanduva-SP. O instrumento de coleta de dados consistiu em um questionário estruturado, não nominal, composto por 23 questões fechadas e de múltipla escolha. O questionário foi aplicado voluntariamente pela Liga de Medicina de Família e Comunidade (LMFC) nas FIPA e foi enviado, para um posterior trabalho de âmbito nacional, à Associação Brasileira de Ligas Acadêmicas de Saúde da Família (ALASF). Tal documento foi acompanhado de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) com intuito de explicar a confidencialidade e a importância da pesquisa, além de esclarecer qualquer dúvida eventual referente à pesquisa científica.

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdades Integradas Padre Albino

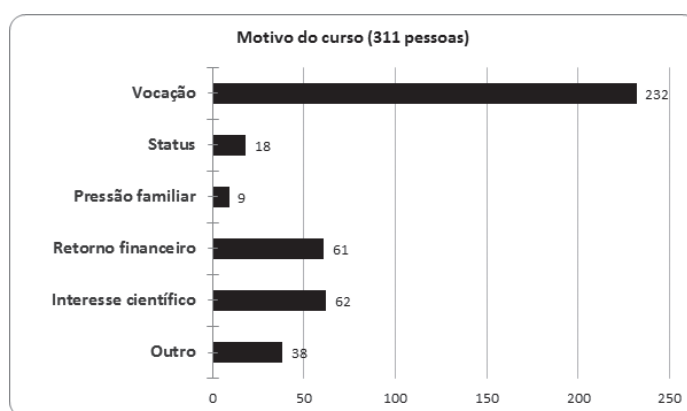
(CEP-FIPA), CAAE 56204216.9.2010.5430, aprovado sob parecer nº 1812553.

RESULTADOS

Dos 384 graduandos do curso de Medicina das FIPA, 311 responderam ao questionário e assinaram o TCLE. Contabilizando os graduandos em séries, obtivemos respostas de 52 alunos da 1ª série, 57 da 2ª série, 62 da 3ª série, 28 da 4ª série, 56 da 5ª série e 56 da 6ª série. A idade dos participantes variou entre 18 e 36 anos, com média de 23,15 anos. Dos participantes, 184 eram do sexo feminino e 127 do sexo masculino.

A questão 14 tinha como objetivo saber o(s) motivo(s) pelos quais escolheram o curso de Medicina, com seis alternativas possíveis para escolha, sendo elas: vocação, status, pressão familiar, retorno financeiro, interesse científico, outro. Dos resultados, há uma majoritária prevalência do subitem vocação, com 232 participantes escolhendo-o como principal motivo. Em seguida, temos, em ordem decrescente: o interesse científico (62), retorno financeiro (61), outro (38), status (18) e pressão familiar com 9 participantes. É importante levarmos em consideração que cada participante, nesta questão, poderia escolher mais de uma alternativa (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Motivo da escolha do curso de Medicina



Relacionando os resultados da questão sobre "motivo da escolha do curso de medicina" com a série dos participantes e com os itens vocação e retorno financeiro construímos a Tabela 1. Percebe-se que há uma semelhança proporcional entre as séries, com a vocação sendo escolhida por, aproximadamente, 75% dos

participantes de cada série, e o retorno financeiro, por 15% dos participantes. Uma única exceção é o grande interesse por retorno financeiro na primeira série, com 42% dos participantes elegendo-o como um dos motivos de ter escolhido seu curso.

Tabela 1 - Proporção de estudantes de cada ano da graduação que assinalaram os itens vocação e retorno financeiro como motivos de escolha do curso de Medicina

Ano	Vocação	Retorno financeiro
1° (n=52)	39 (75,00%)	22 (42,30%)
2° (n=57)	40 (70,17%)	8 (14,03%)
3° (n=63)	44 (70,96%)	8 (12,90%)
4° (n=28)	28 (78,27%)	5 (17,80%)
5° (n=56)	42 (86,14%)	10 (17,85%)
6° (n=56)	41 (73,28%)	8 (14,28%)

Na questão sobre se os participantes "apresentam ou não interesse pela MFC e, se sim, em qual ano da graduação esse interesse foi despertado", dentre todos os avaliados, apenas 53 relataram interesse pela especialidade, sendo que destes, 19 descobriram seu interesse na 1° série, 13 na 2° série, 12 na 3° série, 5 na 4° série, 3 na 5° série e 1 na 6° série.

Questionados se "pretendem escolher a MFC como especialidade", apenas 15, dentre todos os entrevistados, afirmam que pretendem cursar tal especialização, e desses, 1 está cursando a 1° série, 1 a 2° série, 5 a 3° série, 2 a 4° série, 3 a 5° série e 3 a 6° série.

Quanto à "Renda Familiar" e "Interesse pela Medicina de Família e Comunidade", na Tabela 2, dos 311 alunos entrevistados, apenas 2 dos 20 que apresentam renda familiar menor que 5 salários mínimos demonstraram interesse em MFC (10%), 24 dos 117 que apresentam renda familiar entre 5 a 10 salários mínimos demonstraram interesse (21%), 18 dos 83 que apresentam renda familiar entre 10 a 20 salários mínimos demonstraram interesse (22%), 5 dos 53 que apresentam renda familiar maior que 20 salários mínimos demonstraram interesse (9%) e 4 dos 36 que não sabiam relatar sua renda familiar, demonstraram interesse (11%). Prevaleceu, portanto,

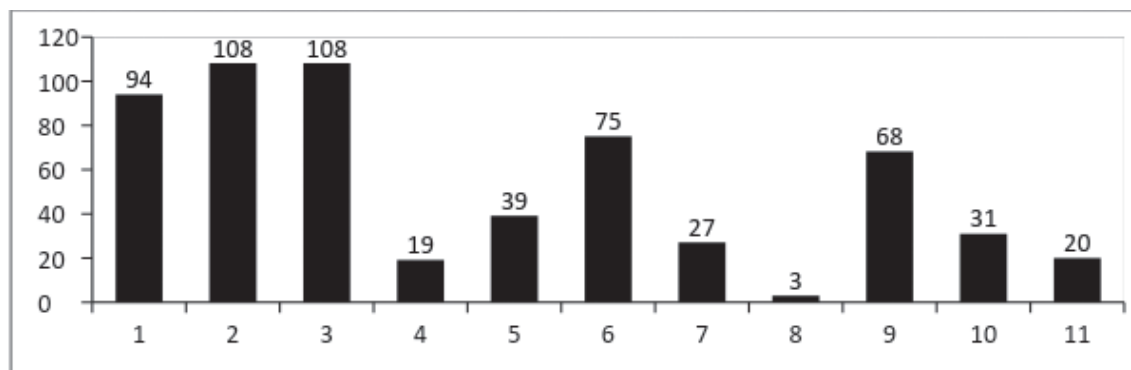
como o maior número de interessados na MFC os alunos que compõem a renda média entre 5 e 20 salários mínimos.

Tabela 2 - Relação entre a renda familiar e o interesse pela MFC

	SIM	NÃO	Relação Interessados pelo Total
Menos de 5 salários mínimos	2	18	10%
De 5 a 10 salários mínimos	24	93	21%
De 10 a 20 salários mínimos	18	65	22%
Mais de 20 salários mínimos	5	48	9%
Não sei	4	32	11%
Não responderam esta questão	2		

Na questão estruturada para que cada entrevistado assinalasse quatro de 12 fatores que o estimularam a ter mais interesse pela MFC como especialidade (Gráfico 2), foi observado que: *estilo de vida médico* (94 assinalaram); *valorização da medicina centrada na pessoa* (108 assinalaram); *valorização da APS e suas características* (108 assinalaram); *contato com a disciplina antes da graduação* (19 assinalaram); *contato com a disciplina durante a graduação* (39 assinalaram); *compromisso social da especialidade* (75 assinalaram); *influência de médicos/professores* (27 assinalaram); *influência familiar* (3 assinalaram); *foco em saúde pública* (68 assinalaram); *condições de acesso/duração da residência médica* (31 assinalaram); *outros* (20 assinalaram) e *nenhum* (653 total). É importante ressaltar que grande parte dos participantes da pesquisa não preencheram os quatro fatores como havia sido solicitado e, nesses casos, os itens não preenchidos foram englobados na categoria *nenhum*.

Gráfico 2 - Fatores que estimulam a escolher a especialidade Medicina de Família e Comunidade

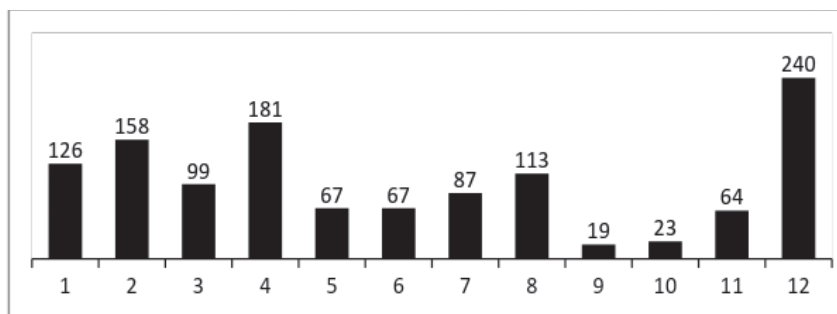


*(1) *estilo de vida médico*, (2) *valorização da medicina centrada na pessoa*, (3) *valorização da APS e suas características*, (4) *contato com a disciplina antes da graduação*, (5) *contato com a disciplina durante a graduação*, (6) *compromisso social da especialidade*, (7) *influência de médicos/professores*, (8) *influência familiar*, (9) *foco em saúde pública*, (10) *condições de acesso/duração da residência médica* e (11) *outros*.

Por fim, em outra questão formulada para que cada entrevistado indicasse quatro de 11 fatores que o desestimulam a optar pela MFC como especialidade (Gráfico 3), os resultados mostraram: *pouco prestígio da MFC comparada a outras especialidades* (126 assinalaram), *falta de valorização da APS pelas esferas gestoras* (158 assinalaram), *perspectiva de atuação no atendimento primário* (99 assinalaram), *plano de carreira insatisfatório/remuneração* (181 assinalaram), *pouco incentivo/vivência*

na APS durante a graduação (67 assinalaram), *falta de exemplo/influência de médico/orientador da área* (67 assinalaram), *desincentivo pela família/professores/colegas* (87 assinalaram), *perfil científico tecnológico de outras especialidades* (113 assinalaram), *desafio de lidar com problemas diagnósticos nesta área* (19 assinalaram), *condições de acesso/duração da residência médica* (23 assinalaram), *outros* (64 assinalaram), *nenhum* (240 assinalaram).

Gráfico 3 - Fatores que desestimulam a escolher a especialidade Medicina de Família e Comunidade



*(1) *pouco prestígio da MFC comparada a outras especialidades*, (2) *falta de valorização da APS pelas esferas gestoras*, (3) *perspectiva de atuação no atendimento primário*, (4) *plano de carreira insatisfatório/remuneração*, (5) *pouco incentivo/vivência na APS durante a graduação*, (6) *falta de exemplo/influência de médico/orientador da área*, (7) *desincentivo pela família/professores/colegas*, (8) *perfil científico tecnológico de outras especialidades*, (9) *desafio de lidar com problemas diagnósticos nesta área*, (10) *condições de acesso/duração da residência médica*, (11) *outros* e (12) *nenhum*.

DISCUSSÃO

Ao analisarmos outros artigos^{7,9,10}, os resultados encontrados no presente trabalho na questão sobre o motivo da escolha do curso de Medicina mostraram-se compatíveis com a majoritária prevalência pelo item vocação, representando 74,5% dos votos, seguido pelo interesse científico e financeiro, representando cada um, aproximadamente, 20% do total.

Uma possível razão que pode ter influenciado para o fato de ter ocorrido um aumento no número de interessados nos primeiros anos da graduação é a alteração realizada na grade curricular da faculdade no ano de 2012, que afetou majoritariamente as quatro primeiras séries. Ou seja, as turmas que ocupavam a quinta e a sexta séries no período da pesquisa não tiveram o mesmo contato com a MFC como os anos que sucederam à alteração. Outra razão a se apontar é a possibilidade da MFC no internato do curso de Medicina das FIPA, para as 5^o e 6^o séries, não fomentar tanto interesse aos estudantes. Apesar da carga horária do internato de 2014 para 2015 ter aumentado consideravelmente, de 200h para 360h, apenas um preceptor é especialista em MFC, sendo os demais especialistas em outras áreas, como ginecologistas

e pediatras, ou sem especialidade médica.

Nota-se que o número de pessoas que pretende especializar-se em MFC (4,8%) é muito inferior ao do Canadá (modelo de excelência na APS), no qual 44,3% dos recém-formados destinam-se à MFC⁹.

Uma das possíveis dificuldades para o aumento do interesse na especialidade em questão é que a MFC nas FIPA é abordada, nos três primeiros anos da graduação, dentro da disciplina de Medicina Preventiva. Medicina Preventiva e Medicina de Família e Comunidade são matérias com conteúdos e objetivos diferentes e a união de ambas promove uma dificuldade no planejamento do processo educacional da MFC, ocasionando prejuízos de conteúdos clínicos fundamentais que deveriam ser ensinados, tais como: Abordagem familiar; Diagnóstico comunitário; Diagnósticos sindrômicos; Demora permitida; Método clínico centrado na pessoa; Doenças mais prevalentes em APS; Habilidades de Comunicação e de Entrevista Clínica; Técnicas de coordenação do cuidado; entre outras¹¹.

Além disso, a escassez de professores médicos de família e comunidade não contribui com a influência de uma figura inspiradora que represente e promova uma identificação positiva do aluno à especialidade. Somado a

essa falta de identificação, o item *desincentivo pela família/professores/colegas* demonstra também a importância da falta de incentivo por parte da família, professores e colegas de turma, que não apoiam e até contrapõem um possível interesse que o aluno venha a ter.

Porém, de acordo com os entrevistados, os fatores que consideraram mais importantes vão além da graduação. Dois dos fatores externos à graduação e muito assinalados estão relacionados às condições de trabalho do médico de família. O segundo fator mais votado foi a *falta de valorização da APS pelas esferas gestoras*, esferas que, por diversas vezes, destinam maiores recursos para a atenção secundária e terciária e geram um déficit na estrutura em nível primário, tanto física quanto logisticamente. Já o primeiro fator é o *plano de carreira insatisfatório/remuneração*, pois ainda é a especialidade médica com uma das menores remunerações perante as demais especialidades¹² e que mais dependem do SUS, criando insegurança do aluno para com uma profissão que será realizada pelo resto da sua vida. Em relação a esta questão, podemos levantar também a falta do plano de carreira, situação presente ainda, provavelmente, na maioria dos municípios do Brasil, inclusive no município de Catanduva-SP e que estagna o salário do profissional independente da sua capacitação e do seu tempo de trabalho¹³.

Outro fator extrínseco à graduação considerado foi o *pouco prestígio da MFC comparada a outras especialidades*, com 126 votos, demonstrando que o acadêmico considera importante um prestígio social para a especialidade que ele atuar durante a vida. Tal fato entra em conflito com a questão da motivação do curso, pois o item *status* foi assinalado por apenas 18 dos 311.

Apesar dos entrevistados terem se identificado mais com os fatores que os desestimulam, há uma quantidade considerável de participantes que se identificam com as características dessa área de atuação. A *valorização da Medicina Centrada na Pessoa*, um dos princípios fundamentais da MFC, foi o item mais votado dos fatores que os estimulam. A relação médico-pessoa,

associada ao vínculo e à longitudinalidade são fatores que vão ao encontro do desejo pelo cuidado que geralmente está presente no momento em que os graduandos começam a faculdade na área da saúde e entra de acordo com o item mais votado de motivação do curso, a *vocação*.

Em segundo lugar ficou a *valorização da Atenção Primária à Saúde e de suas características (prevenção de doenças, promoção à saúde, atendimento multidisciplinar e ampliado, entre outros)*. Essas características da clínica ampliada, resolutiva e multidisciplinar apresentam um grande poder fomentador que transforma a rotina em algo dinâmico e instigante. Por fim, o terceiro lugar ficou com o *estilo de vida médico*, pois a carga horária semanal fixa, quando associada a uma estabilidade salarial e a um plano de carreira, torna-se também um ponto favorável nessa escolha, diminuindo o estresse de plantões e a disponibilidade 24h/dia para com os pacientes e possíveis intercorrências, muito frequente em outras especialidades médicas.

CONCLUSÃO

Este trabalho possibilitou a identificação dos principais fatores que estimulam e os que desestimulam os estudantes do curso de Medicina das FIPA a se interessarem pela Medicina de Família e Comunidade. Como visto, a carga horária voltada à especialidade, juntamente com a qualidade do conteúdo ministrado e a importância de um professor e preceptor especialista em MFC são de grande importância na decisão da escolha da carreira. Ao seguir as propostas das Diretrizes Curriculares Nacionais, o curso de Medicina das FIPA promoveu, em alguns anos, um grande aumento da MFC, o que tem proporcionado um crescimento no interesse dos acadêmicos à especialidade. Porém, por ainda só dispor de dois professores médicos de família e comunidade como professores e por a grande maioria de toda a disciplina de MFC ser ministrada por outros médicos não especialistas na área, pode ser que haja uma perda na qualidade do conteúdo ensinado na graduação.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Política Nacional de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. (Série E. Legislação em Saúde). p. 9-41.
2. Giovannella L, Escorel S, Lobato LVC, Noronha JC, Carvalho AI. Políticas e Sistema de Saúde no Brasil. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2008.
3. Trindade TG, Almeida RCC. Ensino da medicina de família e comunidade na graduação. In: Gusso G, Lopes JMC, coordenadores. Tratado de Medicina de Família e Comunidade. Porto Alegre: SBMFC Artmed; 2011. v. 1, p. 375.
4. Feuerwerker LCM, Lima VV. Os paradigmas da atenção à saúde e da formação de recursos humanos. In: Ministério da Saúde. Política de Recursos Humanos em Saúde: Seminário Internacional. Brasília: MS; 2002. p.169-78
5. Ministério da Educação (BR). Conselho Nacional de Educação. Parecer CNE/CES 1.133/2001, de 07 de agosto de 2001. Diretrizes curriculares nacionais dos cursos de graduação em enfermagem, medicina e nutrição. Diário Oficial da União; 3 out 2001.
6. Ministério da Educação (BR). Conselho Nacional de Educação, Câmara de Educação Superior. Resolução No 3, de 2 de junho de 2014. Available from <http://portal.mec.gov.br/index.php?option=com_docman&view=download&alias=15874-rces003-14&Itemid=30192>. access on 16 Out. 2015.
7. Trindade LMDF, Vieira MJ. Curso de Medicina: motivações e expectativas de estudantes iniciantes. Rev bras educ med [internet]. dec. 2009 [citado em 3 abr. 2017]; 33(4):542-54. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-55022009000400005&lng=en&nrm=iso>.
8. Starfield B. Atenção Primária: equilíbrio entre necessidades de saúde, serviços e tecnologia. [Internet] Brasília: UNESCO, Ministério da Saúde; 2002 [citado em 20 out. 2015]. Disponível em: http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetalheObraForm.do?select_action=&co_obra=14609
9. Trindade TG. Residência Médica em Medicina de Família e Comunidade. 2015 [internet] [citado em 10 set. 2017]. Disponível em: http://dkw4g894e1jim.cloudfront.net/images/PDF/10_Seminario_20ago2015_Residencia_em_MGFC_ThiagoTrindade_SBMFC.pdf
10. Ramos GP, Yamamoto GYG, Pinheiro ALRBB, Marques AP, Ramos GP, Simões JC. Por que quero ser médico? Rev Med Res [internet]. 2013 [citado em 3 abr. 2017]; 15(1):21-35. Disponível em: <http://www.crmp.org.br/publicacoes/cientificas/index.php/revista-do-medico-residente/article/viewFile/328/318>
11. Silva ATC, Medeiros Junior ME, Fontão PN, Saletti Filho HC, Vital Junior PF, Bourget MMM, Rios IC. Medicina de família do primeiro ao sexto ano da graduação médica: considerações sobre uma proposta educacional de integração curricular escola-serviço. Rev bras educ med [internet]. Jun 2017 [citado em 11 set. 2017]; 41(2):336-45. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-55022017000200336&lng=en&nrm=iso
12. Kane L, Peckham Carol Medscape Physician Compensation Report 2014 [internet]. 2014 [citado em 11 set. 2017]. Disponível em: <http://www.medscape.com/features/slideshow/compensation/2014/public/overview#2>
13. Senna MCM, Costa AM, Silva LN. Atenção à saúde em grandes centros urbanos: desafios à consolidação do SUS. Rev Sociedade em Debate [internet]. 2010 [citado em 13 set. 2017]; 16(1):121-37. Disponível em: <http://revistas.ucpel.tche.br/index.php/rsd/article/view/341/299>

AVALIAÇÃO DO USO DE VITAMINAS PARA RETARDAR O ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

EVALUATION OF VITAMINES USE FOR DELAYING SKIN AGING: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Lara Alvares Coghi*, Fabiola Silva Garcia Praça**, Wanessa Silva Garcia Medina***

RESUMO

O envelhecimento cutâneo é um processo que acomete todo ser vivo e está associado com uma vasta gama de deficiências dos sistemas de regulação, em particular sistemas que estão associados com mecanismos de defesa e de vigilância. Neste trabalho, o objetivo foi reunir resultados relevantes sobre os avanços na área de anti-envelhecimento, realizando uma revisão bibliográfica sobre as principais vitaminas utilizadas para retardar o envelhecimento e/ou reduzir o fotoenvelhecimento. As vitaminas utilizadas como antioxidantes naturais são consideradas tratamento eficaz para a inibição de danos oxidativos e fotoenvelhecimento da pele. Na comparação entre a suplementação oral e a administração tópica de vitaminas e antioxidantes para ação cutânea, observamos que os artigos relatados demonstraram uma melhor ação de proteção ao fotoenvelhecimento, quando administrados de forma tópica com sistema de entrega especializado.

Palavras-chave: Envelhecimento da pele. Vitamina A. Vitamina C. Vitamina E.

ABSTRACT

Skin aging is a process affecting every living being and is associated with a wide range of regulatory systems deficiencies, especially systems which are associated with defense and monitoring mechanisms. In this study, we aim to gather relevant results about advances in the anti-aging area, carrying out a literature review about the main vitamins used to delay aging and/ or reduce photoaging. The vitamins used as natural antioxidants are considered an effective treatment for inhibiting oxidative damages and skin photoaging. In the comparison between oral supplementation and topical administration of vitamins and antioxidants for cutaneous action, we noticed that the reported papers showed a better protective action to photoaging when administered topically with a specialized delivery system.

Keywords: Skin aging. Vitamin A. Vitamin C. Vitamin E.

* Graduanda do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

** Biomédica, pós-graduação (mestrado e doutorado) em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de São Paulo (FCFRP-USP) e pós-doutorado no Research Institute for Medicines and Pharmaceutical Sciences – Nanomedicine and Drug Delivery Systems (IMED) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (Portugal). Especialista de laboratório contratada pela Universidade de São Paulo (USP) e atua como pesquisadora na área de Sistema de Liberação de drogas.

*** Biomédica, doutora em Toxicologia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão (FCFRP-USP); dois pós-doutorados em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão (FCFRP-USP). Professora nível I da disciplina de Farmacologia do curso de Medicina; de Farmacologia, Toxicologia, Uroanálises e Biofísica do curso de Biomedicina; e de Farmacologia do curso de Enfermagem das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: wasigame@gmail.com



INTRODUÇÃO

A pele, como o maior órgão do corpo, segue um caminho de defesa oxidante/antioxidante com anormalidades que levam ao fotoenvelhecimento cronológico, e processos inflamatórios, mediados por espécies reativas de oxigênio (ROS)¹.

O envelhecimento cutâneo é um processo que acomete todo ser vivo e causa alterações perceptíveis ou não² e está associado com uma vasta gama de deficiências dos sistemas de regulação, em particular, sistemas que estão associados com mecanismos de defesa e de vigilância³.

O envelhecimento pode ser intrínseco, de natureza genética, causado por mudanças hormonais associadas à menopausa, por exemplo; ou extrínseco, que ocorre por acúmulo de danos ao DNA, causado por exposição excessiva aos raios ultravioletas, poluição, fumo, consumo excessivo de álcool, estresse etc.⁴.

Embora a pele possua uma estrutura de defesa antioxidante multifacetada, a exposição desequilibrada e duradoura à radiação ultravioleta (UV) pode sobrecarregar a capacidade antioxidante dérmica, resultando em danos oxidativos que podem levar a distúrbios da pele, do sistema imunológico, envelhecimento precoce e ao desenvolvimento de câncer de pele⁵.

Exposições solares crônicas demonstram resultados de fotoenvelhecimento na pele⁶, caracterizado pela ocorrência precoce de sinais de envelhecimento na pele, que exibe mudanças morfológicas distintas nos compartimentos epidérmicos e dérmicos, o sistema pigmentar e vascular^{7,8}. Essas mudanças também vêm acompanhadas por uma incidência aumentada de câncer de pele⁹. Além disso, alterações de envelhecimento intrínseco devem ser consideradas, e estas são tipicamente observadas em áreas protegidas do sol onde o envelhecimento é atribuído principalmente a fatores genéticos e mudanças no ambiente endócrino, refletindo os processos de degradação de todo o organismo¹⁰.

Ensaio *in vitro* previamente publicados, obtidos a partir de células epiteliais humanas, demonstraram que os estudos sobre este tipo de tecido podem fornecer informações valiosas ao investigar os mesmos tecidos embriológicos-derivados, tais como tecidos do sistema nervoso central¹¹. Buonocore et al. relataram que um

nutracêutico baseado em resveratrol (pertencente à classe dos polifenóis) e procianidina (classe dos flavonoides), ambos encontrados na casa de uva, foi capaz de exercer um efeito benéfico para a pele, como anti-envelhecimento¹². No entanto, o estudo abordou apenas avaliação clínico-bioquímica da pele e não a expressão do gene.

Uma estratégia viável para retardar o envelhecimento está relacionada ao aumento de reposição das fibras proteicas, através da ativação dos fibroblastos que as produzem¹³. Além disso, existem os fatores de prevenção primária que protegem contra o envelhecimento. Esses fatores referem-se à atenção aos riscos pessoais e ambientais que podem desencadear doenças como a idade, etnia e fatores genéticos¹⁴. No entanto, o processo do envelhecimento cutâneo está relacionado à produção excessiva de radicais livres, que são moléculas instáveis, que perdem um elétron na interação com outras moléculas ao seu redor^{2,15}. Em razão disso, uma variedade de princípios ativos se encontra no mercado de cosméticos, entre eles as substâncias antioxidantes como as vitaminas, extratos vegetais e alguns ácidos que são destinados à minimização dos efeitos causados pelo envelhecimento por inibir a ação dos radicais livres. Os antioxidantes mais utilizados são as vitaminas A, C e E¹⁶ administrados de forma oral ou tópica.

O verdadeiro impacto biológico da administração tópica de uma grande variedade de compostos naturais e sintéticos na saúde da pele permanece pouco esclarecido¹⁷. A pele humana é formada por uma estrutura organizada para desempenhar as funções de proteção contra a perda de água e danos físicos, assim como penetração de patógenos e substâncias químicas prejudiciais à saúde humana¹⁸. A pele é histologicamente subdividida em três camadas, sendo elas a epiderme, derme e hipoderme¹⁹.

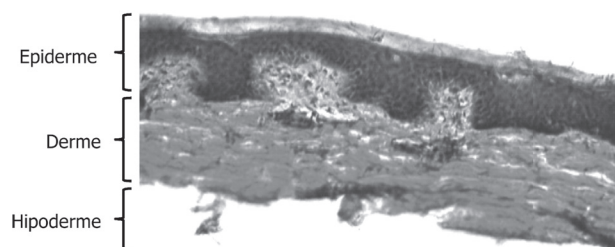
A epiderme é composta quase que totalmente pelos queratinócitos, células constituídas por queratina e lipídios que se originam na camada basal (Figura 1). É composta também por melanócitos (células que produzem melanina responsável pela pigmentação natural da pele); células de Langerhans (são provenientes da medula óssea e capturam corpos estranhos que entram pela epiderme); e células de Merkel (são sensoriais, relacionadas ao tato). A espessura e a estrutura da epiderme variam de acordo com o local, sendo mais espessas e complexas na palma

das mãos, na planta dos pés e em algumas articulações²⁰.

A derme é a camada mais espessa, composta pelos fibroblastos que sintetizam as fibras proteicas: o colágeno e a elastina (Figura 1). Esta última confere flexibilidade e extensibilidade enquanto que o colágeno confere resistência e permite a cicatrização do tecido caso a pele seja lesionada²⁰.

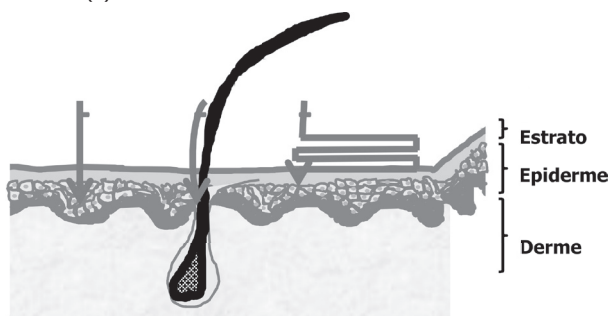
A hipoderme é formada pelos adipócitos, células que isolam o organismo das variações de temperatura e o protegem contra pressões exercidas na pele²⁰ (Figura 1).

Figura 1 - Imagem microscópica das camadas da pele coradas com técnica de Hematosilina e Eosina (aumento de 10X)



As vias de penetração cutânea dos produtos antienvhecimento podem ocorrer através do estrato córneo por três vias distintas, são elas: via intracelular, via intercelular e via folicular²¹. Na via intercelular, o produto difunde-se ao redor dos corneócitos, permanecendo constantemente dentro da matriz lipídica. Na via transcelular ou intracelular, o produto passa diretamente através dos corneócitos e da matriz lipídica intercelular intermediária. Por último, via apêndices ou folicular, onde o produto penetra por uma rota paralela, na qual o mesmo pode ser absorvido pelo folículo piloso, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas (Figura 2)^{22,23}.

Figura 2 - Representação esquemática dos mecanismos de penetração de substâncias através do estrato córneo, (A) rota intracelular, (B) rota folicular e (C) rota intercelular



Como estratégia para favorecer a penetração de substâncias antienvhecimento na pele, a função barreira do estrato córneo pode ser modificada de diversas formas, entre elas, podemos destacar os promotores

químicos de absorção cutânea²⁴, e os métodos físicos como microagulhas, dermabrasão, ablação térmica, eletroporação, iontoforese e sonoforese²⁵.

A pele com idade por volta dos 20 anos, frequentemente, apresenta-se uniforme quanto à cor, textura e firmeza. Também se apresenta isenta de manchas e rugas²⁶. Por outro lado, a pele acometida pelo envelhecimento, por volta dos 40 anos de idade, apresenta-se mais fina e sensível, na maioria das vezes manchada, com o surgimento de rugas e células mortas que se acumulam na superfície²⁷.

No decorrer dos anos, mulheres originárias de diferentes raças com tonalidades de pele negra, amarela e avermelhada tiveram de usar cosméticos desenvolvidos especialmente para a pele branca²⁸. Recentemente, está bastante divulgado na comunidade científica, que o tipo de pele interfere diretamente no processo do envelhecimento cutâneo.

Dessa forma, as variações étnicas têm ganhado espaço no mercado de cosméticos brasileiro e mundial, impulsionando o desenvolvimento de formulações que se adequem a cada tipo de pele²⁹. Portanto, os produtos cosméticos devem se adequar às condições anatômicas, estruturais e fisiológicas da pele, bem como suas variações individuais²⁶. Considerando que a natureza hidrofóbica da camada superior da pele é o estrato córneo, fitonutrientes orais específicos já foram testados para melhorar determinados aspectos clínicos da saúde da pele^{30,31}.

Devido à função de barreira do estrato córneo, é necessário utilizar carreadores e formulações para promover a absorção cutânea de antioxidantes naturais. Alguns fatores que devem ser considerados no desenvolvimento de sistemas de liberação de antioxidantes naturais incluem o aumento da solubilidade, estabilidade de armazenamento, aumento na permeabilidade e biodisponibilidade, a segmentação da pele e os efeitos colaterais mínimos.

Considerando todos os fatores expostos acima, este trabalho tem como objetivo reunir resultados relevantes sobre os avanços na área de antienvhecimento, realizando uma revisão bibliográfica sobre as principais vitaminas utilizadas para retardar o envelhecimento ou reduzir o fotoenvelhecimento cutâneo.

MÉTODO

O presente trabalho foi desenvolvido através de revisões bibliográficas, consultando *sites* científicos especializados, tais como Pubmed, SciELO, *Uptodate*, *Web Of Science* e Google Acadêmico. Os descritores para esta pesquisa foram: vitamina A, vitamina C, vitamina E, envelhecimento de pele, estética *versus* vitaminas.

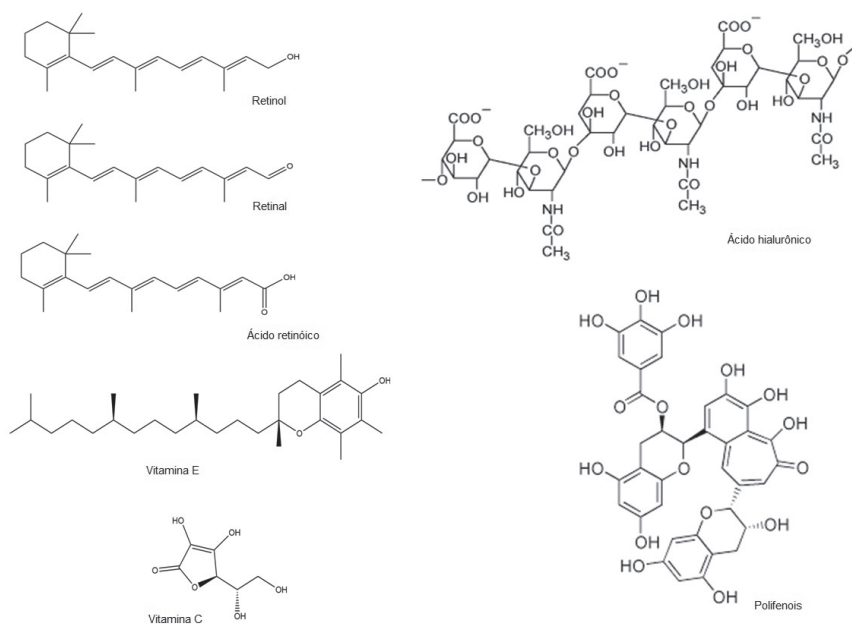
Desenvolvimento

Envelhecimento cutâneo e radicais livres

O envelhecimento precoce, assim como o fotoenvelhecimento cutâneo, aparecem na literatura

científica sempre vinculados aos efeitos danosos dos radicais livres³². Radicais livres são moléculas produzidas durante os processos metabólicos naturais do organismo humano. Por serem instáveis, eles podem danificar as estruturas celulares causando alterações cutâneas adversas, como por exemplo, descoloração, ressecamento, perda de elasticidade e formação acelerada de rugas e envelhecimento precoce³³. Os ativos ou moléculas mais indicadas para reduzir as ações dos radicais livres junto ao tecido cutâneo são denominados como vitaminas e agentes antioxidantes (Figura 3).

Figura 3 - Estrutura molecular dos agentes antioxidantes produzida em programa Chem Bio Draw Ultra versão 14.0



Vitaminas e antioxidantes utilizados para retardar o envelhecimento cutâneo

Vitaminas e/ou agentes antioxidantes são substâncias que previnem ou inibem a oxidação, com isso ajudam a proteger o organismo contra a ação dos radicais livres de oxigênio. O corpo humano é capaz de produzir algumas destas substâncias oxidantes, no entanto, esta quantidade produzida não é capaz de suprir todos os malefícios causados no tecido cutâneo, o que gera a longo prazo o envelhecimento precoce. Estes antioxidantes são em sua grande maioria substâncias encontradas em alimentos (frutas, vegetais, chás), porém em concentrações ativas muito baixas, como por exemplo, a quantidade de seis a oito laranjas equivale a 500

miligramas de vitamina C³⁴. Com o objetivo de melhorar a ingestão destas substâncias, a administração tópica ou oral de vitaminas e agentes antioxidantes têm se tornado uma realidade na prática diária de muitas pessoas³⁵. Tanto as cápsulas de vitaminas como os cremes e outras formulações cosméticas podem apresentar a combinação de um ou mais ativos antioxidantes, o que garante melhor eficácia ao produto, uma vez que algumas vitaminas têm seu efeito potencializado quando combinadas com outros antioxidantes³⁶. De acordo com Gey³⁷, o efeito da interação entre as vitaminas C e E é efetivo na inibição da peroxidação dos lipídeos da membrana e na proteção do DNA.

Os benefícios do uso de substâncias antioxidantes

estão relacionados ao fortalecimento do tecido conjuntivo, músculos e vasos sanguíneos, favorecendo o sistema vascular; melhoria do sistema imunológico e promoção do crescimento de células saudáveis³⁸.

Já os sintomas relacionados à deficiência de substâncias antioxidantes no organismo são as más ramificações de artérias no rosto, pescoço e tórax; manchas de pele, doença de Raynaud e até hipersensibilidade à luz solar³⁸. Entre as substâncias oxidativas mais relevantes, podemos citar as vitaminas (A, C e E), o ácido hialurônico, os polifenóis encontrados no chá verde e proteínas.

Vitamina A

O ácido retinóico, também chamado de tretinoína ou vitamina A, foi a primeira vitamina a ser reconhecida e faz parte do grupo das vitaminas lipossolúveis. É um agente que previne o aparecimento da acne e também funciona como anti psoríase, de forma que atua sobre as células alvo, estimulando a mitose e renovação das células. É utilizado de forma tópica contra os efeitos do envelhecimento, pois promove a esfoliação da pele e estimula a produção de colágeno. Tem várias funções, sendo importante para a visão normal, manutenção e desenvolvimento de tecidos epiteliais, diferenciação tissular, reprodução, desenvolvimento embrionário, crescimento, função sobre as células imunocompetentes (aumentando os linfócitos T e as células natural killers), a fotoproteção, a ligação com radicais livres e a função de reorganizar as fibras elásticas danificadas pela exposição solar e ainda melhorar a irrigação da pele³⁹⁻⁴².

É sensível à fotoxidação, instável ao calor, instável em meio ácido e estável em meio alcalino. A principal atividade antioxidante da vitamina A se deve a capacidade de desativar o oxigênio singlete e neutralizar radicais peroxil; se combina com radicais peroxil antes que o mesmo possa propagar a peroxidação no componente lipídico e gerar hidroperóxidos, reduzindo a oxidação no DNA e lipídios.

A vitamina A participa do processo de formação da pele, unhas e cabelo, bem como atua na queratinização e estimula a microcirculação cutânea⁴².

Vitamina E

A vitamina E é um composto lipossolúvel, com

atividades biológicas específicas, sendo o α -tocoferol o mais potente antioxidante^{43,44}. Desempenha função de agente antioxidante envolvido no retardamento do envelhecimento cutâneo e na proteção a doenças crônicas não transmissíveis como Parkinson, Alzheimer, câncer e doenças cardiovasculares^{43,45,46}. É considerada também parte integrante de um sistema de proteção que envolve outros componentes, dentre eles a vitamina C (A vitamina C é capaz de reduzir a vitamina E oxidada e a deixa novamente com ação antioxidante) e enzimas como glutatona peroxidase, glutatona redutase, o superóxido dismutase e a catalase, um sinergismo com o selênio na proteção de biomembranas contra o ataque oxidante.

A vitamina E é possivelmente uma das vitaminas mais interessantes na luta contra o envelhecimento cutâneo, tendo importante papel ao proteger a membrana da peroxidação lipídica, pois previne o dano oxidativo celular com a inativação de radicais livres⁴².

Ácido hialurônico

O ácido hialurônico é outra substância bastante utilizada para prevenir ou retardar o envelhecimento. É um polissacarídeo de alto peso molecular, naturalmente presente no corpo humano e na pele, que sintetizado pelos fibroblastos, faz o preenchimento entre as células, mantendo-as lisas, elásticas e hidratadas. Porém, com o passar do tempo, sua concentração na pele diminui, contribuindo para o aparecimento de rugas e ressecamento⁴⁷.

Polifenóis presentes no chá verde

Outra substância conhecida pelo seu efeito antioxidante são os polifenóis obtidos através do chá verde. O chá verde é obtido a partir da planta *Camellia sinensis* e os seus polifenóis impedem a penetração dos raios UVB, reduzem os danos causados ao DNA por ação ultravioleta e reduzem o número de células de queimadura solar. Além da sua atividade antioxidante, os polifenóis do chá verde possuem propriedade anti-inflamatória e anticancerígena⁴⁸.

Vitamina C

O ácido ascórbico ou vitamina C exerce um papel fundamental no crescimento e reparação da

pele. Está diretamente ligado à síntese de colágeno e glicosaminoglicanas, fundamentais para manter o tônus e firmeza da derme. Portanto, para uma produção adequada de colágenos deve-se estabelecer um balanço entre a ingestão de vitamina C e ingestão de proteínas necessárias para fornecer aminoácidos que constituem o colágeno⁴⁹. O ácido ascórbico é o mais utilizado dentre os procedimentos estéticos devido às suas ações benéficas, não somente por agir contra os radicais livres, mas também por ser uma vitamina hidrossolúvel essencial para a cicatrização, previne a flacidez da pele, auxilia a formação de fibras colágenas, favorece a microcirculação e também funciona como um fotoprotetor natural⁵⁰.

O ser humano não é capaz de sintetizar o ácido ascórbico por causa da deficiência da enzima gulonolactona oxidase que impede a síntese desta vitamina a partir da glicose. Portanto, o mesmo deve ser obtido principalmente por fontes alimentares⁵¹. As principais fontes alimentares são os vegetais folhosos e frutas⁵². A Tabela 1 apresenta os valores em miligrama de Vitamina C a cada 100 mg de cada alimento.

Tabela 1 - Teor de vitamina C em alimentos

Alimento	Vitamina C (mg/100 mg)
Cereja	15
Macã nacional	15
Tomate	23
Abobrinha	24
Flores de brócolis cozidas	24,6
Limão maduro	30,2
Laranja pêra fresca	40,9
Acelga	42,5
Espinafre	55,2
Limão verde	63,2
Morango	70
Manca – rosa madura	71,4
Abacaxi	73,2
Kiwi	74
Flores de brócolis cru	82,7
Cheiro verde	101
Couve de bruxelas	102
Pimenta – malaqueta	121
Pimentão	140
Salsa	146
Goiaba	218
Caiu	219
Folha mandioca	311
Acerola	1150,0

Fonte: adaptado de Pereira⁵².

Dessa forma, uma alimentação balanceada e rica em antioxidantes pode retardar os efeitos do envelhecimento e melhorar o aspecto da pele. Mas, às vezes, os nutrientes não estão disponíveis na quantidade necessária, por isso, a suplementação alimentar surge como uma alternativa para suprir as carências nutricionais desses nutrientes no organismo aumentando sua disponibilidade^{42,53}.

Proteínas recentemente utilizadas para manutenção da saúde da pele

Uma série de genes e proteínas surgiram recentemente como ferramentas relevantes para a manutenção da saúde da pele⁵⁴. Entre eles: (i) aquaporina-3 (AQP-3), expresso em queratinócitos e fibroblastos, regula o movimento de água através da membrana plasmática por meio de difusão pela bicamada lipídica, estando envolvido também na cicatrização de feridas⁵⁵. A regulação positiva comum de AQP-3 por antioxidantes tem sido sugerida para modular a quantidade desta proteína, a fim de manter a saúde da pele, o volume celular e a hidratação da pele⁴⁵; (ii) ciclofilina A (CypA), um membro da família de imunofilina, encontrado recentemente, desempenha papel importante em mecanismos de reparação de DNA da pele⁵⁶, ao mesmo tempo, afetando resposta sistêmica-inflamatória, o estresse oxidativo^{57,58}; (iii) glicoproteína transmembranar CD147, um receptor da superfície celular de CypA que pertence à superfamília das imunoglobulinas, desempenha um papel relevante na transmissão de sinal mediada por CypA e atividade quimiotática⁵⁹. Takeuchi e Rüniger sugeriram, em estudo publicado em 2013, que a irradiação UVA pode induzir a expressão da proteína nos fibroblastos dérmicos como um novo mecanismo de envelhecimento acelerado da pele por UV⁵⁷.

Ensaio clínico

Sandoval et al.⁵⁸, mais recentemente, em estudo publicado em 2015, avaliaram através de estudos *in vivo* e *in vitro*, o efeito de um produto cosmético com a associação de três princípios ativos, sendo eles: vitamina C pura a 5%, manose a 5% e ácido hialurônico fragmentado, na diminuição de rugas e linhas finas de expressão, no efeito imediato de uniformização da pele assim como na melhora da firmeza e hidratação cutâneas. O produto foi utilizado por 45 voluntárias com idade entre 40 e 50 anos, e aplicado duas vezes ao dia, durante 12 semanas. As características clínicas encontradas foram analisadas por escala visual padronizada, identificando: rugas, hidratação, textura, flacidez, luminosidade e uniformidade do tom da pele (*Visual Analogue Scale - VAS*)⁵⁸. Como conclusão, a associação dos respectivos ativos, vitamina C, manose e ácido hialurônico fragmentado apresentaram, de forma inovadora, uma comprovada eficácia na redução de rugas,

diminuição nos níveis de flacidez, melhora na hidratação cutânea, luminosidade e uniformidade do tom. Estes resultados foram obtidos tanto *in vivo*, por avaliações clínicas por dermatologista e percebidos pelas voluntárias do estudo, quanto *in vitro*, por contração da derme equivalente. O produto teste aumentou significativamente a contração da derme equivalente em relação ao controle. Já o produto comercializado para fins de redução de rugas contendo ácido hialurônico diminuiu significativamente a contração da derme equivalente em relação ao controle. Esses achados comprovam os benefícios da sinergia de ativos no rejuvenescimento da pele.

Antes, em estudo publicado em 2013, Oliveira et al.⁵⁹ propuseram um tratamento semelhante, para melhorar rugas finas, brilho, firmeza, hidratação e aspecto geral da pele, com a aplicação de um composto complexo constituído por 12 vitaminas (ácido ascórbico, biotina, ácido pantotênico, ácido fólico, inóspito, nicotinamida, piridoxina, riboflavina, tiamina, tocoferol e retinol riboflavina), 23 aminoácidos que agem diretamente na síntese de colágeno e elastina (alanina, arginina, ácido aspártico, asparagina, glutamina, ácido glutâmico, cistina, glicina, histidina, hidroxiprolina, prolina, lisina, leucina, serina, taurina e outros), seis minerais que atuam em centenas de reações enzimáticas e são essenciais às funções celulares (cloridrato de cálcio e de potássio, sulfato de magnésio, acetato de sódio, cloridrato de sódio, di-hidrogenofosfato de sódio), seis coenzimas que atuam como ativadores bioquímicos e aumentam a velocidade de restauração tecidual (TPP, CoA, FAD, NAD, NADP, UTP e dinucleotídeo fosfatase), cinco ácidos nucleicos que regulam e comandam a síntese de proteínas, a glutatona, que é um agente redutor, e ácido hialurônico (5 mg/ml), cuja ação higroscópica fixa grande quantidade de água. Este ensaio clínico foi realizado com o intuito de avaliar a eficácia do tratamento de rejuvenescimento cutâneo com a associação de antioxidantes, complexos vitamínicos, aminoácidos, coenzimas e ácido hialurônico sem *crosslinking*⁵⁹. O composto foi utilizado por 30 pacientes com idade entre 40 e 55 anos de idade com o intuito de avaliar a eficácia do tratamento de rejuvenescimento cutâneo com a associação de antioxidantes, complexos vitamínicos, aminoácidos, coenzimas e ácido hialurônico sem *crosslinking*. Após limpeza da face, as pacientes

foram tratadas com o composto através da técnica intradérmica, totalizando 5 aplicações – dias 0, 15, 30, 60 e 90. Os resultados da análise estatística das medidas obtidas através da ultrassonografia de pele demonstraram que todas as áreas estudadas apresentaram diferença significativa após a aplicação, concluindo que no período de três meses a aplicação do medicamento pela intradermoterapia modificou a espessura da pele.

Associações da técnica de microagulhamento para permeação de ativos antioxidantes também foram reportadas na literatura. Lima et al. apresentaram um artigo de revisão a respeito dos benefícios do microagulhamento no tratamento das disfunções estéticas. Neste trabalho, os autores relataram que a técnica de microagulhamento se mostra eficaz em diversos tratamentos estéticos, seja pela permeação de ativos ou pela estimulação de colágeno, quando este é utilizado isoladamente. Nos casos em que existiu a associação da técnica com diversos ativos, esta técnica proporcionou a otimização dos resultados, bem como baixo custo e fácil aplicação se comparada aos demais tratamentos existentes no mercado⁶⁰.

Recentemente, Bertuccelli et al.⁶¹ realizaram um estudo clínico com suplementação oral de papaia fermentado, denominado FPP, em 60 adultos saudáveis, não fumantes, com idade entre 40 a 65 anos, os quais apresentavam sinais clínicos de envelhecimento da pele. A composição final de 100 g do produto FPP foi de 90,7 g de hidratos de carbono, 17 µg de vitamina B6, 2 µg de ácido fólico, 2,5 mg de cálcio, 16,9 mg de potássio, 240 µg de niacina, 4,6 mg de magnésio, 14 µg de cobre, 75 µg de zinco, 16 mg de arginina, 6 mg de lisina, 5 mg de histidina, 11 mg de fenilalanina, 9 mg de tirosina, 18 mg de leucina, 9 mg de isoleucina, 5 mg de metionina, 13 mg de valina, 11 mg de glicina, 8 mg de prolina, 37 mg de ácido glutâmico, 11 mg de serina, 8 mg de treonina, 27 mg de ácido aspártico e 2 mg de triptofano. Após aplicação oral do produto, os parâmetros investigados foram: superfície da pele, manchas marrons, uniformidade da pele, hidratação da pele, elasticidade (face), o equilíbrio redox, o óxido nítrico (NO) a concentração, e os níveis de expressão de genes-chave. Como resultado, os autores relataram que apenas o grupo tratado com FPP mostrou um aumento significativo ($p < 0,05$) de NO, juntamente com a regulação positiva de acquaporin-3 e a regulação negativa dos genes

ciclofilina-A e CD147 potencialmente pró-envelhecimento/carcinogênese, sugerindo que a suplementação oral de FPP mostrou uma melhoria biológica e gene-regulação consistente na pele. Estes resultados também foram confirmados em estudos experimentais e clínicos testados em outros tecidos, enquanto que os antioxidantes orais comuns tiveram um efeito menor (quando comparados com ensaios anteriores)⁶¹.

Deglesne et al.⁶² avaliaram a ação do ácido hialurônico, administrado por mesoterapia, na biorevitalização da pele, com uma abordagem de tratamento utilizada para o rejuvenescimento da pele. Vários produtos com uma vasta gama de formulações policomponentes estão disponíveis no mercado para esta mesma função. A maioria destas formulações contém ácido hialurônico, não reticulado, em combinação com uma mistura de biorevitalização, formado por várias quantidades de vitaminas, minerais, aminoácidos, nucleótidos, coenzimas e antioxidantes⁶². No trabalho de Deglesne et al.⁶², observaram que o ácido hialurônico injetável pode promover um aumento de 15% na viabilidade de fibroblastos da pele humana e aumentar a expressão *in vitro* do gene de colágeno tipo I de fibroblastos e elastina em 9,7 e 14 vezes, respectivamente. Estes resultados demonstram que os produtos de mesoterapia/biorevitalização podem, pelo menos *in vitro*, modular fibroblastos da pele humana de forma eficaz⁶².

Suplementação oral versus administração tópica

A aplicação tópica ou oral de antioxidantes representa estratégia interessante de proteção cutânea contra o estresse oxidativo ocasionado por diferentes agentes. Além da reposição utilizando moléculas endógenas, buscam-se novas substâncias com ação antioxidante, bem como substâncias que irão aumentar

direta ou indiretamente os níveis endógenos dos antioxidantes. Alguns antioxidantes fundamentais são normalmente adquiridos pela dieta, como por exemplo, as vitaminas C e E, os carotenoides e substâncias fenólicas derivadas de plantas⁶³.

No entanto, aumentos significativos na proteção contra o fotoenvelhecimento cutâneo vêm sendo previamente confirmados com a utilização de formulações aplicadas topicamente, quando comparadas com administração oral^{63,64}.

Lin et al. demonstraram que as vitaminas C tópicas poderiam evitar a formação de dímero de timina induzida por UV⁶³. Este mesmo grupo, posteriormente, realizou a adição de ácido ferúlico na formulação tópica, para verificar se aumentava a proteção tecidual, em relação dose-resposta destas formulações, com a simulação da irradiação solar. Neste estudo, observaram que a pele tratada com ácido ferúlico obteve uma resposta mais positiva em aproximadamente 25% em ambas as camadas, epiderme e derme⁶⁴.

Lin et al. realizaram estudos demonstrando que uma solução aquosa estável de 15% da vitamina C (ácido L-ascórbico) e 1% de vitamina E (α -tocoferol), quando aplicados por via tópica, pode proporcionar à pele uma fotoproteção quatro vezes maior quando comparado com a administração oral⁶⁵. A solução deve ser formulada a um pH de 3,5 ou inferior para a vitamina C ser absorvida na pele, uma vez que a este pH a vitamina C é protonado e a molécula é não carregada⁶⁶.

Similarmente, estudos mostram que a aplicação tópica de ascorbato aumentou em até 25 vezes a sua concentração na pele⁶⁷, enquanto que a suplementação oral de ascorbato não mostra efeitos benéficos significativos na pele⁶⁸.

Tabela 2 - Sumarização de ensaios clínicos utilizando substâncias antioxidantes, em diferentes formas de administração, como potenciais estratégias para o rejuvenescimento cutâneo

Sistema de liberação	Substâncias antioxidantes	Parâmetros investigados	Referências
Tópico	Vitaminas + ácido hialurônico	rugos, flacidez, hidratação cutânea, luminosidade e uniformidade do tom da pele.	Sandoval et al. ⁵⁸
Tópico	Complexo vitamínico + aminoácidos + minerais + coenzimas	rugos, brilho, firmeza, hidratação e aspecto geral da pele.	Oliveira et al. ⁵⁹
Microagulhamento		Permeação dos ativos e produção de colágeno.	Lima et al. ⁶⁰
Suplementação oral	Vitaminas + minerais	Manchas, uniformidade da pele, hidratação da pele, elasticidade, equilíbrio redox, regulação positiva de aquaporin-3 e a regulação negativa dos genes ciclofilina-A e CD147.	Bertuccelli et al. ⁶¹
Mesoterapia	Ácido hialurônico	viabilidade celular em fibroblastos e expressão <i>in vitro</i> do gene de colágeno tipo I e elastina.	Deglesne et al. ⁶²

Podemos inferir que as vitaminas utilizadas como antioxidantes naturais são consideradas tratamento eficaz para a inibição de danos oxidativos e fotoenvelhecimento da pele, conforme demonstrado na Tabela 2.

Na comparação entre a suplementação oral e a administração tópica de vitaminas e antioxidantes para ação cutânea, observamos que os artigos relatados demonstraram uma melhor ação de proteção ao fotoenvelhecimento, quando administrados de forma tópica com sistema de entrega especializado.

CONCLUSÃO

As substâncias mais citadas na literatura como

agentes antioxidantes para proteção do envelhecimento cutâneo - vitaminas (A, C e E), ácido hialurônico, polifenóis encontrados no chá verde e proteínas – foram discutidas neste trabalho, assim como as vantagens entre as vias de administração oral ou tópica para aumento da eficácia dos relacionados produtos. A literatura comprova em ensaios clínicos que as referidas substâncias antioxidantes apresentaram comprovada ação contra radicais livres com consequências na redução de rugas, diminuição nos níveis de flacidez cutânea, melhora da hidratação, luminosidade e uniformidade do tom da pele, além de ser um significativo fator de rejuvenescimento.

REFERÊNCIAS

- Kammeyer A, Luiten RM. Oxidation events and skin aging. *Ageing Res Rev.* 2015; 1:16-29.
- Scotti L, Velasco MVR. Envelhecimento cutâneo à luz da cosmetologia. São Paulo: Tecnopress; 2003.
- Jones DP. Redox theory of aging. *Redox Biol.* 2015; 5:71-9.
- Barros CM, Bock PM. Vitamina C na prevenção do envelhecimento cutâneo. [Internet] [citado em 11 jul. 2016]. Disponível em <http://www.crn2.org.br/pdf/artigos/artigos1277237393.pdf>
- Natarajan VT, Ganju P, Ramkumar A, Grover R, Gokhale R. Multifaceted pathways protect human skin from UV radiation. *Nat Chem Biol.* 2014; 10:542-51.
- Uitto J. The role of elastin and collagen in cutaneous aging: Intrinsic aging versus photoexposure. *J Drugs Dermatol.* 2008; 7(Suppl 2):S12-6.
- Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn PJ, Morison WL, Sauder DN. Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55:1-19.
- Yaar M, Gilchrist BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol.* 2007; 157: 874-87.
- Melnikova VO, Ananthaswamy HN. Cellular and molecular events leading to the development of skin cancer. *Mutat Res.* 2005; 571:91-106.
- Makrantonaki E, Zouboulis CC. The skin as a mirror of the aging process in the human organism--state of the art and results of the aging research in the German National Genome Research Network 2 (NGFN-2). *Exp Gerontol.* 2007; 42(9):879-86.
- Makrantonaki E, Schonknecht P, Hossini AM, Kaiser E, Katsouli MM, Adjaye J, et al. Skin and brain age together: the role of hormones in the ageing process. *Exp Gerontol.* 2010; 45(10):801-13.
- Buonocore D, Lazerretti A, Tocabens P, Nobile V, Cestone E, Santin G, et al. Resveratrol-procyanidin blend: Nutraceutical and antiaging efficacy evaluated in a placebo-controlled, double-blind study. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2012; 5:159-65.
- Moriscot AS, Carneiro J, Abrahamssohn PA. Histologia para fisioterapia e outras áreas da reabilitação. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan; 2004.
- Santos F. Envelhecimento: um processo multifatorial. *Psicol Estudo.* 2009; 14(1):3-10.
- Nedel DR. Antioxidantes x radicais livres: a influência das vitaminas antioxidantes no retardo do envelhecimento cutâneo. [monografia]. Ijuí, RS: Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul; 2005.
- Gonçalves GMS. Ácido ascórbico e ascorbil fosfato de magnésio na prevenção do envelhecimento cutâneo. [Internet] [citado em 22 nov. 2016]. Disponível em: <http://www.cff.org.br/revistas/54/inf03a06.pdf>
- Choi CM, Berson DS. Cosmeceuticals. *Semin Cutan Med Surg.* 2006; 25:163-8.
- Wolk K, Witte K, Sabat R. Interleukin-28 and interleukin-29: novel regulators of skin biology. *J Interferon Cytokine Res.* 2010; 30(8):617-28.
- Chu, DH. Development and structure of skin. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist BA, Gilchrist B, Paller A, et al., editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 7th ed. New York: MacGraw-Hill; 2008. p. 57-72.

20. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica: texto e atlas. 12ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan; 2013.
21. Bolzinger MA, Briançon S, Pelletier J, Chevalier Y. Penetration of drugs through skin, a complex rate-controlling membrane. *Curr Opin Colloid Interface Sci.* 201; 17(3):156-65.
22. Moser K, Kriwet K, Naik A, Kalia YN, Guy RH. Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro. *Eur J Pharm Biopharm.* 2001 Sep;52(2):103-12.
23. Kitson N, Thewalt JL. Hypothesis: the epidermal permeability barrier is a porous medium. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 2000; 208:12-5.
24. Barry BW. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Europ J Pharm Sci.* 2001; (14):603-18.
25. Paudel KS, Milewski M, Swadley C, Brodgen NK, Ghosh P, Stinchcomb AL. Challenges and opportunities in dermal/ transdermal delivery. *Ther Deliv.* 2010 Jul; 1(1): 109-131
26. Beny MG. Fisiologia da pele. *Cosmetics Toiletries.* 2000; (12):44-50.
27. Giacomini PO, Rein R. A mechanistic model for the aging of human skin. *Micron.* 2004; (35):179-84.
28. Rocha Filho PA. Cosméticos étnicos: aspectos fisiológicos da pele. *Cosmetics Toiletries.* 1996; 8(3): 34-8.
29. Paola MVRV, Ribeiro, ME. Cabelos étnicos. Características estruturais e dos cosméticos étnicos. *Cosmetics Toiletries.* 1999; (11):36-44.
30. Katiyar SK. Green tea prevents non-melanoma skin cancer by enhancing DNA repair. *Arch Biochem Biophys.* 2011; 508:152-8.
31. Izumi T, Saito M, Obata A, Ariei M, Yamaguchi H, Matsuyama A. Oral intake of soy isoflavone aglycone improves the aged skin in adult women. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2007; 53:57-62.
32. Ferreira ALA, Matsubara LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev Ass Med.* 1997; 43(1):61-8.
33. Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG, Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios *Rev Nutr.* 2010; 23(4):629-43.
34. Leal I, Serpa S. Antioxidantes: desvende os ativos que combatem o envelhecimento. [Internet] [citado em 15 set. 2016]. Disponível em: <https://estilo.uol.com.br/beleza/noticias/redacao/2013/07/15/be-a-ba-dos-antioxidantes-conheca-os-ativos-que-combatem-o-envelhecimento.htm>
35. Cuidados Saúde. Vitaminas antioxidantes: benefícios. [Internet] [citado em 16 set. 2016]. Disponível em: <http://cuidadossaude.com/2010/05/vitaminas-antioxidantes-beneficios/>
36. Catania AS, Barros CR, Ferreira SRG. Vitaminas e minerais com propriedades antioxidantes e risco cardiometabólico: controvérsias e perspectivas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53(5):550-9.
37. Gey KF. Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. *Biofactors.* 1998; 7(1/2):113-74.
38. Dossiê antioxidantes. Os antioxidantes. *Food Ingredients Brasil* [Internet]. 2009 [citado em 02 jan. 2017]; 6:17-30. Disponível em: <http://www.revista-fi.com/materias/83.pdf>
39. Lévêque JL. Caracterização biofísica do fotoenvelhecimento cutâneo. *Cosméticos On Line.* 1997; 106:55-66.
40. Velasco MVR, Okubp FF, Ribeiro ME, Steiner D, Bedin V. Rejuvenescimento da pele por peeling químico: enfoque no peeling de fenol. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2009; 79(1):. *An bras Dermatol.* 2004; 79(1):91-99.
41. Múcio JP, Campelo RP, Brandão PC. Ceratoacantoma após peeling profundo com fenol. *Brasília méd.* 2008; 45(2):148-51,
42. Dos Santos MP e Oliveira NRF. Ação das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo. *Disciplinarum Scientia.* 2014; 15(1):75-89.
43. Bianchini R, Penteado MVC. Vitamina E. In: *Vitaminas: aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos.* Barueri: Manole; 2003. p.23-164.
44. Ball GFM. Vitamin E. In: Ball GFM. *Bioavailability and analysis of vitamin in foods.* London: Chapman & Hall; 1998. p.195-239.
45. Brigelius-Flohé R, Kelly FJ, Salonen JT, Neuzil J, Zingg JM, Azzi A. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76(4):703-16.
46. Meydani M. Effect of functional food ingredients: vitamin E modulation of cardiovascular diseases and immune status in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(6 Suppl):1665S-8S.
47. Garbugio F A, Ferrari GF. Os benefícios do ácido hialurônico no envelhecimento facial. *Uningá Review.* 2010; 4(2):25-36.
48. Bogdan AI, Baumann L. Antioxidants used in skin care formulations. *Skin Therapy Lett.* 2008 ; 13(7):5-9.
49. Santos JQG. Caracterização e análises do ascorbato de monometilsilanotriol em formulações cosmética. [mestrado] [Internet] [citado em 25 set. 2016]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas; 2007. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-25092009-174553/publico/DissertacaoJoyceGuillen.pdf>
50. Manela-Azulay M, Mandarin-De-Lacerda, CA, Perez MA, Filgueira AL, Cuzzi T. Vitamina C. *An Bras Dermatol.* 2003; 78(3):265-74.
51. Lima MH. Vitamina C: um comprovado antioxidante? [Internet] [citado em 21 ago. 2016]. Disponível em: <http://radlivres2010-1.blogspot.com.br/2010/08/vitamina-cum-comprovado-antioxidante.html>
52. Pereira VR. Ácido ascórbico: características, mecanismos de atuação e aplicações na indústria de alimentos. [monografia]. Pelotas, RS: Universidade Federal de Pelotas; 2008.
53. Stella R. Qual a real necessidade de suplementação? [Internet] [citado em 16 ago. 2016]. Disponível em: <http://cyberdiet.terra.com.br/qual-a-real-necessidade-de-uma-suplementacao-2-1-1-269.html>
54. Satoh K, Satoh T, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Suzuki K et al. Basigin mediates pulmonary hypertension by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation. *Circ Res.* 2014;15(8):738-50.
55. Ramachandran S, Venugopal A, Kutty VR, Divya G, Chitrasree V, Mullaasari A et al. Plasma level of cyclophilin A is increased in patients with type 2 diabetes mellitus and suggests presence of vascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 13:38.
56. Iacono KT, Brown AL, Greene MI and Saouaf SJ: CD147 immunoglobulin superfamily receptor function and role in pathology. *Exp Mol Pathol.* 2007; 83:283-95.
57. Takeuchi H, Rüniger TM. Longwave UV light induces the aging-associated progerin. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(7):1857-62.
58. Sandoval MHL, Caixeta CM, Ribeiro NM. Vitamina C, ácido hialurônico e manose tópicos no envelhecimento cutâneo. *Surg Cosmet Dermatol.* 2015; 7(1):37-44.
59. Oliveira ME, Gonzaga M, Cunha MG, Pastore AR, Machado CA. Analysis of improvement of the clinical signs of skin aging with assistance of intradermotherapy: clinical, photographic, and ultrasonographic analyses. *Surg Cosmet Dermatol.* 2013; 5(4):315-22.
60. Lima AA, Souza TH, Grignoli LCE. Os benefícios do microagulhamento no tratamento das disfunções estéticas. *Rev Científica FHO Uniararas.* 2015; 3(1):92-9.
61. Bertuccelli G, Zerbinati N, Marcellino M, Nanda Kumar NS, He F, Tsepakolenko V, et al. Effect of a quality-controlled fermented nutraceutical on skin aging markers: an antioxidant-control, double-blind study. *Exp Ther Med.* 2016; 11(3):909-16.
62. Deglesne PA, Arroyo R, Deprez ERP. In vitro study of RRS HA injectable mesotherapy/ biorevitalization product on human skin fibroblasts and its clinical utilization. *Clin Cosmetic Investigational Dermatol.* 2016; 9:41-53.
63. Lin JY, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro-Riviere NA, et al. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Jun;48(6):866-74.

64. Guaratini T, Medeiros MHG e Colepicolo P. antioxidantes na manutenção do equilíbrio redox cutâneo: uso, avaliação de sua eficácia. *Quim Nova*. 2007; 30(1):206-13.
65. Lin FH, Lin JY, Gupta RD, Tournas JA, Burch JA, Selim MA, et al. Ferulic acid stabilizes a solution of vitamins c and e and doubles its photoprotection of skin. *J Invest Dermatol*. 2005; 125(4):826-32.
66. Pinnell SR, Yang H, Omar M, Monteiro-Riviere N, DeBuys HV, Walker LC, et al. Topical L-ascorbic acid: Percutaneous absorption studies. *Dermatol Surg*. 2001; 27(2):137-42.
67. Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinell S, Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br J Dermatol*. 1992; 127(3):247-53.
68. Darr DJ, Colven RM, Pinnell SR. Topical Vitamin C. In: Packer L, Fuchs J, editors. *Vitamin C in health and disease*. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 517.

ANEMIA FERROPRIVA NA GESTAÇÃO

IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PREGNANCY

Laís Eduarda Gonçalves*, Mariana Zanqueta*, Andréia de Haro Moreno**

RESUMO

A anemia por deficiência de ferro, ou anemia ferropriva, está entre as carências nutricionais mais comuns em todo o mundo. As pessoas mais vulneráveis a esta deficiência são as mulheres no período reprodutivo, principalmente durante a gravidez, pois nesta fase o organismo passa por uma série de adaptações, exigindo um estado nutricional adequado para atender as demandas nutricionais do feto. Dessa forma, gestantes que apresentam uma reserva inadequada de nutrientes antes e durante a gestação, poderão ter um comprometimento do crescimento fetal e do peso ao nascer. Este artigo é uma revisão de estudos publicados nas últimas décadas sobre a ocorrência da anemia ferropriva durante o período gestacional, suas complicações para a gestante e o feto, os critérios utilizados para o diagnóstico e o uso da suplementação de ferro como uma estratégia de saúde pública a ser utilizada no controle dessa deficiência.

Palavras-chave: Anemia. Gestação. Deficiência de ferro.

ABSTRACT

Iron-deficiency anemia is among the most common nutritional deficiency worldwide. Women in reproductive age are the most vulnerable to this deficiency, especially during pregnancy, because in this phase the organism underwent a number of adaptations, requiring an adequate nutritional status to meet fetus nutritional demands. Therefore, pregnant women with inadequate nutrients reserve before and during pregnancy, may have problems with fetal growth and birth weight. This article is a review of studies published in the last decades about iron deficiency anemia occurrence during pregnancy, its complications for mother and fetus, the diagnostic criteria and the use of iron supplementation as a public health strategy to be used in the control of this deficiency.

Keywords: Anemia. Pregnancy. Iron deficiency.

* Graduandas do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA).

** Farmacêutica, mestre e doutora em Ciências Farmacêuticas, área de Análise e Controle de Medicamentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas (UNESP), Araraquara-SP. Docente dos cursos de Biomedicina, Enfermagem e Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: ahmoreno@bol.com.br



INTRODUÇÃO

A anemia por deficiência de ferro, ou anemia ferropriva, está entre as deficiências nutricionais mais presentes em todo o mundo, considerada como uma das mais relevantes, especialmente pelo fato de que qualquer grupo etário é vulnerável a essa deficiência. A anemia nutricional é aquela cuja etiologia está relacionada à carência de um ou mais nutrientes, sendo a deficiência no consumo ou na absorção de ferro suas causas mais comuns¹. Em sua fase mais avançada, associa-se a sintomas clínicos como fraqueza, diminuição da capacidade respiratória e tontura que, muitas vezes, podem confundir-se com sintomas geralmente atribuídos às alterações fisiológicas que ocorrem na gestação normal^{2,3}. As pessoas mais vulneráveis ao problema são mulheres no período reprodutivo, principalmente durante a gravidez, e crianças nos primeiros anos de vida⁴.

Fisiologicamente, a anemia pode ser definida como um estado de deficiência de hemoglobina no sangue circulante para o transporte do oxigênio requerido para a atividade normal de um indivíduo, causando uma inadequada oxigenação tecidual resultante de uma deficiência na captação, transporte, distribuição e/ou liberação de oxigênio^{2,4}. Já segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a anemia é definida como "um estado em que a concentração de hemoglobina do sangue é anormalmente baixa em consequência da carência de um ou mais nutrientes essenciais, qualquer que seja a origem dessa carência"⁵.

No período da gestação muitas mulheres desenvolvem anemia ferropriva. O organismo materno passa por uma série de adaptações e estes ajustes fisiológicos são necessários para que o desenvolvimento do feto ocorra adequadamente⁶. A partir do primeiro trimestre, há um aumento do volume sanguíneo, ocasionado por ações de hormônios como o estrogênio e a progesterona e sob a influência do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Este aumento atinge o platô na trigésima semana de gestação, com aumento de 50% (1.200 mL a 1.500 mL) em relação ao encontrado no período pré-conceptual. Também ocorre aumento da massa eritrocitária, porém em menores proporções, de 20% a 30% (300 mL)^{6,7}.

Estas adaptações grávidicas são possíveis não

só pelo aumento da taxa de absorção do ferro como também pelo aumento da transferrina circulante, devido ao estímulo estrogênico^{6,7}. Entretanto, o aumento do volume eritrocitário é desproporcional ao aumento do volume plasmático, acarretando em uma queda gradativa do hematócrito, hemoglobina e viscosidade sanguínea, conduzindo a um estado de hemodiluição⁶.

Um estado nutricional materno inadequado apresenta grande impacto sobre o crescimento e desenvolvimento do recém-nascido, pois as necessidades nutricionais são elevadas no período gestacional, decorrentes dos ajustes fisiológicos da gestante e das demandas de nutrientes para o crescimento fetal. Dessa forma, gestantes que apresentam uma reserva inadequada de nutrientes antes da gestação, associada a uma ingestão dietética insuficiente, poderão ter um comprometimento do crescimento fetal e, conseqüentemente, do peso ao nascer⁸⁻¹⁰.

A OMS estabelece o limite de 11 g/dL de hemoglobina, abaixo do qual se define a anemia na gestação⁴. Considera-se anemia grave quando há ocorrência de níveis de hemoglobina abaixo de 7,0 g/dL e anemia moderada quando os valores estiverem entre 7,0 g/dL e 10,0 g/dL². Ainda de acordo com a OMS, 30% de todas as gestantes possuem carência de ferro, aumentando até 60% em algumas regiões segundo o banco de dados da OMS-Unicef^{5,11,12}.

Para o diagnóstico das alterações hematimétricas que ocorrem na gestação, têm sido utilizados com frequência valores de hematócrito, hemoglobina, volume corpuscular médio (VCM) e ferritina sérica. Em avaliações mais amplas do status de ferro no organismo, está a dosagem do ferro sérico, capacidade total de fixação de ferro, saturação da transferrina, a protoporfirina eritrocitária e mais recentemente o receptor de transferrina⁴.

Durante a gravidez, a anemia está associada a uma maior taxa de morbidade e mortalidade, tanto para a mãe, quanto para o feto, e as complicações mais recorrentes são: trabalho de parto prematuro, baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia e maior risco de aborto. Outras repercussões maternas são: comprometimento do desempenho físico e mental, labilidade emocional, alterações cardiovasculares, diminuição da função imunológica, alterações da função da tireoide e

catecolaminas, queda de cabelos, enfraquecimento das unhas. Outro fator que deve ser considerado é a menor tolerabilidade às perdas sanguíneas do parto, conduzindo a maior risco de anemia pós-parto e hemotransfusão^{6,7}.

A prevalência de baixo peso ao nascer é um indicador que mede o número de nascidos vivos com peso inferior a 2.500 kg, determinado no momento do nascimento. Estudos têm demonstrado que indivíduos com baixo peso ao nascimento possuem um risco maior de doenças cardiovasculares e outras desordens associadas, como acidente vascular cerebral, diabetes não dependente de insulina, síndrome da hipertensão e, na idade adulta, síndrome plurimetabólica¹⁰. Portanto, o diagnóstico precoce das anemias durante a gestação, particularmente a ferropriva, é de extrema importância para assegurar a saúde do feto e da mãe.

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho consiste em revisar os principais conceitos e fatores envolvidos no desenvolvimento da anemia ferropriva, particularmente durante a gestação, e ressaltar a importância do acompanhamento médico pré-natal e puerperal, possibilitando o diagnóstico precoce da doença e seu devido tratamento.

MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura, realizada através da busca de artigos indexados em bases de dados *on-line* como SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Pubmed (*National Library of Medicine - Medline, USA*) e Bireme (BVS – Biblioteca Virtual em Saúde). Os artigos selecionados foram publicados nos últimos 40 anos, em diferentes idiomas, como português, espanhol e inglês. Também foram consultados documentos de instituições governamentais com o tema "anemia", como OMS e Unicef. Os descritores utilizados na pesquisa foram: deficiência de ferro/anemia; prevalência de anemia em gestantes/anemia ferropriva; ferro sérico/ferritina; *iron deficiency during pregnancy*.

NÍVEIS FISIOLÓGICOS DE SANGUE E ANEMIA NA GRAVIDEZ

No período gestacional ocorrem muitas alterações associadas a níveis fisiológicos e anatômicos provocando uma série de mudanças no organismo da mulher, como

perdas basais, aumento de eritrócitos, crescimento do feto, placenta e tecidos associados^{11,13}. O aumento do volume sanguíneo começa no primeiro trimestre e atinge seu ápice ao redor da trigésima semana devido à ação de hormônios, elevando-se em até 50% (1200 a 1500 mL). Isso ocorre por causa da hipertrofia e dilatação do útero, aumento do fluxo sanguíneo uteroplacentário, aumento do volume plasmático e da massa total de eritrócitos e leucócitos na circulação^{6,13}. O aumento do débito cardíaco também é uma das mudanças mais importantes no período gestacional, podendo se elevar em até 50% do seu volume^{6,14}. Também ocorre aumento do volume plasmático a partir da sexta semana de gestação, atingindo cerca de 50% em todo o período gestacional. Isso acontece de modo a proteger a gestante dos efeitos negativos das perdas sanguíneas decorrentes do parto e puerpério¹³.

Em razão de todas as mudanças fisiológicas ocorridas no organismo nesse período, as necessidades nutricionais e, conseqüentemente, do ferro se tornam elevadas até o fim da gestação^{8,10,11}. Durante a gravidez, os baixos níveis de ferro materno no organismo conferem uma produção insuficiente de hemoglobina, causando assim a presença da anemia¹⁰. Portanto, fisiologicamente a anemia resulta em uma deficiência de hemoglobina no sangue causando a inadequada oxigenação dos tecidos, interferindo nas atividades do indivíduo^{2,13}.

No organismo a regulação do ferro é controlada principalmente com a absorção do mineral pelas células intestinais. Depois de absorvido no intestino, o ferro é transportado através das células da mucosa para o sangue, onde é levado por uma proteína até a medula óssea para fazer parte da produção dos eritrócitos¹³.

Segundo os critérios definidos pela OMS, uma gestante se torna anêmica se a concentração de hemoglobina for inferior a 11 g/dL; e suas principais causas são ingestão inadequada de ferro, maior demanda fetal e aumento do volume de sangue durante a gestação^{1,6,9,15}. Estudos apontam que no início da gravidez, a medula óssea, até então a maior consumidora de ferro, passa a receber uma menor proporção em razão de o feto ser privilegiado na captação do mineral, até atingir um equilíbrio com outras vias ao redor do sétimo mês. A partir daí a medula óssea passa a ter substrato em maior quantidade para a formação de hemoglobina,

elevando os níveis na gestante¹⁶. Dependendo do grau da anemia em uma gravidez, o risco de ocasionar efeitos deletérios no binômio materno-fetal é muito alto, sendo aproximadamente 40% das mortes maternas e perinatais ligadas a esse tipo de deficiência^{6,12}.

No período gestacional a anemia está associada com a diminuição do volume eritrocitário e aumento do volume plasmático materno, com consequente diminuição da perfusão tecidual e função placentária inadequada, além das gestantes possuírem uma maior predisposição a infecções, principalmente urinárias. Em relação ao comprometimento fetal, a anemia pode resultar em aborto ou restrição do crescimento intrauterino, no dobro do risco de parto prematuro, em três vezes mais chances de se ter uma criança com baixo peso e mortalidade infantil, além de hipoxemia, redução na resposta imune e alterações no desenvolvimento neurológico do feto^{6,7,17,18}.

Em um parto não complicado, vaginal e cesáreo, ocorrem perdas sanguíneas estimadas entre 500 mL a 1000 mL, respectivamente. Trata-se de uma perda fisiológica decorrente da dequitação, contratilidade uterina e laceração dos tecidos maternos. Porém, em uma mulher anêmica, essa perda fisiológica sofre uma sobrecarga e se transforma em um processo espoliativo, tanto no momento do parto, quanto no período puerperal, sendo recomendada a reposição de ferro⁶.

DIAGNÓSTICO

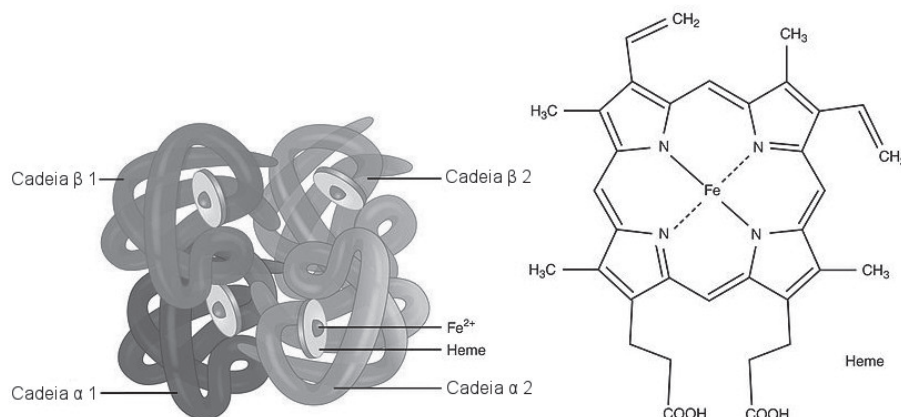
No período gestacional é mais difícil o diagnóstico da anemia em razão da concentração da hemoglobina ser alterada pela hemodiluição, causando uma diminuição

da viscosidade sanguínea devido ao aumento do volume plasmático em relação ao volume eritrocitário. Sendo assim, seria ideal conhecer o nível de ferro da gestante no período pré-concepcional, na intenção de verificar se ela iniciou a gestação com bons estoques do mineral no organismo ou não^{2,13,14,19}.

Conforme mencionado anteriormente, a deficiência de ferro durante a gestação pode trazer consequências adversas tanto para a mulher, quanto para o recém-nascido⁸. Por essa razão, o rastreamento da anemia deve ser realizado através do acompanhamento pré-natal, de forma universal em todas as gestantes através de uma adequada avaliação clínica, exame físico e avaliação dos sintomas, auxiliando assim na determinação da gravidade e orientação do tratamento⁶.

No organismo a maior quantidade de ferro está na hemoglobina (Figura 1), o restante encontra-se na composição de proteínas, enzimas e na forma de depósito como ferritina e hemossiderina. A carência desse mineral ocorre de forma gradual e progressiva, passando por três estágios até que a anemia se manifeste. O primeiro é a depleção de ferro, a qual afeta os depósitos, refletindo na queda da ferritina sérica, podendo progredir para uma deficiência mais grave. O segundo é a deficiência de ferro, caracterizado por alterações bioquímicas, ocasionando uma insuficiência de ferro para a produção normal de hemoglobina e outros compostos férricos, situação na qual a protoporfirina está elevada e a saturação da transferrina diminuída. O terceiro e último estágio é a anemia ferropriva, na qual ocorre a diminuição dos níveis de hemoglobina e com prejuízos funcionais ao organismo^{3,19}.

Figura 1 - Molécula de hemoglobina e o grupo heme²⁰



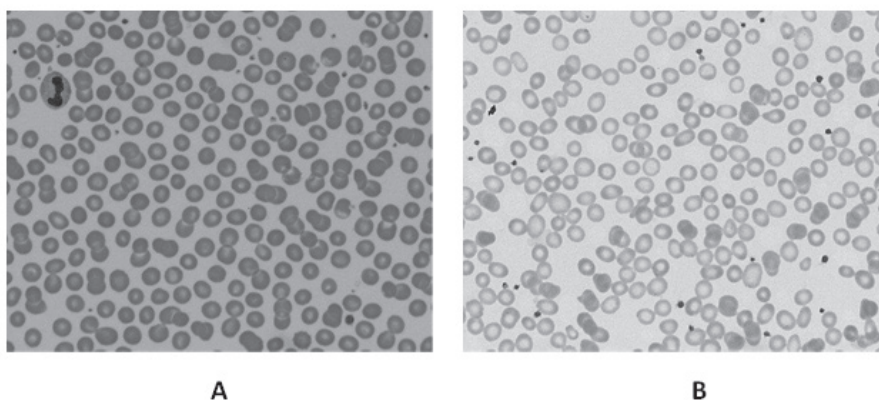
O nível de hemoglobina no soro é o principal critério utilizado para diagnosticar anemia e há muitos exames que indicam os níveis de ferro corporal materno, porém os mais comuns são a ferritina, pois está diretamente relacionada a seu depósito orgânico, além da hemoglobina e de alguns índices de glóbulos vermelhos, por serem exames de baixo custo e empregarem metodologia de boa acessibilidade nos laboratórios de análise^{6,9,10}.

Podem-se obter resultados também a partir do ferro sérico, capacidade de ligação total do ferro (CTLF), índice de saturação da transferrina, receptor de transferrina e protoporfirina eritrocitária, pois a redução

do suprimento de ferro para os eritrócitos resulta em aumento da concentração de protoporfirina livre no interior dessas células^{2,3,6,7,14}.

Qualquer declínio no ferro corporal é acompanhado pela redução da concentração do ferro sérico, e nessa situação a capacidade total de ligação do ferro, que também é útil na avaliação do ferro circulante, se torna aumentada. A saturação da transferrina é de grande importância na diferenciação da anemia ferropriva e da talassemia, pois ambas apresentam microcitose e hipocromia (Figura 2), porém a saturação da transferrina é diminuída no caso da anemia³.

Figura 2 – Hemácias normocrômicas (A) e hipocrômicas (B) com palidez central proeminente²⁰



Segundo a OMS, a deficiência de ferro em gestantes é presente quando a concentração de ferro sérico for inferior a 50 ug/dL, a saturação da transferrina inferior a 15% e a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) inferior a 31%¹⁹. Portanto, para um diagnóstico mais seguro e eficaz, torna-se necessário associar mais de um critério para uma confirmação mais específica dos resultados^{3,14}.

SUPLEMENTAÇÃO

O alto índice de anemia no período gestacional pode estar relacionado a uma dieta insuficiente de ferro, já que nesse momento ocorre um aumento na demanda do mineral devido às mudanças fisiológicas do organismo, como aumento das necessidades do feto e aumento do volume sanguíneo^{8,9,19}. Há dois tipos de ferro na dieta: o ferro proveniente dos vegetais, chamado de ferro não-heme, o qual possui baixa absorção, contribuindo pouco com as reservas maternas; e o ferro de origem animal, chamado de ferro heme, o qual possui boa taxa

de absorção e contribuição com os estoques maternos, estando presente principalmente em carnes^{6,7,21}. Para ser absorvido o ferro depende da qualidade da dieta; a presença de fitatos, fosfatos e quelantes inibem seu aproveitamento; já os aminoácidos, compostos sulfurados e ácido ascórbico auxiliam na absorção¹⁶.

Estima-se que as gestantes necessitem em torno de 800 a 1000 mg de ferro, correspondendo a cerca de um terço do mineral total do organismo, para suprir a expansão da massa eritrocitária da mulher, as necessidades do feto e também a perda durante o parto^{10,13,19}. Por essa razão, desde 1980 tem sido indicada a suplementação de ferro durante a gravidez, com o intuito de evitar o aparecimento da anemia ferropriva¹², quando o Ministério da Saúde tornou obrigatória a fortificação das farinhas com ferro e ácido fólico por serem alimentos de fácil acesso à população e com o propósito de aumentar o mineral no organismo³. Porém, devido ao grande aumento necessário no período gestacional, a quantidade de ferro absorvido somente pela dieta muitas vezes não é suficiente, sendo

indispensável uma suplementação extra do mineral^{9,19,22,23}.

Alguns estudos concluíram que, durante a gestação, a suplementação de ferro melhora o estado nutricional, elevando os níveis de hemoglobina, hematócrito, VCM, entre outros indicadores, influenciando na saúde e peso dos recém-nascidos, fazendo parte da política de vários países^{10,17}. Desse modo, a OMS faz recomendações do uso de sulfato ferroso, por ser de baixo custo e alta biodisponibilidade. A dose varia de acordo com o grau de severidade da anemia, mas geralmente a recomendação é de uma drágea do mineral ao dia, o que corresponde a 60 mg de ferro elementar, devendo ser ingerido 30 minutos antes da refeição^{2,4,8,21}.

A suplementação deve ser iniciada no momento certo da gravidez, e estudos indicam que o início do tratamento antes da décima segunda semana obteve melhores resultados em relação aos tratamentos iniciados no segundo ou terceiro trimestre da gestação¹⁷. A primeira opção de tratamento é a terapia por via oral, entretanto, a qualidade do tratamento depende da capacidade de absorção intestinal e da tolerância a esse tipo de tratamento, pois ele pode causar vários efeitos colaterais, especialmente gastrintestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e constipação intestinal, o que pode levar à interrupção do tratamento^{2,6,11}. Nos casos de intolerância, onde houve a interrupção do tratamento, a terapia com ferro parenteral se torna uma alternativa eficaz. Já a transfusão de hemácias é mais indicada em casos de anemia grave em que a hemoglobina se encontra menor que 7,0 g/dL com prejuízo da vitalidade fetal, risco de procedimento cirúrgico ou parto emergencial⁶.

Além do sulfato ferroso, a suplementação com

ácido fólico e vitamina B12 também é essencial no período gestacional, sendo recomendado seu início pelo menos um mês antes da gravidez, pois a diminuição nos depósitos desses minerais contribui para a produção insuficiente de hemoglobina, gerando também um impacto negativo nas reações de formação dos novos tecidos, divisão celular, fechamento do tubo neural e na síntese de DNA^{10,24}.

CONCLUSÃO

Por conta do grande número de mudanças fisiológicas e anatômicas que ocorrem durante o período gestacional, é importante o acompanhamento pré-natal de todas as gestantes, o qual possibilita a detecção de possíveis doenças, contribuindo para o bem-estar da mulher e da criança.

O ferro é um elemento essencial no organismo, responsável pela oxigenação adequada dos tecidos, e sua falta traz muitas consequências negativas para a gestante e para o bebê. Portanto, o diagnóstico precoce através dos vários exames disponíveis é a melhor forma de prevenir e/ou reverter os danos. Nesses casos a suplementação extra do mineral é necessária, pois devido ao aumento da demanda no período gestacional, o ferro absorvido pela dieta não é suficiente.

Desse modo, a OMS recomenda o uso de sulfato ferroso em cápsulas, por terapia parenteral ou transfusão de hemácias em último caso. A suplementação com ácido fólico e vitamina B12 também é de grande importância para a produção de hemoglobina, síntese de DNA, formação de tecidos e fechamento do tubo neural do feto, evitando as malformações.

REFERÊNCIAS

1. Cortês MH, Vasconcelos IAL, Coitinho DC. Prevalência de anemia ferropriva em gestantes brasileiras: uma revisão dos últimos 40 anos. *Rev Nutr* [Internet]. 2009 [citado em 21 jun. 2016]; 22(3):409-18. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141552732009000300011&-lang=pt
2. Souza AI, Filho MB. Diagnóstico e tratamento das anemias carenciais na gestação: consensos e controvérsias. *Rev Bras Saúde Matern Infant* [Internet]. 2003 [citado em 21 jun. 2016]; 3(4):473-9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151938292003000400012&-lang=pt
3. Paiva AA, Rondó PHC, Shinohara EMG. Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2000 [citado em 21 jun 2016]; 34(4):421-6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-8910200000400019
4. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, Flores-Urrutia MC, Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [citado em 04 jul 2016]. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-26482110>
5. Organização Mundial da Saúde. OMS. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control: a guide for programme managers [Internet]. Geneva; 2001 [citado em 21 jun 2016]. Disponível em: http://www.who.int/nutrition/publications/-en/ida_assessment_prevention_control.pdf
6. Rodrigues LP, Jorge SRPF. Deficiência de ferro na gestação, parto e puerpério *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2010 [citado em 21 jun 2016]; 32(2):53-6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S15168482010000800011&lang=pt

7. Hoz FE, Santiago LO. Anemia en el embarazo, un problema de salud que puede prevenirse. *Rev Estud Medic [Internet]*. 2013 [citado em 29 jun. 2016]; 26(3):45-50. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_art-text&pid=S012103192013000300005&lang=pt
8. Rocha DS, Netto MP, Priore SE, Lima NMM, Rosado LEFPL, Franceschini SCC. Estado nutricional e anemia ferropriva em gestantes: relação com o peso da criança ao nascer. *Rev Nutr [Internet]*. 2005 [citado em 29 jun. 2016]; 18(4):481-9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732005000400004&lang=pt
9. Camargo RMS, Pereira RA, Yokoo EM, Schirmer J. Factors associated with iron deficiency in pregnant women seen at a public prenatal care service. *Rev Nutr [Internet]*. 2013 [citado em 7 jul. 2016]; 26(4):455-64. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141552732013000400007&lang=pt
10. Mesa SLR, Sosa BEP. Implicaciones del estado nutricional materno en el peso al nacer del neonato [artigo na internet]. *Perspectivas en Nutrición Humana [Internet]*. 2009 [citado em 04 jul. 2016]; 11:179-86. Disponível em: http://www.scielo-org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S01244108200900200005&lang=pt
11. Salazar FRS, Aguabella ET, García RMT, Hernández PP. Nutrición, suplementación, anemia y embarazo [Internet]. *Rev. Cubana Obstet. Ginecol. [Internet]*. 2001 [citado em 12 jul. 2016]; 27(2):141-5. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X2001000200009&lang=pt
12. Salvi CCB, Braga MC, Batista Filho M. Diagnostic accuracy of hemoglobin for iron deficiency in pregnancy: disclosing results of a cited clinical trial. *Rev Panam Salud Publica [Internet]*. 2014 [citado em 07 jul. 2016]; 36(2):110-6. Disponível em: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020498920140007-00006&lang=pt
13. Souza AI, Filho MB, Ferreira LOC. Alterações hematológicas e gravidez. *Rev Bras Hematol [Internet]*. 2002 [citado em 12 jul. 2016]; 24(1):29-36. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151684842-002000100-006
14. Costa CM, Brum IR, Lima ES. Anemia e marcadores séricos da deficiência de ferro em grávidas atendidas na rede pública municipal de Manaus, Amazonas, Brasil. *Acta Amaz [Internet]*. 2009 [citado em 12 jul. 2016]; 39(4): 901-6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0044596720090004000-18&lang=pt
15. Szarfarc SC. Políticas públicas para o controle da anemia ferropriva. *Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]*. 2010 [citado em 12 jul. 2016]; 32(2):2-7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S15168-4842010000800002&lang=pt
16. Szarfarc SC, Siqueira AAF, Martins IS. Avaliação da concentração de ferro orgânico em uma população de grávidas. *Rev Saúde Pública [Internet]*. 1983 [citado em 12 jul. 2016]; 17:200-7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489101983000300002&lang=pt
17. Escudero LS, Parra BE, Herrera J, Restrepo SL, Zapata N. Estado nutricional del hierro en gestantes adolescentes, Medellín, Colombia. *Rev Fac Nac Salud Pública [Internet]*. 2014 [citado em 12 jul. 2016]; 32(1): 71-9. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120386X2014000100008&lang=pt
18. Barón MA, Solano L, Peña E, Sánchez A, Real SD. Estado de las Reservas de Hierro al Inicio del Embarazo. *Invest Clín [Internet]*. 2005 [citado em 12 jul. 2016]; 46(2):121-30. Disponível em: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S053551332005000200003&lang=pt
19. Guerra EM, Barretto OCO, Pinto AV, Castellão KG. Prevalência de deficiência de ferro em gestantes de primeira consulta em centros de saúde de área metropolitana, Brasil. *Etiologia da anemia. Rev Saúde Pública [Internet]*. 1992 [citado em 13 jul. 2016]; 26(2):88-95. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489101992000200005&lang=pt
20. Hoffbrand AV, Pettit JE. Atlas colorido de Hematologia Clínica. 3ª ed. Barueri: Manole; 2001.
21. Cardoso MA, Penteado MVC. Intervenções nutricionais na anemia ferropriva. *Cad Saúde Pública [Internet]*. 1994 [citado em 13 jul. 2016]; 10(2):231-40. Disponível em: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1994000200010&lang=pt
22. Ganen OR, Monagás SAF, Pernas RG, Manzano EF, Acosta TR, Salazar RS, Valdés RC, et al. Factores que inciden en la anemia ferropénica de la embarazada. *Rev Cubana Farm [Internet]*. 2002 [citado em 13 jul. 2016]; 36(3):176-81. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00347515200200030000-6&lang=pt
23. Arija V, Ribot B, Aranda N. Prevalence of iron deficiency states and risk of haemoconcentration during pregnancy according to initial iron stores and iron supplementation. *Public Health Nutr [Internet]*. 2013 [citado em 12 jul. 2016]; 16(8):1371-8. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-23472860>
24. Thame G, Shinohara EMG, Santos HG, Moron AF. Folato, vitamina B12 e ferritina sérica e defeitos do tubo neural. *Rev Bras Ginecol Obstet [Internet]*. 1998 [citado em 12 jul. 2016]; 20(8):449-53. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72031998000800004

USO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS RELACIONADOS À TROMBOFILIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

USE OF ORAL CONTRACEPTIVES RELATED TO THROMBOPHILIA: A REVIEW

Pâmela Thais Cavallari da Silva Sakita, Wanessa Silva Garcia Medina**

RESUMO

Trombofilia é uma condição genética ou adquirida, multifatorial, em que os genes mais afetados são o G20210A e o Fator V de Leiden, presentes em maior porcentagem na raça caucasiana e associados a 50-60% dos eventos trombóticos e, quando correlacionados a fatores adquiridos, podem favorecer a formação de um trombo. Os contraceptivos orais combinados são um dos principais fatores adquiridos que, associados ao defeito genético, estimulam ou inibem as proteínas naturais coagulantes e anticoagulantes de pacientes portadores de trombofilia. O objetivo desse trabalho foi identificar possíveis relações fisiopatológicas com o uso de contraceptivos orais e trombozes em mulheres jovens e portadoras da condição genética, através de um levantamento bibliográfico, correlacionando o posicionamento de cada estudo e comparando-os entre si. Nós concluímos que se faz necessário maior incentivo para que as mulheres, antes de iniciarem a utilização de contraceptivos orais, busquem a ajuda de um especialista e avaliem o risco para trombofilia, e que fiquem atentas para qualquer sinal de interferência dos contraceptivos orais combinados na circulação sanguínea.

Palavras-chave: Trombofilia. Contraceptivos orais. Mutações. Anticoncepcionais.

ABSTRACT

Thrombophilia is a genetic or acquired multifactorial condition, in which the most affected genes are G20210A and Leiden Factor V, both present in higher percentage in Caucasians, being associated with 50-60% of thrombotic events, and, when correlated to acquired factors, they may promote the formation of a thrombus. Combined oral contraceptives are one of the main acquired factors that, associated with the genetic defect, stimulate or inhibit the natural clotting and anticoagulants proteins in patients affected with thrombophilia. The aim of this study was to identify possible physiopathological relationships with the use of oral contraceptives and thrombosis in young women carrying the genetic condition, through a bibliographic survey, correlating the positioning of each study and comparing them one with each other. We conclude that a greater incentive is necessary for women in order to seek the help of an expert before beginning the use of oral contraceptives, as well as to evaluate the risk for thrombophilia and to be aware about any interference signal of combined oral contraceptives in the bloodstream.

Keywords: Thrombophilia. Oral contraceptives. Mutations. Contraceptives.

* Graduada do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP.

** Biomédica, doutora em Toxicologia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão (FCFRP-USP); dois pós-doutorados em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão (FCFRP-USP). Professora nível I da disciplina de Farmacologia do curso de Medicina; de Farmacologia, Toxicologia, Uroanálises e Biofísica do curso de Biomedicina; e de Farmacologia do curso de Enfermagem das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), Catanduva-SP. Contato: wasigame@gmail.com



INTRODUÇÃO

No Brasil, estima-se que 25% das mulheres utilizam contraceptivos orais combinados (COCs) e 75% da população feminina em países em desenvolvimento são adeptas desse tratamento, tornando-se um dos métodos mais aceitos. Foram criados por volta do século XX, com o principal objetivo de evitar gravidez não planejada¹⁻³.

Os COCs possuem mecanismos que impedem a fecundação do espermatozoide aos ovócitos: através do bloqueio na liberação de gonadotrofina pela hipófise, o que impedirá a ovulação; tornando o muco cervical mais espesso e, conseqüentemente, inóspito para os espermatozoides; alterando as secreções das tubas uterinas e diminuindo a produção de glicogênio nas glândulas endometriais complicando a nidação. Além de evitar a gestação, estudos foram realizados e detectaram benefícios como: diminuição do fluxo menstrual, tratamento de acne e oleosidade e diminuição da dismenorrea⁴⁻⁶.

Os COCs apresentam os efeitos benéficos, entretanto, possuem também efeitos adversos, podendo causar cefaleia, náuseas, ganho de peso, retenção de líquidos e graves como as trombozes². No Brasil, estudos realizados no Sistema Único de Saúde (SUS) revelam que aproximadamente 28 mil pessoas sofrem de embolia pulmonar que resulta em 4.247 mortes anualmente. Vários estudos demonstram relação fisiopatogênica entre o uso dos COCs e o risco de trombose venosa. Apesar de as trombozes venosas e arteriais possuírem alguns fatores para o seu desencadeamento, sabe-se que o êxtase sanguíneo e a hipercoagulabilidade são os principais fatores para ocorrer um tromboembolismo venoso (TEV)⁷.

Quanto à rede particular, porém, não há informações, o que torna difícil precisar a quantidade real de pessoas afetadas. Em relação a mulheres que utilizam contraceptivos orais e tiveram eventos trombóticos, as informações são escassas, pois não foi encontrados dados disponíveis de estudos científicos, tornando necessário um aumento dos estudos na área. Pesquisas realizadas nos Estados Unidos e em países da Europa, onde a utilização de COCs é maior do que em outros países, mulheres jovens utilizadoras de COCs a base de levonorgestrel têm de três a quatro vezes mais risco para trombose, se comparadas a mulheres que não os utilizam⁸.

Os COCs são formados basicamente por

uma associação de estrogênio (etinilestradiol) e um progestagênio e podem ser encontrados no mercado farmacêutico em diversas formulações. Os hormônios sintéticos são parecidos com os que são produzidos pelos ovários, tendo alta afinidade pelos receptores de progesterona e estrogênio que são encontrados por toda extensão dos vasos sanguíneos⁹.

A Trombofilia (TBA) pode ser caracterizada como uma condição genética multigênica ou adquirida, pela qual ocorrem alterações na formação trombótica natural, apresentando defeitos no sistema coagulatório, através de disfunções nas proteínas coagulantes e anticoagulantes. Este processo pode levar à formação de coágulos sanguíneos indesejadas (chamados trombozes) nos vasos sanguíneos. Estes coágulos podem causar problemas como a trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar¹⁰.

OBJETIVO

Esse trabalho tem como objetivo identificar possíveis relações fisiopatológicas com o uso de contraceptivos orais e trombozes em mulheres jovens e portadoras da condição genética.

MÉTODO

Estudo de revisão com base em um levantamento de artigos científicos nas bases de dados Pubmed, SciELO e Bireme. Foram utilizados os seguintes descritores: trombofilia, contraceptivos orais, mutações, anticoncepcionais. Como critério de seleção, incluímos as publicações relacionadas à trombofilia, correlacionando-a com a utilização de contraceptivos orais. Dos 25 artigos levantados, 21 foram incluídos no trabalho. Os artigos que não se enquadravam com a correlação de trombofilia e contraceptivos foram excluídos.

No presente trabalho foi exposto o posicionamento de cada estudo em relação ao uso dos contraceptivos orais e eventos trombóticos, comparando-os entre si.

CONTRACEPTIVOS ORAIS X TROMBOFILIA

Verificou-se que mulheres portadoras de trombofilia, com os principais genes afetados G20210A e fator V de Leiden, encontram-se com alta probabilidade de desenvolver eventos trombóticos, e quando associados

fatores adquiridos (uso de contraceptivos orais), essa chance aumenta. Recomenda-se que mulheres que já tiveram eventos trombóticos ou com predisposição rara na família, principalmente em parentesco de primeiro grau, evitem o uso de contraceptivos hormonais sem a consulta de um médico ginecologista^{9,11,12}.

Os contraceptivos orais foram criados na segunda metade do século XX por volta de 1951. Impulsionados por feministas, que buscavam um método de contracepção eficaz e de baixo custo, primeiramente, os estudos foram voltados para injeções por ser mais fácil sua fabricação, porém, acreditava-se que a população feminina não se submeteria a repetidas injeções hormonais. A partir daí, surgiu a ideia de um anticoncepcional em forma de "aspirina", possibilitando a administração por via oral³. As primeiras formulações dos anticoncepcionais continham altas doses de etinilestradiol (150 ug) e de noretinodrel (9,5 ug), e foram associadas a complicações cardiovasculares, tromboembolismo venoso, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral^{13,14}.

Estudo posteriores levaram a novas gerações de COCs (chamados de terceira e segunda geração), com doses reduzidas de etinilestradiol de 100 para 30 ou 20 ug, e novos progestágenos, apresentando outras vias de administração que foram desenvolvidas e que previam um dano menor ao organismo, assim diminuindo os riscos trombóticos^{6,7,13,15}.

Como os hormônios dos COCs são similares aos produzidos pelo organismo feminino, possuem alta afinidade pelos receptores de progesterona e estrogênio que são encontrados por toda extensão dos vasos sanguíneos, ligando-se facilmente a esses receptores. Os progestágenos formam um grupo de esteroides que se ligam aos receptores da progesterona e com outros esteroides (androgênio, estrogênio, glicocorticoides e mineralocorticoides), causando uma pequena alteração no sistema coagulatório feminino. No entanto, associados ao distúrbio genético aumentam a probabilidade de ocorrer um evento trombótico¹³⁻¹⁵.

A trombofilia (TBA) é um conjunto de condição genética e adquirida que afeta genes que alteram os fatores de coagulação, sendo as principais proteínas coagulantes mais afetadas (fibrinogênio, VII, VIII, IX, X, XII, XIII) e anticoagulantes como antitrombina, proteína

C (fator V de Leiden presente em cerca de 20 a 40% dos pacientes com trombose) e proteína S^{8,9,16}.

Proteína C originada no cromossomo 2 é um anticoagulante natural ativado quando ocorre a ligação da trombina ao receptor trombomodulina, clivando os fatores V e VIII, juntamente com a proteína S (originada no cromossomo 3), que possui a função de potencializar a ação da proteína C. Um defeito nessas proteínas causa um estado de hipercoagulabilidade, facilitando a formação do trombo¹⁶⁻¹⁸.

As mutações do gene G20210A e o Fator V de Leiden são as trombofilias hereditárias mais frequentes. Sua prevalência é maior em indivíduos da raça caucasiana e estão associadas a 50-60% dos eventos trombóticos. A deficiência do gene da protrombina G20210A é causada por uma alteração na região de poliadenilação, levando a um aumento nos níveis plasmáticos da protrombina, enquanto no Fator V de Leiden ocorre uma substituição da arginina por glutamina na posição do aminoácido 506, sendo considerada uma mutação de ponto^{9-12,16}. Existem três fatores primários que predisõem a formação de um evento trombótico, descrito pela primeira vez em 1985. A classificação foi feita por Triade de Virchow, a saber: estase venosa, alteração dos fatores de coagulação e lesão do endotélio venoso, sendo os anticoncepcionais orais, gravidez e aumento da idade os principais fatores adquiridos responsáveis por alterar a estabilidade sanguínea no organismo^{14,17-19}.

Associações entre o uso de contraceptivos orais combinados e trombose foram observadas pela primeira vez em 1960. O estrogênio está associado a alterações coagulantes e pró-coagulantes, aumentando os fatores II, VII, VIII, X e fibrinogênio, e diminuindo os níveis de antitrombina e proteína S e resistência adquirida a proteína C^{9,14-16,18,20}.

A incidência de TEV em mulheres jovens é baixa, porém quando ocorre uma interação com contraceptivos orais há aumento de três a cinco vezes, e quando ocorre a interação com outros fatores adquiridos como sedentarismo, diabetes, tabagismo ou até mesmo com fatores genéticos da trombofilia, essa interação resulta em uma alteração homeostática sanguínea^{18,20}.

Estudos mostram que a existência de dois ou mais riscos combinados pode resultar em um efeito

interativo, amplificando o risco para trombose. Exemplo entre a combinação de mutações genéticas (Fator V de Leiden, risco 35 vezes maior em pacientes heterozigotos) com fatores adquiridos para TEV (uso de contraceptivos orais)^{12,18,19}. Uma pesquisa observou que homens que apresentavam trombofilia se encontravam na faixa etária acima dos 40 anos, enquanto a maioria das mulheres tinha entre 21 a 40 anos, indicando uma relação de exposição maior a fatores ambientais e adquiridos nessa faixa etária. A diminuição da dosagem hormonal de estradiol e progesterona foi benéfica em relação aos efeitos colaterais como retenção de líquidos, cefaleia, náuseas, risco trombótico e isquêmico, e esses efeitos foram observados em mulheres com idade acima dos 35 anos e associado a hábitos não saudáveis^{4,17,19}.

Estudos mais recentes relatam que mesmo os COCs de terceira e segunda geração com menor dosagem hormonal podem causar uma desestabilidade na hemostase, principalmente em pacientes portadores de TBA, dependendo do progestativo e estrogênio associado, e a incidência de ocorrer uma TEV em portadores de TBA é maior no primeiro ano de uso dos COCs, porém após um ano de uso, não altera o risco para TEV^{4,7,12-14,18}.

Os contraceptivos com progestagênios de terceira geração estão ligados ao desenvolvimento maior de resistência adquirida à proteína C ativada em comparação aos de segunda geração e outros resultados têm demonstrado um risco trombótico menor com o uso de COCs de segunda geração^{13,14,19}. Em um sentido oposto, estudos sobre o progestágeno demonstraram melhor efeito sobre a hemostasia, assim como o uso de contraceptivos injetáveis que, por serem fabricados com hormônios naturais, possuem pouco ou nenhum efeito no organismo feminino, sendo indicados como método de contracepção para mulheres com histórico de trombofilia^{9,21}. Já um estudo específico sobre as diversas formulações de COCs, com diferentes componentes progestagênicos e com a mesma dosagem de etinilestradiol, demonstrou que o etinilestradiol pode ter efeitos exacerbados ou atenuados sobre as atividades coagulantes dependendo do progestágeno utilizado¹⁰.

Contudo, pesquisas mostraram que os COCs não são capazes de causar uma alteração modulatória sem ter

interação com fatores genéticos ou adquiridos no sistema de hemostase, mesmo havendo relatos de pacientes que tiveram TEV, na qual não possui a predisposição genética, utilizavam os COCs há mais de um ano e praticavam hábitos saudáveis^{12,13}.

Em outra vertente, os contraceptivos orais, mesmo em baixas dosagens, são capazes de influenciar na hemostase e podem agir alterando o metabolismo das lipoproteínas, ocorrendo um aumento nos níveis de colesterol total e triglicérides, sendo considerado fator de risco para aterogênese e doença arterial coronariana, e sua utilização deve ser evitada em mulheres hipertensas¹⁵.

Várias pesquisas constataam que os efeitos adversos dos COCs não se sobrepõem aos seus benefícios¹³, o uso constatou uma diminuição nos riscos de fibroadenomas entre 50 a 75%, e em mulheres que já tinham os tumores benignos, com a utilização do contraceptivo oral obtiveram uma diminuição considerável na circunferência dos fibroadenomas^{4,13}.

Por se tratar de uma doença multigênica e rara, e o exame não ter mostrado custo-efetivo, não é recomendado um rastreio de trombofilias em todas as mulheres que buscam um meio de contracepção hormonal. Os exames são feitos obedecendo a determinados critérios e em pacientes que já tiveram episódios trombóticos antes dos 50 anos e na ausência de riscos transitórios^{7,9,12,18}. Portanto, uma forma de se prevenir um evento trombótico é consultar um especialista antes de iniciar o uso de COCs, para avaliação do risco pessoal e familiar (principalmente em parentesco de primeiro grau) para TEV. Um evento anterior de TEV constitui uma contraindicação para o uso dos COCs, sendo indicados métodos não hormonais para essas pacientes^{9,13,14,18,20}.

CONCLUSÃO

Em nossos estudos, os dados demonstraram que deve haver um incentivo para que as populações femininas antes de iniciarem a utilização dos COCs, procurem um especialista, para avaliarem os riscos e benefícios para cada caso específico, planejando o melhor método e sempre ficando atenta aos sinais clínicos das possíveis interferências dos COCs na circulação sanguínea, para reduzir o risco de trombofilia.

REFERÊNCIAS

1. Correa DP, Uso de contraceptivos orais entre mulheres de 18 a 49 anos: inquérito populacional telefônico. [tese] [Internet] [citado em 25 nov. 2016]. Belo Horizonte (MG): Escola de Enfermagem de UFMG; 2012. Disponível em: <http://www.enf.ufmg.br/pos/defesas/716M.PDF>
2. Bahamondes L, Pinho F, Melo NR, Oliveira E, Bahamondes MV. Fatores associados a descontinuação dos anticoncepcionais orais combinados. Rev Bras Ginecol Obstet [Internet]. 2011 [citado em 25 nov. 2016]; 36(4):303-9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032011000600007&lang=pt
3. Nucci M. Seria a pílula anticoncepcional uma droga "estilo de vida"? Ensaio sobre o atual processo de medicalização da sexualidade. Rev Lat American [Internet]. 2012 [citado em 24 nov. 2016]; 10:124-139. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-64872012000400006&lang=pt
4. Fernandes AE, Nazário ACP, Baracat EC. Effect off oral contraceptive with and without associated estriol on ultrassond measurements of breast fibroadenoma: randomized clinical trial. São Paulo Med J [Internet]. 2007 [citado em 18 jun. 2016]; 125(5):275-80. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802007000500005&lang=pt
5. Cyrari JR, Santos LF, Castilho EA. Relação do tempo de uso de anticoncepcionais orais e o tempo para conceber. Rev Public Saúde [Internet]. 1972 [citado em 10 mar. 2016]; 6:273-81. Disponível em: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101972000300006&lang=pt
6. Gomes DP, Zimmermann JB, Oliveira LMB, Leal KAG, Goulart ND, Moura S, et al. Contracepção hormonal: uma comparação entre pacientes das redes publica e privada de saúde. Cienc Saúde Col . [Internet]. 2011 [citado em 16 jan. 2016]; 16(5):2453-9. Disponível em: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000500014&lang=pt
7. Ferreira ACP, Montes MBA, Franceschini AS, Toloí MRT. Efeitos do contraceptivo oral contendo 20 ug de etinilestradiol e 150 ug de dogenestrel sobre o sistema de coagulação e fibrinólise. Rev Bras Hematol Hemoterap [Internet]. 2000 [citadp em 16 jan. 2016]; 22(2):77-87. Disponível em:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-8484200000200004&lang=pt
8. Guimarães SP, Soares BB, Oliveira C, Pardini C, Ferreira CS. Mutações predisponentes em indivíduos de Minas Gerais - Brasil com suspeita clinica de trombose. [artigo na internet] Rev. Bras. Hematol Hemoterap [Internet]. 2009 [citado em 10 mar. 2016]; 31(1):19-24. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000100009&lng=en&nrm=iso
9. Maia OH. Trombose venosa profunda num membro superior em mulher a fazer anticoncepcional oral e com trombofilia hereditária- Factor de Leiden. Rev Port Med Geral Fam [Internet]. 2015 [citado em 16 out. 2016]; 31:121-4. Disponível em: http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-51732015000200007
10. Cabrera-Payne Y, Castillo-González D, Rodríguez-Pérez L, Tejeda-González M, Fonseca-Polanco C, Rubio BY. Mutación g20210a del gen de la protrombina: presentación clínica en dos gestantes. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2015 [citado em 16 nov. 2016]; 31(4):459-65 . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000400014&lng=es
11. Franco R. Trombofilias hereditárias. Med Rib Preto [Internet]. 2001 [citado em 18 jun. 2016]; 34:248-257. Disponível em: http://revista.fmrp.usp.br/2001/vol34n3e4/trombofilias_hereditaria.pdf
12. Lima PR, Moreira M. Trombofilia hereditária: um caso, varias questões. Rev Port Med Fam [Internet]. 2015 (citado em 20 fev. 2016); 31:334-40. Disponível em: http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-51732015000500007&lang=ptdcy u67y6y
13. Brito BM, Nobre F, Vieira SC. Contracepção hormonal e o sistema cardiovascular. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2011 [citado em 19 nov. 2015]; 96(4):81-9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011000400021
14. Lobo AR, Romão F. Hormônios sexuais femininos e trombose profunda. Angiol Cir Vasc [Internet]. 2011. [citado em 19 nov. 2016]; 7(4):208-14. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-706X2011000400003
15. Santos MCS, Rebelo ACS, Zuttin RS, César MC, Catai AM, Silva E. Influência do uso dos contraceptivos orais nos níveis lipídicos e nas respostas cardiorespiratórias de mulheres saudáveis e sedentárias. Rev Bras Fisioterap [Internet]. 2008 [citado em 16 abr. 2016]; 12(3):188-94. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-35552008000300006
16. Machado AI, Lima J. Trombofilias e contracepção. Acta.Obestet. Ginecol Port [Internet]. 2008 [citado em 27 jun. 2016]; 2(2):84-95. Disponível em: http://www.fspog.com/fotos/editor2/1_ficheiro_305.pdf
17. Simão LJ, De Nadai CL, Giacon LP, Lopes MAP. Uso de contraceptivos orais induzindo trombose mesentérica. Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. 2008 [citado em 16 out. 2016]; 31(1):75-7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000100021
18. Trenor CC, Chung RJ, Michelson AD, Neufeld EJ, Gordon CM, Laufer MR, et al. Hormonal contraception and trombocitc risk: a multidisciplinary approach.Pediatrics [Internet]. 2011 [citado em 25 fev. 2016]; 127(2):347-57. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3025417/?tool=pubmedhttp://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-2221>
19. Solymoss S. Risk of venous thromboembolism with oral contraceptives. CMAJ [Internet]. 2011 [citado em 10 mar. 2016]; 183(18):E1278-E9. Disponível em:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3255133/?tool=pubmedhttp://dx.doi.org/10.1503/cmaj.111614>
20. Christo PP, Carvalho MG, Gomes Neto AP. Trombose de seios venosos cerebrais: estudos de 15 casos e revisão de literatura. Rev Assoc Med Bras [internet]. 2010 [citado em 20 fev. 2016]; 56(3):208-92. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302010000300011&lang=pt
21. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Anticoncepção: manual de orientação. [Internet]. 1997 [citado em 20 set. 2016]. Disponível em: <http://www.itarget.com.br/newclients/sggg.com.br/2008/extra/download/manualANTI-CONCEPCAO>

ARTROGRIPOSE CONGÊNITA DA INFÂNCIA: RELATO DE CASO EM UM HOSPITAL DO NOROESTE PAULISTA

CONGENITAL CHILDHOOD ARTHROGRYPOSIS: CASE REPORT FROM AN HOSPITAL OF NORTHWEST SÃO PAULO

Luciana Sabatini Doto Tannous*, Nayara Maria Furquim**, Bianca Zanforlim Zago***, Juliana Bianchi Cavaleti***, Julia Montosa Colombo****

RESUMO

A Artrogrípse Múltipla Congênita é um distúrbio heterogêneo caracterizado por múltiplas contraturas intra-articulares não progressivas, que podem ser reconhecidas ao nascimento. A frequência estimada é de 1 em 4.000 recém-nascidos e sua etiopatogenia é multifatorial. Relato de caso: Estudo de um recém-nascido, masculino, com alterações fenotípicas compatíveis com Artrogrípse Múltipla Congênita - contraturas em flexão das articulações dos punhos, com limitações dos movimentos sendo acompanhado pela equipe multidisciplinar durante o período de um ano. Devido à integração entre a equipe multidisciplinar e a abordagem precoce para reabilitação desta criança, a melhora funcional e na amplitude dos movimentos foi progressiva e evidente. Este trabalho propõe a cooperação entre vários especialistas: pediatria, genética, ortopedia, fisioterapia, neurologia e psicologia com o propósito único de obter um diagnóstico mais preciso e uma reabilitação precoce, abrangente e eficaz tendo um importante impacto na melhora da qualidade de vida destas crianças.

Palavras-chave: Artrogrípse. Diagnóstico. Contratura. Recém-nascido. Reabilitação.

ABSTRACT

Multiple Congenital Arthrogyrosis is a heterogeneous disorder characterized by multiple non-progressive intra-articular contractures which can be recognized at birth. The estimated frequency is 1 in 4.000 newborns and its ethiopathogenesis is multifactorial. Case report: Study of a male newborn, with phenotypic alterations compatible with Multiple Congenital Arthrogyrosis - contractures in flexion of the wrist joints, with movements limitations, being followed by the multidisciplinary team during the period of one year. Due to the integration between the multidisciplinary team and the early approach to rehabilitation of this child, the improvement in function and in movements range was progressive and evident. This study suggests the cooperation between several specialists: pediatrics, genetics, orthopedics, physiotherapy, neurology and psychology for the sole purpose of obtaining a more accurate diagnosis and an early, comprehensive and effective rehabilitation having an important impact on the improvement of the quality of life of these children.

Keywords: Arthrogyrosis. Diagnosis. Contracture. Infant newborn. Rehabilitation.

*Doutora em Pediatria, docente titular da disciplina de Pediatria no curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA) e Coordenadora da Unidade Materno-Infantil do Hospital-Escola Padre Albino, Catanduva-SP. Contato: luciana_sabatini@terra.com.br

**Médica e Residente do segundo ano do Programa de Especialização/Residência Médica em Pediatria Geral pelo curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA).

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

****Graduanda do curso de Medicina da Universidade de Marília (UNIMAR).



INTRODUÇÃO

A Artrogripose Múltipla Congênita (AMC; OMIM 108110) corresponde a um grande grupo heterogêneo de condições caracterizadas por múltiplas contraturas conjuntas e limitações de movimentos não progressivas envolvendo mais de uma área do corpo¹. A incidência é de 1 caso em 4000 a 5000 nascidos vivos. O comprometimento das quatro extremidades está presente em 50 a 60% dos casos, apenas os membros inferiores em 30 a 40% dos casos e exclusivamente os membros superiores são acometidos em 10 a 15% dos casos. As articulações vertebrais e temporomandibulares raramente são envolvidas².

Embora a etiologia da AMC não seja clara, qualquer fator que diminua o movimento fetal pode resultar em contraturas múltiplas. A falta de mobilidade articular está associada ao desenvolvimento de tecido conjuntivo extra ao redor das articulações, o que leva à fibrose e contraturas das articulações afetadas³. Doenças neurológicas e musculares, anormalidades do tecido conjuntivo, espaço intra-uterino limitado, insuficiência placentária e doenças maternas, como diabetes *mellitus*, miastenia gravis e infecções podem contribuir para acinesia fetal e subsequente AMC⁴.

Existem vários subgrupos AMC baseados em vários sinais, sintomas e causas. Assim, a classificação é importante porque os diferentes subgrupos AMC têm tratamentos variados e diferentes respostas terapêuticas⁵. O primeiro passo é verificar se o paciente tem função neurológica normal, pois se esta for normal sugere que a AMC é causada por amiotrofia e artrogripose distal. Temos, neste caso, um distúrbio generalizado do tecido conjuntivo ou fetal, que envolve a restrição de espaço no útero causada por leiomioma ou oligodramnio⁶.

A avaliação exaustiva para o diagnóstico de artrogripose é necessária por ser fundamental para o tratamento proposto ao longo da vida. A avaliação inclui história da gravidez e parto, história familiar e exames neurológicos, envolvimento das articulações, desenvolvimento intelectual e resposta ao tratamento^{7,8}.

Testes laboratoriais, como estudos eletrofisiológicos, exames patológicos (incluindo biópsia de músculos e/ou nervos), além da sequenciação de genes, podem auxiliar no diagnóstico. O tratamento para AMC

é multidisciplinar e envolve a participação da pediatria, ortopedia, neurologistas, geneticistas, fisioterapeutas, oftalmologistas e pais/responsáveis^{9,10}.

OBJETIVOS

Relatar o caso de um paciente pediátrico diagnosticado com Artrogripose ao nascimento, com a finalidade de analisar a importância do diagnóstico precoce na reabilitação da criança. Realizar também a revisão da literatura científica sobre o tema Artrogripose, correlacionando com os achados na história do participante deste trabalho.

MATERIAL E MÉTODO

Os dados foram obtidos do prontuário médico do paciente, após o nascimento na Maternidade do Hospital Padre Albino, no município de Catanduva-SP, e acompanhado pelo período de um ano – de agosto de 2016 a agosto de 2017- nos ambulatórios de Puericultura, Genética, Ortopedia e Oftalmologia do Hospital Emílio Carlos, também no município de Catanduva-SP. Trata-se de um estudo descritivo do tipo relato de caso, realizado através de informações retrospectivas obtidas da coleta e análise de dados contidos em prontuário médico, coligado ao exame físico do participante da pesquisa, após consentimento da família e análise de exames complementares. O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da FIPA, sob número do CAAE: 78679317.9.0000.5430

RELATO DE CASO

K.C.A., nascido de parto cesárea, APGAR 8/8/9. Tipagem sanguínea A positivo; Coombs direto e VDRL negativos. A idade gestacional da mãe segundo a data da última menstruação era de 39 semanas e 4 dias. O parto transcorreu sem intercorrências ou complicações. No exame físico do recém-nascido temos: idade gestacional, segundo o escore de New Ballard, 39 semanas e 5 dias, peso ao nascimento de 3200g, comprimento 46 cm, perímetro cefálico 35 cm e perímetro torácico 34 cm. Ao nascimento o paciente apresenta micrognatia, desvio radial de mão direita e esquerda com dedos em garra, pé plano medindo 9 cm, punhos em hiperflexão, lábio inferior evertido, choro abafado e pavilhão auricular reto. As

deformidades em membros superiores não apresentaram sub-luxação ou luxação das articulações. O recém-nascido apresentava-se em bom estado geral, corado, hidratado, ativo e reativo, anictérico e choro fraco. Os reflexos primitivos estavam presentes e simétricos, manobra de Ortolani negativa e clavículas íntegras. No exame do aparelho cardiovascular temos ritmo regular com duas bulhas cardíacas normofonéticas, com sopro sistólico 1+/6+. Demais aparelhos sem alterações.

O recém-nascido evoluiu com desconforto respiratório precoce e hipoglicemia sendo admitido em unidade neonatal de médio risco. Permaneceu em oxigenioterapia com desmame gradativo apresentando boa evolução clínica. Recebeu fototerapia terapêutica por 48 horas devido a icterícia neonatal precoce. Foram realizados no período intra-hospitalar os testes de triagem neonatais de rotina: teste do coraçãozinho, teste do reflexo ocular vermelho, teste da linguinha e o Teste do Pezinho que foram todos normais. Já o ecocardiograma detectou persistência do canal arterial com discreta repercussão hemodinâmica e insuficiência tricúspide discreta.

Em relação à gestação e às características dos pais temos que a mãe da criança tem 20 anos de idade, branca, do lar, 3ª gestação, nenhum aborto, tipagem sanguínea A positivo e realizou 08 consultas de pré-natal. Dentre as sorologias temos HIV, sífilis, hepatite B e hepatite C negativas, além de toxoplasmose susceptível. Nega vícios e infecção urinária recente. É hipotireoidea, em uso de levotiroxina 25 mcg por toda a gestação. Há quatro anos, um dos filhos foi a óbito com 3 meses de idade devido a um teratoma imaturo de face e boca. O pai tem 19 anos de idade, é branco, metalúrgico e reside com a esposa.

Após alta do berçário do Hospital Padre Albino, em Catanduva, o menor foi encaminhado aos ambulatórios de Puericultura, Genética, Ortopedia, Oftalmologia e Neurologia. Vários exames complementares foram realizados com o objetivo de investigação diagnóstica e detecção de anormalidades congênicas. As ultrassonografias de abdome total, de crânio e quadril não demonstraram nenhuma anormalidade. O exame oftalmológico – biomicroscopia e fundoscopia foram normais. As sorologias para infecções congênicas como citomegalia, toxoplasmose, infecção por parvovírus,

hepatite do tipo B e rubéola também vieram negativas e estas descartadas. O cariótipo foi realizado com um mês de vida com resultado normal, masculino 46, XY. Não há evidências de outras doenças congênicas importantes, pois as investigações não revelaram anormalidades características. O quadro clínico não é compatível com qualquer desordem monogênica. A principal causa de AMC, o oligodrâmnio, e a consequente redução patológica dos movimentos fetais não foram retratadas nos exames ultrassonográficos realizados durante o pré-natal.

O ambulatório de ortopedia detectou as contraturas de punhos e foi prescrita fisioterapia como tratamento inicial e acompanhamento mensal. No ambulatório de puericultura observou-se que a criança apresentava um atraso no desenvolvimento psicomotor para a idade cronológica, de acordo com a Escala de Denver, pois apresentava dificuldade para sustentar o tronco e não firmava o peso nas pernas. Além disso, a criança apresentava um déficit de crescimento estando abaixo do percentil 5 no gráfico de peso x idade da Organização Mundial da Saúde (OMS) e assim se manteve durante todo o tempo de acompanhamento, apesar da introdução de suplementos vitamínicos e fórmula infantil láctea.

A reabilitação intensiva começou cedo, no primeiro mês de vida, com fisioterapeuta da Unidade Básica de Saúde (UBS) próxima da residência da família, apoiada por exercícios diariamente supervisionados e realizados pelos pais. Assim, esta criança com artrogrípse teve a oportunidade de melhorar a amplitude de movimento nas articulações e reduzir a necessidade de cirurgia corretiva posterior.

DISCUSSÃO

No caso clínico apresentado, a criança apresentou progresso com o tratamento realizado pela fisioterapia e até o momento não foi necessária a realização de cirurgia ortopédica corretiva. Houve uma melhora visível na amplitude dos movimentos dos membros, bem como na efetividade de suas funções. A criança permanece em acompanhamento pela equipe multidisciplinar composta pela ortopedia, pediatria, geneticista, fisioterapia, neurologia, oftalmologia e psicologia. Apesar do atraso motor global, quando avaliado pela escala

de neurodesenvolvimento de Denver, a família refere melhora na interação, melhora na resposta motora e cognitiva após o início do tratamento. Mesmo diante de uma anamnese detalhada, não foi possível identificar o fator de risco associado à gestação que pudesse ser causa de tal deformidade fetal intraútero. Apenas identificamos que a mãe tem um histórico de gestação anterior na qual um recém-nascido apresentou teratoma imaturo de face e boca grave e acabou por falecer aos três meses de vida. Não foi identificado na história da mãe o uso de agentes potencialmente teratogênicos que pudessem contribuir para estas deformidades intrauterinas. A mãe é hipotireoidea, mas em tratamento farmacológico e com controle adequado do TSH, o que não influenciaria no diagnóstico do menor.

A literatura enfatiza a importância de se iniciar precocemente a ação corretiva, com os melhores resultados obtidos nos primeiros meses de vida⁷. Dessa forma, o paciente retratado iniciou a fisioterapia corretiva já no primeiro mês de vida na UBS próxima à residência da família. Portanto, enquanto a equipe multidisciplinar se concentra na correção das deformidades articulares, a estimulação do desenvolvimento da criança não deve ser ignorada, uma vez que, devido às restrições articulares, a criança com artrogripose terá maiores dificuldades em explorar o mundo, em ter um adequado desenvolvimento da função cognitiva e motora. Assim, os pais também são envolvidos no estímulo à criança com brincadeiras e objetos a nível domiciliar.

O diagnóstico pós-natal da AMC requer a compilação de registros médicos, história familiar (ou seja, pesquisa de outros familiares afetados, hiperextensibilidade dos membros, hipotonia e outros achados relacionados à doença), dados laboratoriais, análises radiográficas, estudos eletrofisiológicos e estudos patológicos. O tratamento apropriado na AMC deve ser multidisciplinar, com a participação de um pediatra, um ortopedista, um fisioterapeuta, um geneticista e um neurologista, entre outros. O principal objetivo do tratamento é melhorar a função dos membros afetados e quanto mais precocemente instituído, melhor o prognóstico e aquisições no neurodesenvolvimento da criança. O manejo de complicações potencialmente evitáveis (luxação articular, osteoartrite e escoliose)

é fundamental para garantir a qualidade de vida dos pacientes. Apesar do trabalho de reabilitação, muitas vezes a cirurgia corretiva para as deformidades articulares é inevitável. Em 76% das deformidades nas articulações dos pés é preciso correção cirúrgica, as articulações do joelho necessitam de intervenção em 39% dos pacientes e, nos quadris, em 18% dos casos. O tratamento cirúrgico promove a liberação dos tecidos moles, com a liberação total dos tendões sendo recomendado antes que a criança aprenda a andar¹⁰.

Já no caso de lactentes com retrognatia, o controle de alimentação é uma questão importante. Devido ao risco de distúrbios de deglutição é fundamental ajustar o método de alimentação apropriado para evitar problemas tais como pneumonia aspirativa ou desnutrição. Além disso, a retrognatia é uma causa importante de distúrbios do sono como apneia/hipopneia obstrutiva do sono, contribuindo para o déficit de crescimento, atraso no desenvolvimento, déficit de atenção, distúrbios de comportamento e diminuição do aproveitamento escolar¹¹.

Os programas de reabilitação facilitam e promovem funções independentes nas atividades diárias e requerem o envolvimento dos pais e/ou responsáveis. Estes, muitas vezes, experimentam sentimentos como decepção, frustração e uma sensação de perda de controle ao se deparar com um filho doente. Diante da limitante doença da criança, infelizmente pode ocorrer uma crise de relacionamento entre os pais e até mesmo a desintegração do relacionamento. O cuidado de uma criança doente impõe mudanças na vida cotidiana da família, mudanças nos planos de vida a longo prazo, o que pode resultar em depressão e até mesmo em um transtorno de estresse pós-traumático, sendo importante a ajuda de um psicólogo¹². Além disso, esta condição envolve fatores genéticos e ambientais, portanto o aconselhamento genético deve ser considerado se os pais pretendem ter outro filho.

CONCLUSÃO

É importante estabelecer programas de reabilitação física específicos para cada paciente, de acordo com as características particulares e a evolução de cada caso de AMC. Na literatura pesquisada, os autores reiteram que é necessária uma abordagem multidisciplinar, com atendimento médico, cirúrgico, de reabilitação social

e psicológica, incluindo o aconselhamento genético, a fim de alcançar um tratamento bem-sucedido nesses

pacientes e garantir uma melhor qualidade de vida frente à Artrogripose Múltipla Congênita (AMC).

REFERÊNCIAS

1. Ma L, Yu X. Arthrogryposis multiplex congenita: classification, diagnosis, perioperative care, and anesthesia. *Front Med.* 2017; 11(1):48-52.
2. O'Flaherty P. Arthrogryposis multiplex congenita. *Neonatal Netw.* 2001 Jun;20(4):13-20.
3. Haliloglu G, Topaloglu H. Arthrogryposis and fetal hypomobility syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2013; 113:1311-9.
4. Hall JG, Kiefer J. Arthrogryposis as a syndrome: gene ontology analysis. *Mol Syndromol.* 2016 Jul;7(3):101-9.
5. Flores MV, Avila LC, Zamora EH, Kofman S, Bravo AH. Characterization of a group unrelated patients with arthrogryposis multiplex congenita. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92(1):58-64.
6. Azbell K, Dannemiller L. A Case report of na infant with arthrogryposis. *Pediatr PhysTher.* 2015; 27(3):293-301.
7. Eidelmann M, Katzman A: Treatment of Arthrogryposis foot deformities with Taylor spatial frame. *J Pediatr Orthop.* 2011; 4:429-34.
8. Bamshad M, Van Heest AE, Pleasure D: Arthrogryposis: a review and update. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91(Suppl 4):40-6.
9. Vedove AD, Storbeck M, Heller R, Hölker I, Hebbbar M, Shukla A, Magnusson O, Cirak S, Girisha KM, O'Driscoll M, Loeys B, Wirth B. Biallelic loss of proprioception-related PIEZO2 causes muscular atrophy with perinatal respiratory distress, arthrogryposis, and scoliosis. *Am J Hum Genet.* 2016;99(6):1406-8.
10. Taricco LD, Aoki SS: Rehabilitation of an adult patient with arthrogryposis multiplex congenital treated with an external fixator. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009; 88(Suppl 5):431-4.
11. Brockbank JC. Update on pathophysiology and treatment of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Paediatr Respir Rev.* 2017; 24:21-3.
12. Chan W, Smith LE, Greenberg JS, Hong J, Mailick MR. Executive functioning measures the effect of behavioral problems on depression in mothers of children with developmental disabilities. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2017; 122 (1):11-24.

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A **Ciência, Pesquisa e Consciência** revista 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. Recomenda-se que o número de referências bibliográficas seja de, no mínimo, 30.

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

ESPAÇO ACADÊMICO: destinado à divulgação

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

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

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

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

DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE E TRANSFERÊNCIA DE DIREITOS AUTORAIS:

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

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

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

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

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

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

PREPARAÇÃO DO ARTIGO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Citações no Texto: devem ser numeradas com algarismos arábicos sobrescritos, de acordo com a ordem de aparecimento no texto. Quando o autor é novamente citado manter o identificador inicial. No caso de citação no final da frase, esta deverá vir antes do ponto final e no decorrer do texto, antes da vírgula. Exemplo 1: citações com numeração sequencial "...de acordo com vários estudos¹⁻⁹". – 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.

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 ou também disponível em: <http://www.bu.ufsc.br/bccsm/vancouver.html> traduzido e adaptado por Maria Gorete M. Savi e Eliane Aparecida Neto.

EXEMPLOS DE REFERÊNCIAS

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

Livro

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

Capítulo de livro

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

Artigo de periódico com mais de 6 autores

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

Artigo de periódico

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

Artigo de periódico em formato eletrônico

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

Trabalho apresentado em congresso

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

Documentos jurídicos

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

Tese/Dissertação

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

Material eletrônico

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

ENDEREÇO PARA ENCAMINHAMENTO DE ARTIGOS

AO EDITOR CHEFE

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

Secretaria das Faculdades Integradas Padre Albino - FIPA
 Rua dos Estudantes, 225 - Parque Iracema

Catanduva - SP

CEP 15809-144

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

Fone: (17) 3311-3328



Ramon Nobalbos
Gráfica e Editora

Tel.: (17) 3522-4453

E-mail: atendimento@nobalbos.com.br

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