

**Revista de Ciências Médicas**  
*Journal of Medical Sciences*



**Pontifícia Universidade Católica de Campinas**  
(Sociedade Campineira de Educação e Instrução)

**GRÃO-CHANCELER**

Dom Bruno Gamberini

**REITOR**

Padre Wilson Denadai

**VICE-REITORA**

Profa. Angela de Mendonça Engelbrecht

**DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA**

Miralva Aparecida de Jesus Silva

**DIRETOR-ADJUNTO**

José Gonzaga Teixeira de Camargo

**EDITOR CHEFE / EDITOR-IN-CHIEF**

Luiz Maria Pinto

**EDITORES ASSOCIADOS / ASSOCIATE EDITORS**

José Guilherme Cecatti (Unicamp)

José Roberto Provenza (PUC-Campinas)

**EDITORA GERENTE / MANAGING EDITOR**

Maria Cristina Matoso (SBI/PUC-Campinas)

**CONSELHO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD**

Abrão Rapoport - Hospital Heliópolis - Brasil

Adil Samara - FCM/Unicamp - Brasil

Antonio Condino Neto - ICB/USP - Brasil

Aronita Rosenblatt - FO/UFPE - Brasil

Carlos K.B. Ferrari - FSP/USP - Brasil

Dirceu Solé - DP/Unifesp - Brasil

Emanuel S.C. Sarinho - CCS/UFPE - Brasil

Fernando J. Nóbrega - ISPN - Brasil

Francisco Airton C. Rocha - CCS/UFC - Brasil

Francisco Espinosa-Rosales - Inst. Nac. Pediatria - México

Helena Schmid - FFFCMPA - Brasil

Iracema M.P. Calderón - FMB/Unesp - Brasil

Lígia Maria J.S. Rugolo - FMB/Unesp - Brasil

Marcelo Zugaib - FM/HC/USP - Brasil

Marco A. Barbieri - FMRP/USP - Brasil

Maria A. Basile - USP - Brasil

Mário Viana Queiroz - FM - Portugal

Pablo J. Patiño - Universidad de Antioquia - Colômbia

Ricardo M. Xavier - HCPA/UFRGS - Brasil

Ricardo U. Sorensen - USA

Roger A. Levy - CB/UERJ - Brasil

**Equipe Técnica / Technical Group**

**Normalização e Indexação / Standardization and Indexing**

Maria Cristina Matoso

**Editoração Eletrônica / DTP**

Fátima Cristina de Camargo

O Conselho Editorial não se responsabiliza por conceitos emitidos em artigos assinados.

*The Board of Editors does not assume responsibility for concepts emitted in signed articles.*

A eventual citação de produtos e marcas comerciais não expressa recomendação do seu uso pela Instituição.

*The eventual citation of products and brands does not express recommendation of the Institution for their use.*

Copyright © Revista de Ciências Médicas

É permitida a reprodução parcial desde que citada a fonte. A reprodução total depende da autorização da Revista.

*Partial reproduction is permitted if the source is cited. Total reproduction depends on the authorization of the Revista de Ciências Médicas.*

## Revista de Ciências Médicas

### Journal of Medical Sciences

Continuação do título Revista de Ciências Médicas-PUCCAMP, fundada em 1992. É publicada bimestralmente e é de responsabilidade do Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Publica trabalhos da área de Saúde realizados na Universidade, bem como de colaboradores externos. *Revista de Ciências Médicas is former Revista de Ciências Médicas-PUCCAMP, founded in 1992. It is published every two months and it is of responsibility of the "Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas". It publishes works carried out at the University in the field of Health, as well as external contributors works.*

#### COLABORAÇÕES / CONTRIBUTIONS

Os manuscritos (quatro cópias) devem ser encaminhados ao Núcleo de Editoração SBI/CCV e seguir as "Instruções aos Autores", publicadas no final de cada fascículo.

*All manuscripts (the original and two copies) should be sent to the Núcleo de Editoração SBI/CCV and should comply with the "Instructions for Authors", published in the end of each issue.*

#### ASSINATURAS / SUBSCRIPTIONS

Pedidos de assinatura ou permuta devem ser encaminhados ao Núcleo de Editoração SBI/CCV.

*E-mail:* ccv.assinaturas@puc-campinas.edu.br

- Anual: ● Pessoas físicas: R\$40,00
- Institucional: R\$80,00

Aceita-se permuta

*Subscription or exchange orders should be addressed to the Núcleo de Editoração SBI/CCV.*

*E-mail:* ccv.assinaturas@puc-campinas.edu.br

- Anual: ● Individual rate: R\$40,00
- Institucional rate: R\$80,00

*Exchange is accepted*

#### CORRESPONDÊNCIA / CORRESPONDENCE

Toda a correspondência deve ser enviada à Revista de Ciências Médicas no endereço abaixo:

*All correspondence should be sent to Revista de Ciências Médicas at the address below:*

Núcleo de Editoração SBI/CCV

Av. John Boyd Dunlop, s/n. - Prédio de Odontologia - Jd. Ipaussurama

13060-904 - Campinas - SP - Brasil.

Fone +55-19-3343-6859/6876 Fax +55-19-3343-6875

*E-mail:* ccv.revistas@puc-campinas.edu.br

*Web:* <http://www.puc-campinas.edu.br/ccv>

#### INDEXAÇÃO / INDEXING

A Revista de Ciências Médicas é indexada na Base de Dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), CAB Abstract, Index Psi, Qualis B-Nacional. *Revista de Ciências Médicas is indexed in the following Databases: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), CAB Abstract and Global Health, Index Psi. Lista Qualis: B-Nacional - Medicina II.*

**Revista de Ciências Médicas**  
*Journal of Medical Sciences*

ISSN 1415-5796

## FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pelo Sistema de Bibliotecas e  
Informação – SBI – PUC-Campinas

Revista de Ciências Médicas = Journal of Medical Sciences. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Centro de Ciências da Vida. Campinas, SP, v.10 n.1 (jan./abr. 2001-).

v.16 n.4-6 jul./dez. 2007

Quadrimestral 1992-2002; Trimestral 2003-2004; Bimestral 2005-  
Resumo em Português e Inglês.

Continuação de: Revista de Ciências Médicas PUCCAMP v.1 n.1 (1992) –  
v.6 (1997); Revista de Ciências Médicas 1998-2000 v.7 – v.9.

ISSN 0104-0057

ISSN 1415-5796

1. Medicina - Periódicos. I. Pontifícia Universidade Católica de Campinas.  
Centro de Ciências da Vida.

CDD 610

# Revista de Ciências Médicas

## *Journal of Medical Sciences*



### SUMÁRIO / CONTENTS

#### Original | *Original*

- 209 Perfil de consumo de nutrientes antioxidantes em pacientes com síndrome metabólica  
*Profile of antioxidant nutrient intake in patients with metabolic syndrome*  
Michelle Fernandes, Carina Paes, Carla Nogueira, Gisele Souza, Luana Aquino, Fernanda Borges, Andréa Ramalho

#### Revisão | *Review*

- 221 Associação entre obesidade e asma  
*Association between obesity and asthma*  
Débora Fernanda Basso, Arlete Catarina Tittoni Corso, Emil Kupek
- 233 Tratamento de ler/dort: intervenções fisioterápicas  
*Treatment of the work related musculoskeletal disorders: therapy interventions*  
Thaís Emi Ikari, Melissa Mantelli, Heleno Rodrigues Corrêa Filho, Maria Inês Monteiro

#### Atualização | *Current Comments*

- 245 Radiação ultravioleta e carcinogênese  
*Ultraviolet radiation and carcinogenesis*  
Flávia Celina Sgarbi, Elaine Dias do Carmo, Luiz Eduardo Blumer Rosa

- 251 Osteorradiationecrose em mandíbula  
*Mandibular osteoradionecrosis*  
Ana Cláudia Lustosa Pereira, Paulo Eduardo Kreisner, Fernanda Galvão Dewiette, Eduardo da Silva Paulisch, Marília Gerhardt de Oliveira
- 257 Aspectos éticos e legais na abordagem de pacientes Testemunhas de Jeová  
*Ethical and legal aspects when treating Jehovah's Witnesses*  
Airton Vieira Leite Segundo, Keylla Marinho Albuquerque Barros, Eudes Clistenes Guerra Axiotes, Rogério Dubosselard Zimmermann
- 267 Dislipidemias e *diabetes mellitus*: fisiopatologia e tratamento  
*Dyslipidemia and diabetes mellitus: pathophysiology and treatment*  
Ana Paula Fernandes de Almeida, Lucas Moura, Fátima Regina Chaves, João Hamilton Romaldini

### Relatos de Caso | *Case Reports*

- 279 Metástase de carcinoma de células transicionais da bexiga para valva aórtica: relato de caso com necrópsia  
*Transitional cell carcinoma with metastasis to the aortic valve: case report with necropsy*  
Maria Aparecida Barone Teixeira, Camila Motta Venchiarutti, Ralcyon Francis Azevedo Teixeira, Luciana Sacilotto, Carlos Osvaldo Teixeira
- 287 Glansnecrosis  
*Necrose de glande*  
Lísias Nogueira Castilho, Pedro Luiz Macedo Cortado, José Francisco Salles Chagas, Thiago Mussato Carcinoni, Carlos Augusto Bastos Varzim
- 291 Diagnóstico precoce do hipotireoidismo congênito: desafio na prática clínica frente a um teste de triagem neonatal normal  
*Early diagnosis for congenital hypothyroidism: clinical practice challenge in face of a normal neonatal screening test*  
Silvia Diez Castilho, Natália Amaral Costa
- 297 Índices  
*Indexes*
- 301 Agradecimentos  
*Acknowledgements*
- 303 Instruções aos Autores  
*Instructions for Authors*

## Perfil de consumo de nutrientes antioxidantes em pacientes com síndrome metabólica

*Profile of antioxidant nutrient intake in patients with metabolic syndrome*

Michelle FERNANDES<sup>1</sup>  
Carina PAES<sup>1</sup>  
Carla NOGUEIRA<sup>1</sup>  
Gisele SOUZA<sup>1</sup>  
Luana AQUINO<sup>1</sup>  
Fernanda BORGES<sup>1</sup>  
Andréa RAMALHO<sup>1,2</sup>

### RESUMO

#### Objetivo

Descrever a ingestão dietética de nutrientes antioxidantes em pacientes com Síndrome Metabólica atendidos em uma Unidade Básica de Saúde no Município do Rio de Janeiro.

#### Métodos

O diagnóstico da síndrome metabólica foi realizado segundo os critérios do *Education Program Adult Treatment Panel*. A avaliação da ingestão dietética se deu por meio de questionário de frequência de consumo alimentar semi-quantitativo e do recordatório de 24 horas, comparados aos valores de ingestão recomendados pelo *Institute of Medicine*. Foram aferidos a circunferência abdominal, o peso e a estatura. O índice de

---

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Instituto de Nutrição Josué de Castro. Av. Brig. Trompowsky, s/n., Bloco J, 2º andar, Ilha do Fundão, 21944-970, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: A. RAMALHO. E-mail: <aramalho@rionet.com.br>.

massa corporal foi calculado e classificado segundo o *World Health Organization*. Foram dosados perfil lipídico e glicemia de jejum.

### Resultados

A amostra foi composta de 57 pacientes, com média de idade  $49 \pm 7,7$  anos. Dentre os fatores de risco da síndrome metabólica, o mais prevalente foi inadequação da circunferência abdominal (91,2%), seguido da hipertrigliceridemia (89,5%), hipertensão arterial sistêmica (87,7%), hiperglicemia (64,9%) e inadequação da lipoproteína de alta densidade (48,9%). Verificou-se inadequação na ingestão de vitamina A, E e cobre em 100,0% da amostra, vitamina C (93,0%), zinco (54,4%) e selênio (21,1%).

### Conclusão

Observou-se alta prevalência de inadequação dietética de nutrientes antioxidantes. Recomenda-se maior ênfase no planejamento dietético, não apenas de macronutrientes, mas também de micronutrientes, tendo em vista o envolvimento destes na proteção antioxidante, essencial para pacientes que apresentam fatores de risco para doença cardiovascular.

**Termos de indexação:** Antioxidantes. Micronutrientes. Obesidade. Síndrome metabólica.

## ABSTRACT

### Objective

*The objective of this study was to describe the dietary intake of antioxidant nutrients in patients with metabolic syndrome seen at a Basic Healthcare Unit in the city of Rio de Janeiro.*

### Methods

*Metabolic syndrome diagnosis was done according to the Education Program Adult Treatment Panel criteria. Dietary intake was assessed by a semi-quantitative food frequency questionnaire and 24-hour recall and compared with the intake amounts recommended by the Institute of Medicine. Abdominal circumference, weight and height were measured. The body mass index was calculated and classified according to the World Health Organization criteria. Lipid profile and fasting glucose were also determined.*

### Results

*The sample consisted of 57 patients with a mean age of  $49 \pm 7.7$  years. Among the risk factors for metabolic syndrome, inadequate abdominal circumference (91.2%) was the most prevalent, followed by hypertriglyceridemia (89.5%), systemic hypertension (87.7%), hyperglycemia (64.9%) and inadequate high density lipoprotein-c (48.9%). Inadequate intakes of vitamin A, E and copper were observed in 100% of the sample; inadequate intakes of vitamin C (93.0%), zinc (54.4%) and selenium (21.1%) were also observed.*

### Conclusion

*There was a high prevalence of inadequate dietary intake of antioxidant nutrients. More emphasis is needed in dietary planning, not only of macronutrients but also of micronutrients given their role in antioxidant protection, essential for patients who are at risk of cardiovascular disease.*

**Indexing terms:** Antioxidants. Micronutrients. Obesity. Metabolic syndrome.



## INTRODUÇÃO

Os índices mundiais de mortalidade decorrentes das doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) são preocupantes. As transições demográfica, nutricional e epidemiológica ocorridas no século passado são determinantes para este novo perfil<sup>1</sup>.

Dentre as DCNT, destacam-se as doenças cardiovasculares, obesidade, *diabetes mellitus* e hipertensão arterial sistêmica (HAS). A obesidade apresenta incidência crescente e favorece o surgimento de outras DCNT<sup>2</sup>. No Brasil, a prevalência de sobrepeso e obesidade é de 40,6% e 10,5%, respectivamente, na população adulta. No Estado do Rio de Janeiro, prevalências semelhantes são observadas; 45,9% e 10,5% dos homens e 41,8% e 12,7% das mulheres apresentam sobrepeso e obesidade, respectivamente<sup>3</sup>.

A síndrome metabólica é uma desordem complexa originada pela conjugação de fatores de risco para as doenças cardiovasculares<sup>4</sup>. Atualmente, estima-se que a prevalência da síndrome metabólica esteja entre 22,0% e 24,0% na população adulta, e entre 50,0% e 60,0% na população acima de 50 anos nos Estados Unidos. Projeções para o ano de 2010 sugerem que 50 a 75 milhões ou mais de americanos manifestarão a síndrome<sup>5</sup>. Bonora et al.<sup>6</sup>, em 2003, verificaram que pacientes com Síndrome Metabólica têm um aumento na prevalência (32,9% *versus* 17,8%) e na incidência (19,9% *versus* 3,9%) de doenças cardiovasculares quando comparados com indivíduos sem síndrome metabólica, e que a mortalidade por doenças cardiovasculares é maior em pacientes com Síndrome Metabólica.

Existem diferentes definições para a síndrome metabólica, porém a mais utilizada é a do *Education Program Adult Treatment Panel* (NCEP-ATPIII)<sup>7</sup>, devido à fácil aplicabilidade na prática clínica. O diagnóstico, segundo o NCEP-ATPIII<sup>7</sup>, é feito quando três ou mais dos fatores de risco a seguir estão presentes: a) Circunferência abdominal >102cm em homens ou >88cm em mulheres; b) Triglicerídeos  $\geq$ 150mg/dL; c) Lipoproteína de alta densidade (HDL-c) <40mg/dL

(homens) ou <50mg/dL (mulheres); d) Pressão Arterial  $\geq$ 130/85mmHg; e e) Glicemia de jejum  $\geq$ 110mg/dL. Desta forma, o indivíduo com Síndrome Metabólica apresenta um perfil lipídico aterogênico, devido à redução do HDL-c e elevação dos triglicerídeos, hiperglicemia de jejum, HAS e excesso de gordura abdominal.

Dentre as causas da Síndrome Metabólica estão o sobrepeso e a inatividade física, além de fatores genéticos<sup>4,8</sup>. Alimentação rica em gordura saturada, gordura *trans*, açúcares e alimentos refinados, pobres em carboidratos complexos e fibras, contribuem para as alterações na composição corporal, principalmente o aumento da gordura, podendo promover o desenvolvimento da Síndrome Metabólica<sup>4</sup>. Por outro lado, uma dieta balanceada exerce um papel importante na promoção, manutenção e recuperação da saúde<sup>4</sup>.

Hansel et al.<sup>9</sup> mostram a existência de relação entre a síndrome metabólica e seus componentes com o estresse oxidativo, que é caracterizado pelo aumento da produção de radicais livres e diminuição da defesa pelos antioxidantes, causando danos graves às macromoléculas e disfunção do metabolismo normal<sup>5</sup>.

Para minimizar o efeito deletério dos radicais livres existe um complexo sistema de defesa antioxidante no organismo, que os intercepta para formar menos compostos reativos. São considerados antioxidantes alimentares todas as substâncias da dieta capazes de reduzir significativamente os efeitos adversos produzidos por espécies reativas, como aquelas contendo oxigênio e nitrogênio, e que cumprem papel fisiológico nos sistemas celulares<sup>9</sup>.

O consumo alimentar vem sendo estudado devido à potencial relação entre a ingestão de nutrientes antioxidantes e as doenças crônicas não transmissíveis. A decisão sobre qual é o melhor método para avaliação dietética deve considerar o objetivo do estudo, a população a ser estudada, a reprodutibilidade do método, os recursos disponíveis e os aspectos custo-efetividade<sup>10</sup>.

Os métodos retrospectivos são comumente utilizados em estudos populacionais, porém têm a

desvantagem de apresentar baixa correlação com os outros indicadores, clínico e bioquímico<sup>11,12</sup>, além de apresentarem limitações metodológicas relacionadas à fidedignidade e veracidade das respostas, que dependem da motivação do entrevistado, da perspicácia do entrevistador e da precisão na determinação das porções dos alimentos e preparações. Os métodos retrospectivos mais comuns são o recordatório dietético de 24 horas (R24h) e o questionário de frequência alimentar, que podem ter como objetivo fornecer informações qualitativas ou semi-quantitativas da ingestão alimentar<sup>11</sup>.

O R24h é um instrumento de avaliação da ingestão atual de alimentos e nutrientes bem aceito pelos entrevistados, devido à fácil aplicabilidade, tempo reduzido para a administração, baixo custo, além de não promover alteração da dieta habitual. Entre as desvantagens do método estão: a dificuldade do entrevistado em estimar quantidades, a necessidade de um entrevistador bem treinado para a realização da coleta de dados e a baixa relação com a ingestão usual, em virtude das variações diárias de consumo alimentar<sup>13</sup>.

O questionário de frequência de consumo alimentar semi-quantitativo (QFCASQ) tem sido citado por muitos autores<sup>11,12</sup> como um dos principais instrumentos metodológicos para estudos epidemiológicos que relacionam a dieta à ocorrência de doença, por quantificar a ingestão usual alimentar de populações, ter boa reprodutibilidade e validade aceitável, além de ser mais prático, informativo, de fácil aplicação e baixo custo. Entre as desvantagens, pode-se destacar: a utilização de listas de alimentos muito extensas, uma menor acurácia na quantificação da ingestão alimentar, quando comparada à do R24h, e a perda de informações sobre o consumo de alguns alimentos não incluídos no questionário<sup>14</sup>.

Este artigo descreve a ingestão dietética de nutrientes antioxidantes, representados pelas vitaminas A, C e E, e pelos minerais cobre, selênio e zinco, de pacientes com diagnóstico de síndrome metabólica atendidos em uma Unidade Básica de Saúde, na Zona Oeste do Município do Rio de Janeiro.

## MÉTODOS

O desenho deste estudo foi descritivo do tipo transversal. Avaliou-se o perfil do consumo de nutrientes antioxidantes de 57 indivíduos com diagnóstico de síndrome metabólica atendidos na primeira consulta do Ambulatório de Nutrição em uma Unidade Básica de Saúde do Município do Rio de Janeiro.

A equipe de trabalho foi composta por nutricionistas, bolsistas de iniciação científica, mestrandos e pelo coordenador geral do estudo. A coleta de dados foi realizada no Ambulatório de Nutrição, durante o período compreendido entre março e abril de 2006. Como critério de inclusão considerou-se indivíduos adultos, de ambos os sexos, com diagnóstico de Síndrome Metabólica, segundo os critérios preconizados pelo NCEP-ATP III<sup>7</sup>.

A equipe foi submetida a treinamento para discussão das estratégias de abordagem, captação da amostra e aplicação dos questionários. Além disso, foi feita uma ambientação à unidade do estudo, às etapas do trabalho, ao instrumento de coleta de dados, e definiram-se as terminologias técnicas a serem empregadas. A seguir realizou-se o treinamento para o preenchimento dos instrumentos, com simulação de aplicação e auto-avaliação pelos pesquisadores da suficiência das respostas obtidas.

Foram realizados exames laboratoriais para a avaliação do perfil lipídico e glicemia. O colesterol total e triglicerídeos foram dosados pelo método colorimétrico enzimático, e o LDL-c e o HDL-c, pelo método de inibição seletiva. A classificação foi feita segundo a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose proposta pela Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>15</sup>, que considera adequados os seguintes valores de perfil lipídico: colesterol total <150mg/dL, LDL-c <100mg/dL, HDL-c ≥40mg/dL (para homens) e ≥50mg/dL (para mulheres), e triglicerídeos <150mg/dL. A glicemia foi dosada pelo método hexoquinase/G-6-PD, e foram captados aqueles que apresentaram glicemia de jejum ≥100mg/dL, conforme recomendação da *American Diabetes Association*<sup>16</sup>.

Foram considerados hipertensos os indivíduos que apresentaram valores pressóricos  $\geq 130/85$  mmHg<sup>7</sup>.

Foi realizada aferição da circunferência abdominal e estabelecido o ponto de corte superior a 102cm, em homens, e 88cm, em mulheres, segundo NCEP-ATPIII<sup>7</sup>.

Foram mensurados peso e altura para o cálculo do índice de massa corporal (IMC), que foi classificado de acordo *World Health Organization*<sup>17</sup>.

Foram aplicados dois métodos investigativos largamente utilizados em pesquisas populacionais para avaliação do consumo: o R24h e o QFCASQ, validado para população adulta com excesso de peso<sup>18</sup>, por selecionar os alimentos que compuseram o questionário a partir de registros existentes sobre o hábito alimentar de indivíduos com características semelhantes (sexo, idade, IMC) aos incluídos no estudo, a fim de aproveitar as vantagens de cada um dos dois métodos, confrontar os dados obtidos e minimizar as discrepâncias entre os mesmos. Os casos duvidosos foram excluídos do estudo ao final dessa etapa.

Foi utilizado o registro fotográfico para auxiliar os pacientes na determinação das porções consumidas em medidas caseiras<sup>19</sup>, que posteriormente foram convertidas em gramas ou mililitros com o auxílio de uma tabela nacional de composição de alimentos<sup>20</sup>.

A partir das informações obtidas, foi avaliada a ingestão dietética de energia, vitamina A, vitamina C, vitamina E, cobre, selênio e zinco. Os minerais zinco e selênio foram analisados com base na tabela de composição de alimentos de Philippi<sup>21</sup>. A vitamina A foi analisada a partir dos valores informados na tabela do *Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá*<sup>22</sup>, por ser a única tabela de composição química dos alimentos que apresenta informações suficientes para o cálculo do teor de vitamina A considerando a atividade biológica do retinol, beta-caroteno e outros carotenóides, bem como a eficiência de conversão de cada composto com atividade vitamínica A. Os demais nutrientes foram analisados com o auxílio do software *NutWin 2.5*.

As vitaminas e minerais apresentados neste artigo foram priorizadas devido a suas funções antioxidantes. A ingestão destes nutrientes foi comparada com os valores de ingestão diários recomendados pelo *Institute of Medicine*<sup>23</sup>.

Foram avaliados a carga glicêmica diária, o valor energético total (VET) consumido e a porcentagem de carboidratos, proteínas e lipídios em relação ao VET ingerido. O cálculo da carga glicêmica e os pontos de corte preconizados foram realizados segundo a *Food and Agriculture Organization*<sup>24</sup>. A tabela utilizada para calcular a carga glicêmica foi a referida por Foster-Powell et al.<sup>25</sup>. O percentual de contribuição dos macronutrientes em relação à ingestão energética foi avaliado segundo o NCEP-ATPIII<sup>7</sup>.

As análises estatísticas foram realizadas no *software SSPS 13*; foram empregados cálculos de tendência central e de dispersão, correlação de *Pearson*, teste de Qui-quadrado e teste *t-Student*. O nível de significância estabelecido foi de  $p < 0,05$ .

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretária de Saúde do Município do Rio de Janeiro sob o nº40/06.

## RESULTADOS

A população estudada foi composta por 57 pacientes com Síndrome Metabólica, sendo 63,2% (n=36) do sexo feminino e 36,8% (n=21) do sexo masculino. A média (M) de idade foi 49, desvio-padrão - DP= 7,7 anos.

Dentre os fatores que compõe a Síndrome Metabólica, o mais prevalente foi a inadequação da circunferência abdominal, com 91,2% (n=52), seguido da hipertrigliceridemia, com 89,5% (n=51). A prevalência dos componentes da Síndrome Metabólica está descrita na Tabela 1.

Os níveis elevados de colesterol total representaram 89,5% (n=51), e de LDL-c, 80,4% (n=33) da população. As médias de colesterol total, LDL-c e triglicerídeos foram M=248,1, DP=48,8mg/dL, M=128,3, DP=39,3mg/dL e M=383,8, DP=456,2mg/dL, respectivamente.

**Tabela 1.** Fatores contribuintes para o desenvolvimento da síndrome metabólica, nos pacientes atendidos em uma Unidade Básica de Saúde, na Zona Oeste do Município do Rio de Janeiro, 2006.

Fatores contribuintes	n	%
Circunferência abdominal elevada	52	91,2
Hipertrigliceridemia	51	89,5
Hipertensão arterial sistêmica	50	87,7
Hiperglicemia	37	64,9
Inadequação HDL-c	23	48,9

HDL-c: lipoproteína da alta densidade

A prevalência do diabetes tipo 2 (*Diabetes mellitus-2*) na amostra total foi de 47,4% (n=27); com relação ao sexo, o feminino apresentou 36,1% (n=13) e o masculino, 66,6% (n=14). A média da glicemia da população estudada foi de M=144,4, DP=80,3mg/dL.

Com relação o estado nutricional da população, identificou-se que somente 3,5% (n=2) apresentavam eutrofia, enquanto 35,0% (n=20) apresentavam obesidade grau I, 22,8% (n=13) obesidade grau II, 10,5% (n=6) obesidade grau III e 28,1% (n=16) sobrepeso. Desta forma, 68,3% (n=39) dos pacientes apresentaram algum grau de obesidade, sendo M=32,8, DP=5,5kg/m<sup>2</sup> a média de IMC.

A média da circunferência abdominal foi de M=106,2, DP=14,3cm. Estratifcando a amostra de acordo com sexo, a média nas mulheres foi M=104,5, DP=13,0cm e, nos homens, M=109,1, DP=16,1cm; não foi observada diferença significativa segundo o sexo.

Dentre os participantes, 38,5% (n=22) apresentaram ingestão energética em conformidade com o cálculo da necessidade energética estimada preconizado pelo *Institute of Medicine*<sup>22</sup>, 29,8% (n=17) ingestão abaixo e 31,5% (n=18) acima destes valores. Não houve correlação entre o VET e o consumo de antioxidantes e de frutas e hortaliças. A contribuição da proteína, carboidrato e lipídio no VET apresentou-se de acordo com as recomendações segundo NCEP-ATP<sup>7</sup> em 26,3% (n=15), 50,0% (n=29) e 57,8% (n=33) da população, respectivamente.

Ainda que a contribuição do carboidrato no VET tenha sido adequada em 50% da amostra, observou-se que a carga glicêmica diária foi classificada como alta em 72% (n=41), média em 21% (n=12) e baixa em 7% (n=4) da população estudada. A carga glicêmica diária esteve correlacionada positivamente ao peso corpóreo (r=0,341; p=0,0100), triglicerídeos (r=0,525; p=0,0001) e glicemia (r=0,422; p=0,0010).

Com relação à ingestão dietética de antioxidantes, foi observada alta prevalência de inadequação, especialmente de vitamina A, E, C e cobre (Tabela 2).

O consumo de frutas e hortaliças foi reduzido em 100,0% (n=57) de acordo com o Guia Alimentar da População Brasileira<sup>26</sup>, e a ingestão de fibra foi abaixo do preconizado pela IOM<sup>23</sup> em 87,7% (n=50) da população estudada.

**Tabela 2.** Consumo médio de nutrientes antioxidantes, por pacientes atendidos em uma Unidade Básica de Saúde, na Zona Oeste do Município do Rio de Janeiro, 2006.

Antioxidante	Média	Desvio-padrão	Inadequação	
			n	%
Vitamina A	260,6µg	21,5	57	100,0
Vitamina C	23,3mg	35,0	53	93,0
Vitamina E	4,6mg	2,4	57	100,0
Cobre	1,0µg	0,5	57	100,0
Selênio	90,7µg	55,0	12	21,1
Zinco	10,5mg	5,7	31	54,4

## DISCUSSÃO

Foi observada alta prevalência de obesidade (68,3%); a média de IMC da amostra (M=32,8, DP=5,5kg/m<sup>2</sup>) foi superior ao ponto de corte adotado pela Organização Mundial da Saúde<sup>12</sup> para diagnóstico de obesidade (IMC≥30kg/m<sup>2</sup>).

A obesidade é o principal distúrbio nutricional do mundo, sendo fortemente associado ao desenvolvimento das doenças cardiovasculares, que configuram a principal causa de morte<sup>27</sup>. No Brasil, Monteiro et al.<sup>28</sup>, ao comparar as populações urbana e rural do Nordeste e Sudeste brasileiros de acordo com o sexo e nível socioeconômico, observaram que,

entre 1975 e 1997, a obesidade cresceu em prevalência em quase todos os grupos sociais, tanto na população urbana quanto na rural, em ambos os sexos.

Dentre os fatores de risco da Síndrome Metabólica, a circunferência abdominal elevada foi o mais prevalente (91,2%). A adiposidade abdominal é um importante determinante da resistência à insulina e representa o mais importante fator de risco para o *diabetes mellitus-2* e a síndrome metabólica<sup>29</sup>. O tecido adiposo é um órgão dinâmico que secreta as adipocinas. Algumas dessas substâncias, como a leptina, adiponectina, fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6) e proteína estimulante de acilação (ASP), entre outras, apresentam papel fundamental na redução da sensibilidade tecidual à insulina<sup>8</sup>.

O segundo fator de risco prevalente neste estudo foi a hipertrigliceridemia (89,5%), que é considerada um marcador de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares, além de estar associada a diversos fatores de risco para esta doença<sup>7</sup>.

Mais da metade da população estudada (64,9%) apresentou hiperglicemia, o que se evidencia pelo excesso na liberação de ácidos graxos pelo fígado para o plasma, que resulta na inibição da captação e na oxidação da glicose na musculatura esquelética, aumentando a resistência à insulina<sup>29</sup>.

A prevalência de HAS também foi alta (87,7%), e uns dos fatores que pode ter contribuído para este quadro foi o excesso de peso corpóreo e o acúmulo de gordura abdominal. Estudos recentes sugerem que o tecido adiposo abdominal está associado com a secreção de adipocinas e a resistência à insulina<sup>8,29</sup>. A hiperinsulinemia pode provocar o aumento da atividade do nervo simpático, causando vasoconstrição, aumento do débito cardíaco e elevação da reabsorção tubular de sódio, elevando o risco de aumento dos níveis pressóricos<sup>8</sup>.

Além da inadequação de triglicerídeos e HDL-c, foram observadas alta prevalência de hipercolesterolemia (89,5%) e inadequação de LDL-c (80,4%). Em pacientes com síndrome metabólica são

freqüentemente observadas alterações no perfil lipídico, sendo uma das causas a atividade da proteína de transferência de ésteres de colesterol, que está aumentada na resistência à insulina, e da lipase hepática. Esta hidrolisa a LDL-c e a HDL-c, gerando LDL-c pequenas e densas, além de resultar em hipertrigliceridemia e diminuição da HDL-c<sup>29</sup>.

Em relação à ingestão calórica dos indivíduos, foi observado que 31,5% apresentaram ingestão de acordo com o gasto energético estimado<sup>23</sup>, porém o VET não se correlacionou com o consumo de antioxidantes e de frutas e hortaliças. Este resultado corrobora a tese de que o aumento da ingestão total energética não necessariamente coincide com o aumento da ingestão de vitaminas e minerais. Assim, é importante enfatizar que, entre outros fatores dietéticos, a alimentação deve ser equilibrada, rica em fibras, nutrientes antioxidantes e reduzida em refeições de alta carga glicêmica<sup>4</sup>.

Verificou-se que em 50,0% dos participantes a contribuição do carboidrato no valor energético total esteve adequada, de acordo com o preconizado pelo NCEP-ATPIII<sup>7</sup>, porém a carga glicêmica diária esteve elevada na maioria dos indivíduos contemplados no estudo (72,0%). A literatura aponta para a associação entre alta carga glicêmica e o aumento dos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como a redução do HDL-c, aumento dos triglicerídeos, do LDL-c e da proteína C-reativa<sup>4,30</sup>. A dieta de alta carga glicêmica também favorece o aumento do peso corporal, por promover menor poder de saciedade, resultando em uma maior ingestão alimentar<sup>30</sup>. Foi observada correlação significativa e positiva entre a carga glicêmica diária e as variáveis peso corpóreo, triglicerídeo e glicemia.

Estudos mostram que a síndrome metabólica está associada ao estresse oxidativo, que é representado pelo desequilíbrio entre os mecanismos de formação e inativação de radicais livres. Todas as moléculas do organismo estão sujeitas à ação dos radicais livres, incluindo o endotélio e o LDL-c, elementos fundamentais para o desenvolvimento da doença aterosclerótica<sup>9</sup>. Por este motivo, uma ingestão dietética adequada de nutrientes

antioxidantes torna-se fundamental em pacientes que apresentam síndrome metabólica.

A vitamina A é um micronutriente bastante estudado devido à sua função antioxidante e à propriedade de auxiliar na prevenção das DCNT. A importância deste nutriente no que diz respeito aos fatores de risco para doenças cardiovasculares foi apontada por Frei<sup>31</sup>, que observou uma redução no risco de doenças cardiovasculares por meio do aumento da ingestão de substâncias com função antioxidante, tais como o retinol e o  $\beta$ -caroteno, que possuem ação antiaterogênica, não só por mecanismos ligados à oxidação do LDL-c, mas também pelo aumento da HDL-c e pela inibição da proliferação de células musculares lisas. Os resultados aqui relatados revelam que o consumo de vitamina A foi inadequado em 100% da amostra, fato preocupante em pacientes que apresentam fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

A vitamina A atua também na regulação do tônus vasomotor, estabilização de placas gordurosas, diminuição da adesividade plaquetária e redução da proliferação de células musculares lisas da camada íntima arterial<sup>31</sup>. Engelhard et al.<sup>32</sup> observaram que indivíduos suplementados com carotenóides apresentaram diminuição significativa da pressão arterial sanguínea e dos níveis de estresse oxidativo.

A vitamina A desempenha um importante papel na regulação da composição corporal<sup>33</sup>. O tecido adiposo é responsável por até 20,0% do retinol corporal, e estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que, na deficiência de vitamina A, há maior mobilização dos pré-adipócitos em adipócitos maduros, além da inibição da termogênese e da apoptose, contribuindo para o aumento da adiposidade corporal, sobretudo, a retroperitoneal. Desta forma, sugere-se o papel da vitamina A na modulação da adiposidade e peso corpóreo<sup>33</sup>.

As vitaminas E e A são carregadas junto às partículas de LDL-c, prevenindo a modificação de tais partículas pela oxidação; por este motivo, há um grande interesse no estudo desses antioxidantes<sup>34</sup>. A vitamina E, um dos mais importantes

antioxidantes não enzimáticos lipofílicos, está presente também nas membranas celulares. Atua principalmente contra a peroxidação lipídica, removendo o radical peróxil<sup>35</sup>.

A prevalência de consumo inadequado de vitamina E na população estudada foi de 100,0%. Tais achados corroboram o estudo de Earl et al.<sup>36</sup>, no qual os percentuais de inadequação de vitamina A e vitamina E no grupo com síndrome metabólica foram de 70,0% e 83,3%, respectivamente. Nesse mesmo estudo, foi observado que as concentrações séricas de vitamina A e E foram inversamente associadas à presença de síndrome metabólica.

O ácido ascórbico (vitamina C) é o mais versátil e efetivo dos antioxidantes dietéticos hidrossolúveis, pois pode doar prontamente elétrons a serem seqüestrados por uma variedade de espécies oxidantes e de radicais livres reativos, retornando facilmente a seu estado reduzido por meio de doadores de elétrons onipresentes, como a glutatona. A vitamina C seqüestra de forma eficaz os radicais: hidroxila, peroxila e superóxidos, bem como espécies reativas de peróxidos, oxigênio singlet e hipocloritos. O ácido ascórbico também protege o organismo contra a peroxidação lipídica<sup>34</sup>. Portanto, a alta prevalência de ingestão inadequada deste micronutriente (93,0%) na amostra torna-se preocupante.

Ramalho et al.<sup>37</sup>, avaliando a ingestão dietética de micronutrientes com função antioxidante e sua associação com o perfil lipídico em adultos com IMC>25, demonstraram que o consumo médio de vitamina C, vitamina E e vitamina A esteve abaixo das recomendações de ingestão desses nutrientes em 23,7%, 65,8% e 55,3% da população pesquisada, respectivamente. No estudo aqui relatado, a maioria da amostra (68,3%) apresentou IMC>25 e inadequação dietética de vitaminas C, E e A, nas proporções de 93,0%, 100,0% e 100,0%, respectivamente.

O consumo de cobre foi inadequado em 100,0% da população estudada. A importância desse mineral está associada às funções metabólicas de enzimas cobre-dependentes (cuproenzimas), como:

citocromo coxidase, superóxido dismutase citosólica, lisil oxidase, tirosinase, ceruloplasmina e dopamina  $\beta$ -hidroxilase. Estas enzimas catalisam reações fisiológicas relacionadas à fosforilação oxidativa, inativação de radicais livres, biossíntese de colágeno, coagulação sangüínea, metabolismo de ferro e síntese de catecolaminas<sup>38</sup>.

O selênio é essencial para a atividade da enzima GP<sub>x</sub> que combate as modificações oxidativas dos lipídios e reduz a agregação plaquetária. Na deficiência de selênio, há um acúmulo de hidroperóxidos, o que inibe a enzima prostaciclina sintetase, responsável pela produção das prostacilinas vasodilatadoras pelo endotélio e pelo estímulo à produção de tromboxanos, associados à vasoconstrição e à agregação plaquetária<sup>39</sup>.

Foi observado que 21,1% da população apresentou ingestão de selênio abaixo do recomendado pela DRI<sup>23</sup>. Esse percentual de inadequação pode estar subestimado, uma vez que vários estudos apontam que a concentração de selênio nos alimentos pode apresentar grande variação, dependendo dos teores presentes no solo<sup>40</sup>.

O zinco participa da estimulação da atividade do receptor de insulina tirosina quinase que, posteriormente, por meio do estímulo pós-receptor, parece aumentar a translocação dos transportadores de glicose dos seus sítios intracelulares para a membrana plasmática. Associado a esse fato, muitos estudos têm demonstrado que as concentrações de zinco no plasma, eritrócitos e no soro de indivíduos obesos estão diminuídas, e que a suplementação com esse mineral reduz a resistência à insulina<sup>41</sup>. Assim, sugere-se que a ingestão inadequada de zinco (54,4%), somada ao consumo de dieta de alta carga glicêmica e reduzida em fibra, pode ter sido um dos fatores dietéticos que colaboraram para a elevada prevalência de hiperglicemia.

O baixo consumo de frutas e hortaliças por parte dos participantes contribuiu para uma dieta com teor de fibra abaixo do preconizado pela IOM<sup>23</sup>. As fibras solúveis auxiliam na diminuição das concentrações séricas de colesterol, além de melhorarem a tolerância à glicose. As fibras insolúveis

favorecem a sensação de saciedade, auxiliando na redução de peso. Portanto, pode-se sugerir que o consumo reduzido de fibra foi mais um dos elementos da dieta que colaborou com a alta prevalência dos fatores que contribuem para a síndrome metabólica<sup>4</sup>.

## CONCLUSÃO

A síndrome metabólica apresenta elevada e crescente prevalência em algumas populações, além de ser considerada um conjunto de fatores de risco para doenças cardiovasculares, refletindo no aumento dos custos do setor de saúde.

Os resultados encontrados refletem um perfil alimentar pobre em nutrientes antioxidantes, apontando para a necessidade de um planejamento dietético adequado para esses indivíduos, com especial atenção para esses micronutrientes, tendo em vista que as alterações do perfil lipídico e a alta prevalência de sobrepeso/obesidade estão associadas ao aumento do estresse oxidativo e, conseqüentemente, a uma maior utilização de nutrientes antioxidantes.

Desta forma, a educação nutricional é um fator indispensável na prevenção e controle dessa síndrome e contribui para a prevenção das doenças a ela associadas, melhorando a qualidade de vida desses indivíduos e reduzindo os custos para o setor de saúde, o indivíduo, familiares e sociedade.

## REFERÊNCIAS

1. Toscano CM. As campanhas nacionais para detecção das doenças crônicas não-transmissíveis: diabetes e hipertensão arterial. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2004; 9(4):885-95.
2. Pinheiro ARO, Freitas SFT, Corso ACT. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Rev Nutr*. 2004; 17(4):523-33.
3. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2002-2003: análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. Rio

- de Janeiro: Ministério do Planejamento e Orçamento; 2004.
4. Santos CRB, Portella ES, Avila SS, Soares EA. Fatores dietéticos na prevenção e tratamento de comorbidades associadas à síndrome metabólica. *Rev Nutr.* 2006; 19(3):389-401.
  5. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes.* 2003; 52(9):2346-52.
  6. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, et al. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003 27(10):1283-89.
  7. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program. Expert Panel On Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *Jama.* 2001; 285(19):2486-97.
  8. Gagliardi ART. Obesidade central, bases hormonais e moleculares da síndrome metabólica. *Rev Soc Cardiol.* 2004; 14(4):557-66.
  9. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E J, Kontush A. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(10):4963-71.
  10. Pennington JAT. Methods for obtaining food consumption information. In: MacDonald I. *Monitoring dietary intakes.* New York: Springer-Verlag; 1991.
  11. Coelho CSP, Ramalho RA, Accioly E. Vitamina A: inquérito dietético na avaliação do estado nutricional em gestantes. *Gynaecia.* 1995; 1:200-8.
  12. Ramalho RA, Saunders C. Vitamina A: aspectos fisiopatológicos, diagnóstico e medidas de intervenção. *J Metab Nutr.* 2003; 7(1):10-9.
  13. Dwyer JT. Dietary assessment. In: Shils ME, Olson JA, Shike M. *Modern nutrition in health and disease.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.937-59.
  14. Willett WC. *Reproducibility and validity of food frequency questionnaires.* 2nd ed. Oxford: University Press; 1998. p.101-47.
  15. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88(Supl 1): 2-19.
  16. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* *Diabetes Care.* 2004; 27(Suppl 1):S5-S10.
  17. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity.* Geneva; 1998.
  18. Salvo VL, Gimeno SG. Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire. *Rev Saude Publica.* 2002. 36(4):505-12.
  19. Zabotto CB, Vianna RPT, Gil MF. *Registro fotográfico para inquéritos dietéticos: utensílios e porções.* Campinas: Unicamp; 1996.
  20. Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MC, Costa VM. *Tabela para avaliação de consumo em medidas caseiras.* 4a. ed. São Paulo: Atheneu; 2001.
  21. Philippi ST. *Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional.* 2a. ed. São Paulo: Editora Coronário; 2002.
  22. Leung WTW, Flores M. *Tabla de composición de alimentos para uso en America Latina.* Ciudad de Guatemala: Instituto de Nutrición Centro America y Panamá; 2006.
  23. Institute of Medicine. *Vitamin A.* In: *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc.* Washington (DC): National Academic Press; 2004. p.82-161.
  24. Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Carbohydrates in human nutrition: report of joint FAO/WHO Expert Consultation.* Rome: FAO; 1998. p.140.
  25. Foster-Powell, K, Holt SH, Brand-Miller J. *International tables of glycemic index and glicemic load values:* 2002. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76(1):5-56.
  26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Coordenação Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Guia alimentar para a população brasileira.* Brasília: MS; 2004.
  27. World Health Organization. *World health statistics;* 2007. [cited 2007 Mar 20]. Available from: <http://www.who.int/healthinfo/statistics/en/index.html>
  28. Monteiro CA, Benício MH, Conde WL, Popkin BM. Shifting obesity trends in Brazil. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54(4):342-46.
  29. Silva JLT, Barbosa DS, Oliveira JA, Guedes DP. Distribuição centrípeta da gordura corporal, sobrepeso e aptidão cardiorrespiratória: associação com sensibilidade insulínica e alterações metabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50(6):1034-40.



30. Volp ACP, Alfenas RCG. Índice glicêmico, carga glicêmica e doenças cardiovasculares. *Rev Bras Nutr Clin*. 2006; 21(4):302-8.
31. Frei B. Cardiovascular disease and nutrient antioxidants: role of low-density lipoprotein oxidation. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1995; 35(1&2):83-98.
32. Engelhard YN. Natural antioxidants from tomato extract reduce blood pressure in patients with grade-1 hypertension: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am Heart J*. 2006; 151(1):100.
33. Shanmugam MJ, Ayyalasomayajula V, Nappan VG. Chronic dietary vitamin A supplementation regulates obesity in an obese mutant WNIN/Ob rat model. *Obesity*. 2006; 14(1):52-9.
34. Barreiro ABS, David JM. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Quim Nova*. 2006; 29(1):113-23.
35. Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydin A, Sanisoglu SY, Bolu E, et al. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem*. 2002; 35(8):627-31.
36. Earl S, Ford MD, MPH and Wayne H. Giles, MD, MSC. A Comparison of the Prevalence of the Metabolic Syndrome Using Two Proposed Definitions. *Diabetes Care*. 2003; 26(3):575-81.
37. Ramalho RA, Braun F, Gomes AIS, Taveira M, Souza LB, Ribeiro BG. Lipid profile and consumption of dietary antioxidants in overweight and obese individuals, users of the health promotion center - Petrobrás, Rio de Janeiro, Brazil. *Clin Nutr*. 2004; 23(4):1005-6.
38. Pedrosa LFC, Cozzolino SMF. Alterações metabólicas e funcionais do cobre em *diabetes mellitus*. *Rev Nutr*. 1999; 12(3):213-24.
39. Singh U, Devaraj S, Jialal I. Vitamin E, oxidative stress, and inflammation. *Ann Rev Nutr*. 2005; 25:151-74.
40. Ferreira KS, Gomes JC, Bellato CR, Jordão CP. Concentrações de selênio em alimentos consumidos no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2002; 11(3):172-77.
41. Marques RC, Marreiro DN. Aspectos metabólicos e funcionais do zinco na Síndrome de Down. *Rev Nutr*. 2006; 19(4):501-10.

Recebido em: 28/9/2007

Versão final reapresentada em: 12/2/2008

Aprovado em: 17/3/2008



## Associação entre obesidade e asma

### *Association between obesity and asthma*

Débora Fernanda BASSO<sup>1</sup>  
Arlete Catarina Tittoni CORSO<sup>1</sup>  
Emil KUPEK<sup>2</sup>

#### RESUMO

Realizou-se revisão bibliográfica em periódicos nacionais e internacionais indexados, com o propósito de selecionar uma série de estudos sobre a associação entre asma e obesidade em adolescentes. Os artigos foram pesquisados nas bases de dados *Medline*, *SciELO* e *Lilacs* a partir das palavras-chave obesidade, asma e adolescentes. Foram selecionados aqueles publicados entre os anos de 1980 a 2006, e também foram incluídos os primeiros estudos que investigaram esta associação em anos anteriores. Na maioria dos estudos transversais realizados, foi encontrada relação entre asma e obesidade em adolescentes, ou seja, os adolescentes que apresentavam sintomas de asma estavam com sobrepeso ou obesidade. Muitos estudos apontaram relação significativa no sexo feminino e menor frequência para o sexo masculino, mas sem causa específica. Existem evidências da relação entre obesidade e asma em crianças e adultos; na fase de transição (adolescência) as evidências se contradizem, apontando o sexo como provável modificador de efeito.

**Termos de indexação:** Obesidade. Asma. Adolescente.

---

<sup>1</sup> Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Caixa Postal 476, *Campus* Trindade, 88040-900, Florianópolis, SC, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: D.F. BASSO. E-mail: <dfbnutri@yahoo.com.br>.

<sup>2</sup> Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Florianópolis, SC, Brasil.

## ABSTRACT

*This is a bibliographic review of national and international journals to select studies on the association between asthma and obesity in adolescents. The articles were searched in the following databases: Medline, SciELO and Lilacs with the keywords obesity, asthma and adolescents. Those published from 1980 to 2006 were selected as well as the first studies to investigate this association in previous years. In most of the cross-sectional studies, an association between asthma and obesity in adolescents was found, that is, adolescents with asthma symptoms were overweight or obese. Many studies found a significant association among females, not as much among males, but without a specific cause. There are evidences of the relationship between obesity and asthma in children and adults but in the transition phase (adolescence) the evidences are contradictory, indicating that gender is likely to be the effect modifier.*

**Indexing terms:** Obesity. Asthma. Adolescent.

## INTRODUÇÃO

Nas duas últimas décadas houve um aumento significativo nos índices de obesidade, que vem coincidindo com altas prevalências de asma em todo o mundo<sup>1-3</sup>. A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas comumente observada na infância e adolescência, considerada um problema de saúde pública porque apresenta relevante morbimortalidade em todo o mundo<sup>4,5</sup>. A obesidade, por sua vez, caracterizada pelo excesso de gordura corporal e também considerada um problema de saúde pública, é reconhecida como uma epidemia global<sup>6</sup> e é freqüentemente estudada como fator de risco para outras doenças, por ser determinante no desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis.

Com o intenso aumento da prevalência de obesidade<sup>7,8</sup> e de asma<sup>5,9</sup>, diversos estudos começaram a investigar a relação entre essas duas condições nas diversas faixas etárias. Apresenta-se de um lado a obesidade, associada a diversas comorbidades como *Diabetes Mellitus*, doenças cardiovasculares, dislipidemias, entre outras, e por outro lado a asma, uma das doenças mais comuns da infância e adolescência, que devido a sintomas como falta de ar e dor no peito, que dificultam as atividades cotidianas, acaba por conduzir ao sedentarismo.

A relação entre obesidade e asma tem sido apontada tanto em estudos com crianças e adolescentes<sup>10-12</sup> quanto em estudos realizados com adultos<sup>1,13</sup>. Vários desses estudos apontaram relação significativa no sexo feminino<sup>1,3,14</sup> e, com menor freqüência, no sexo masculino<sup>15,16</sup>. Outros autores também sugerem que as crianças e os adultos com asma e sibilos estão acima do peso normal quando comparados com o grupo controle<sup>1-3</sup>.

Diante do exposto, o presente artigo tem por objetivo revisar os diferentes estudos que pesquisaram a relação entre obesidade e asma, enfocando aqueles realizados com adolescentes, e proporcionar, assim, uma reflexão para os profissionais e pesquisadores da área sobre o problema de saúde pública que a obesidade e a asma implicam, ainda mais se estiverem associadas.

## MÉTODOS

Para a elaboração deste trabalho, foram selecionados artigos nacionais e internacionais que investigaram a relação entre obesidade e asma. As bases de dados consultadas foram Medline, SciELO e Lilacs, através do portal Capes; os artigos apresentados foram publicados entre os anos de 1980 e 2006. Os termos chaves utilizados no idioma português foram: obesidade, asma e adolescentes;

os mesmos foram traduzidos para o inglês e espanhol. Os artigos foram selecionados de acordo com o método empregado, com a qualidade e estrutura da escrita e dos artigos citados. O Quadro 1 descreve de forma sucinta os artigos analisados segundo os autores, o método utilizado e os resultados dos estudos.

### **A obesidade pode influenciar o desenvolvimento da asma?**

Estudo publicado em 1984, realizado com 7 800 crianças entre 5 e 11 anos de idade, apontou que as crianças acima do peso apresentam mais sintomas respiratórios que outras crianças, havendo associações positivas entre peso *versus* altura e a prevalência de bronquites e sibilos. Os autores sugerem que algumas doenças respiratórias possam ser reduzidas se o excesso de peso for prevenido<sup>17</sup>. De acordo com Chinn<sup>18</sup>, nenhum estudo anterior havia associado asma com aumento de peso. Desde então outras pesquisas vêm sendo realizadas buscando verificar qual a relação entre obesidade e asma. A comparação dos resultados é complexa, tendo em vista os diferentes métodos utilizados tanto para o diagnóstico da obesidade quanto para o da asma. No entanto, alguns trabalhos estão apresentados no Quadro 1. Ressalta-se também que os estudos que podem elucidar com maior precisão são os que apresentam um desenho de coorte; desta forma, fica mais fácil observar o tempo e o início, tanto da obesidade quanto da asma.

Kaplan et al.<sup>19</sup> analisaram dados de um estudo de coorte nacional que acompanhou todas as crianças nascidas na primeira semana de 1958 na Inglaterra, Escócia e Gales. A presença ou não de asma e sibilos foi observada aos 7, 11 e 16 anos de idade. Aos sete anos de idade, houve associação estatisticamente significativa para o aumento do índice de massa corporal (IMC) ( $p < 0,003$ ) com sibilos, depois de ajustar para sexo, região e classe social, mas não com asma. Aos 11 anos de idade, houve associação com sibilos e asma ( $p < 0,001$ ), no entanto

o IMC era mais baixo nas crianças com asma do que nas crianças com sibilos. Aos 16 anos de idade, não ocorreu nenhuma associação estatisticamente significativa entre o aumento do IMC e presença de asma ou sibilos.

Com o objetivo de investigar se há diferença entre etnias no desenvolvimento de asma e sibilos, Schwartz et al.<sup>20</sup> realizaram um estudo no qual apontaram outros fatores de risco para asma, como o IMC e a dobra cutânea tricípital (DCT). O referido estudo foi realizado com base nos dados do NHANES II, com amostra representativa da população de 20 322 indivíduos, incluindo crianças, adolescentes e adultos. Ajustando o IMC para sexo, idade e etnia, as diferenças foram insignificantes. Com o IMC separado em quatro grupos, a relação não foi linear. Utilizando a regressão logística, nem o IMC nem a DCT tiveram associação com asma e sibilos.

Luder et al.<sup>21</sup> pesquisaram a diferença entre crianças e adolescentes de origem negra e hispânica no que se refere aos sintomas de asma naqueles que se encontravam acima do peso. Participaram do estudo 209 crianças e adolescentes na faixa etária entre dois e 18 anos de idade com diagnóstico de asma, e 1 017 entre seis e 13 anos de idade, que constituíram o grupo controle. Os sintomas de asma, número de medicamentos prescritos para esta doença e medidas do pico de fluxo expiratório foram usados para classificar a sua gravidade e relacionar ao IMC. A prevalência de excesso de peso foi significativamente mais alta em crianças e adolescentes com asma moderada a severa, quando comparado ao grupo controle.

Em um estudo do tipo caso-controle realizado com 171 crianças e adolescentes na faixa etária entre quatro e 16 anos (85 com asma e 86 não asmáticos), utilizando para o diagnóstico de obesidade o IMC com ponto de corte no percentil maior ou igual a 85 para classificação de obesidade, e maior ou igual a 95 para classificar obesidade grave, os autores relataram que os asmáticos apresentaram significativamente mais excesso de peso quando comparados ao grupo controle<sup>10</sup>.

**Quadro 1.** Estudos que investigaram a relação entre obesidade e asma em crianças e adolescentes.

Referência	Tipo de estudo	Amostra	Conclusão
Luder et al. <sup>21</sup>	Caso-controle	Crianças e adolescentes de 2 a 18 anos (n=209) com asma e grupo controle de 6 a 13 anos (n=1 017)	Maior prevalência de excesso de peso em crianças com asma. O peso aumentado foi significativamente associado a sintomas de asma mais graves.
Huang et al. <sup>2</sup>	Transversal	Adolescentes de 13 a 15 anos (n=1 459)	O IMC foi um importante preditor de atopia e sintomas alérgicos.
Belamarich et al. <sup>32</sup>	Transversal	Crianças de 4 a 9 anos (n=1 322)	Crianças asmáticas obesas usaram mais medicamentos e tiveram mais sibilos que as crianças não obesas.
Castro-Rodriguez et al. <sup>23</sup>	Longitudinal	Crianças e adolescentes de 6 a 13 anos (n=1 288)	Meninas com excesso de peso tiveram maior risco de desenvolverem sintomas de asma.
Chinn & Rona <sup>8</sup>	Longitudinal	Crianças de 8 a 9 anos (n= 18 548)	O aumento do IMC não está associado com a asma.
Brenner et al. <sup>22</sup>	Caso-controle	Adolescentes asmáticos de 12 a 21 anos (n=265) e grupo controle (n=482)	Não houve relação entre obesidade e asma.
Beckett et al. <sup>24</sup>	Longitudinal	Adolescentes e adultos de 18 a 30 anos (n=4 547)	O aumento do IMC predispõe ao diagnóstico de asma em adultos jovens do sexo feminino.
von Mutius et al. <sup>25</sup>	Transversal	Crianças e adolescentes de 4 a 17 anos (n=7 505); obesidade para IMC $\geq$ p75	O IMC pode ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de asma.
Figuroa-Nuñoz et al. <sup>12</sup>	Transversal	14 908 crianças entre 4 e 11 anos; obesidade para IMC $\geq$ p90	A associação foi mais significativa no sexo feminino.
von Kries et al. <sup>27</sup>	Transversal	Crianças de 5 a 6 anos (n=9 317); Obesidade para IMC $\geq$ p 97;	É maior a prevalência do diagnóstico de asma em meninas obesas; também houve relação com a presença de sibilos nos últimos 12 meses.
Gold et al. <sup>28</sup>	Longitudinal	Crianças e adolescentes de 6 a 14 anos (n=9 828)	Tanto para as meninas como para os meninos, os extremos das taxas de crescimento anual de IMC aumentam o risco de asma.
Schachter et al. <sup>26</sup>	Transversal	Crianças e adolescentes de 7 a 12 anos (n=5 993); obesidade para IMC $>$ p95	Aumento do IMC é fator de risco para atopia, sibilos e tosse apenas em meninas; no entanto não é fator de risco para asma nem para sensibilidade das vias aéreas.
Gilliland et al. <sup>16</sup>	Longitudinal	Crianças e adolescentes de 7 a 18 anos (n=3 792); obesidade para IMC $\geq$ p95	O risco de asma foi mais alto em crianças com obesidade. No entanto, ao contrário da maioria dos estudos, após a estratificação do sexo o risco foi mais alto no masculino.
To et al. <sup>31</sup>	Transversal	11 199 crianças de 4 a 11 anos; obesidade para IMC $\geq$ p85	Não encontraram associação estatisticamente significativa entre obesidade e asma.

Siglas: IMC: índice de massa corporal.

No estudo de Brenner et al.<sup>22</sup> foi investigado se a obesidade é prevalente em adolescentes asmáticos, quando comparada aos adolescentes não asmáticos, e se a obesidade está associada com asma grave. Participaram do estudo 265 adolescentes asmáticos entre 12 e 21 anos de idade e 482 adolescentes não asmáticos. A prevalência de obesidade no grupo asmático foi de 20%, e do grupo

controle, 17%. Nesse estudo, a obesidade não teve associação com asma ou gravidade da asma.

Castro-Rodriguez et al.<sup>23</sup> realizaram um estudo com 1 246 crianças e adolescentes, e concluíram que meninas que estavam acima do peso na faixa etária entre seis e 11 anos de idade tinham mais chances de desenvolver novos sintomas na faixa etária entre 11 e 13 anos de idade. A principal

associação foi entre sibilos e excesso de peso na faixa de idade de 11 anos, e para o sexo feminino.

Beckett et al.<sup>24</sup> investigaram a associação entre asma, ganho de peso e atividade física em 4 547 indivíduos na faixa etária entre 18 e 30 anos, em um estudo prospectivo desenvolvido ao longo de 10 anos. Quando houve estratificação entre os sexos, esta associação só foi verificada no feminino. Sujeitos, em média, diminuíram atividade física e ganharam peso com o passar do tempo, mas não houve nenhuma diferença significativa na prevalência de asma por atividade física ou incidência de asma em virtude de mudança na atividade física. Os autores concluíram que o aumento do IMC predispõe ao diagnóstico de asma em adultos jovens do sexo feminino, mas nesse estudo a redução da atividade física não explicou a associação entre ganho de peso e asma.

Um estudo com 7 505 crianças e adolescentes dos EUA, na faixa etária entre quatro e 17 anos, demonstrou que o IMC aumentado foi associado com uma prevalência crescente de asma, após controle de variáveis como sexo, idade, exposição ao cigarro (passiva), peso ao nascer e amamentação<sup>25</sup>.

Figuroa-Muñoz et al.<sup>12</sup> realizaram um estudo com 14 908 crianças e adolescentes, e relataram que a associação entre obesidade e asma foi mais significativa no sexo feminino. Schachter et al.<sup>26</sup>, em um estudo transversal com 5 993 crianças e adolescentes entre sete e 12 anos de idade, também concluíram que o aumento do IMC é fator de risco para sibilos e tosse apenas em meninas. No entanto não é fator de risco para asma nem para sensibilidade das vias aéreas. Em um estudo transversal com utilização do questionário *International Study of Asthma Allergies in Childhood* (ISAAC), foram avaliadas 9 357 crianças entre cinco e seis anos de idade, sendo que meninas obesas tiveram maior prevalência no diagnóstico médico de asma, o que não foi verificado nos meninos. Não ocorreu relação com outras manifestações atópicas. No entanto, os autores referem que a hipótese desta associação pode estar relacionada ao calibre de vias aéreas reduzido no sexo feminino<sup>27</sup>.

Gilliand et al.<sup>16</sup> acompanharam escolares não asmáticos com o objetivo de determinar a relação entre obesidade e asma em crianças e adolescentes na faixa etária entre sete e 18 anos. A amostra foi avaliada anualmente aferindo medidas de peso, altura, verificando casos novos de asma por meio de diagnóstico médico, prova da função pulmonar e fatores de risco para asma em cinco visitas, entre os anos de 1993 e 1998. O risco de asma foi mais alto entre crianças com obesidade. No entanto, ao contrário da maioria dos estudos, após a estratificação do sexo, o risco foi mais alto no masculino.

Outros autores estudaram a relação prospectiva entre o IMC e a incidência de asma em um estudo longitudinal com 9 828 crianças e adolescentes entre seis e 14 anos de idade, as quais foram avaliadas anualmente por meio de um seguimento de cinco anos em seis cidades americanas. Concluíram que tanto para o sexo feminino como para o masculino, os extremos das taxas de crescimento anual de IMC aumentam o risco de asma<sup>28</sup>.

Huang et al.<sup>2</sup> realizaram estudo transversal utilizando IMC, questionário do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), *prick-teste* e teste de hiperresponsividade brônquica para metacolina com 1 459 adolescentes de ambos sexos. Os autores encontraram que o aumento do IMC foi preditor de atopia, sintomas alérgicos e hiperresponsividade brônquica somente para o sexo feminino.

A partir de dados de dois estudos transversais com adolescentes entre 11 e 12 anos de idade que utilizaram o questionário ISAAC para verificar a presença e sintomas de asma e IMC para diagnóstico de obesidade, pesquisadores encontraram um aumento da prevalência de asma e seus sintomas, no entanto sem relação com o aumento da prevalência de obesidade. Mesmo que a relação tenha sido mais forte no ano de 2000 que em 1989, a diferença não foi significativa<sup>29</sup>.

Irei et al.<sup>30</sup>, em um estudo transversal com 1 185 adolescentes de ambos os sexos, concluíram que o fato de estar acima do peso aumenta o risco de alergia em adolescentes escolares. Os sintomas

de asma foram avaliados por meio do questionário ISAAC e foram coletadas medidas de peso e altura para cálculo do IMC; utilizou-se balança com bioimpedância para estimar valor do percentual de gordura. Tanto o IMC como o percentual de gordura corporal foram significativos para a presença de alergia, exceto com alergia alimentar, que também foi pesquisada<sup>30</sup>.

To et al.<sup>31</sup> realizaram um estudo transversal a partir de dados do *National Longitudinal Survey of Children and Youth* com 11 199 crianças e adolescentes entre quatro e 11 anos de idade, no qual os dados de peso, altura e presença de asma foram referidos pelas mães. A obesidade foi definida pelo IMC, com ponto de corte maior ou igual ao percentil 85. A presença de asma foi definida a partir do relato dos pais sobre ter prescrição de inalantes, sibilos nos últimos 12 meses ou atividades limitadas pelos sintomas de asma; os autores não encontraram associação entre obesidade e asma neste estudo.

Belamarich et al.<sup>32</sup> realizaram um estudo com o objetivo de verificar se a obesidade estava associada com decréscimo no pico de fluxo expiratório, aumento dos sintomas de asma e do uso dos serviços de saúde. Com uma amostra de 1 322 crianças entre quatro e nove anos de idade, obesidade definida a partir do IMC com ponto de corte maior ou igual ao percentil 95, os autores concluíram que as crianças asmáticas obesas sibilam mais, recorrem com maior frequência aos atendimentos dos serviços de saúde e usam mais medicamentos que as crianças não obesas.

No Brasil, em estudo transversal epidemiológico realizado no ano de 2003, na cidade de Santa Maria (RS), com 4 010 adolescentes escolares com idade entre 13 e 14 anos, foi encontrada associação positiva entre a obesidade e o aumento na prevalência e gravidade dos sintomas de asma nos adolescentes escolares<sup>33</sup>. Nesse estudo foi utilizado o protocolo ISAAC, e a presença de asma foi definida a partir de respostas afirmativas para quatro crises ou mais de sibilos nos últimos 12 meses e, no mínimo, uma das seguintes questões: distúrbio da fala por sibilos, sibilos após exercícios físicos e sono perturbado por sibilos.

Na cidade de Nova Iguaçu (RJ), pesquisadores também encontraram relação positiva entre os adolescentes escolares acima do peso e diagnóstico e gravidade dos sintomas de asma<sup>34</sup>. O protocolo ISAAC também foi utilizado nesse estudo, no entanto a presença de asma foi definida por escore proposto por Solé et al.<sup>35</sup>.

### **Hipóteses que podem explicar a associação entre asma e obesidade**

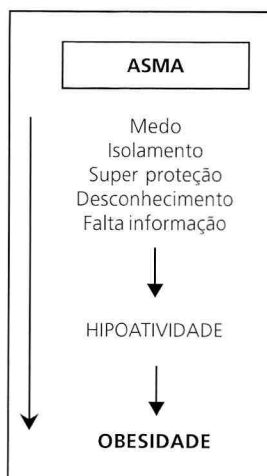
Muitas teorias têm sido propostas para explicar a relação da obesidade com os sintomas sugestivos de asma. Alguns estudos propõem que esta associação se dá por causalidade, ou seja, pelo fato de que indivíduos asmáticos ou com alguns sintomas, como sibilos, desenvolvem um estilo de vida mais sedentário e, como consequência, tornam-se obesos<sup>10,36</sup>.

A impressão clínica é que a obesidade é observada mais freqüentemente em pacientes com asma que em população sadia<sup>37</sup>. Vários mecanismos podem ter efeito nas vias aéreas em crianças e adolescentes com excesso de peso: maior esforço para respirar, alterando volume pulmonar; calibre das vias respiratórias; força do músculo respiratório, aumentando a resposta imune por mecanismos genéticos relacionados ao sexo (fatores hormonais) e outros como atividade física; alimentação e peso ao nascer<sup>38-41</sup>.

O asmático, principalmente quando criança, seja por medo de sofrer com os sintomas desconhecidos da doença, pelo isolamento ou superproteção dos pais, pode se tornar sedentário. Os pais, muitas vezes, evitam que a criança participe de brincadeiras ou jogos mais ativos e acabam promovendo o sedentarismo ou a hipoatividade (Figura 1), que pode acarretar em obesidade<sup>42</sup>.

No entanto, Sthenius-Arniala et al.<sup>43</sup>, em um estudo controlado randomizado, observaram que com a redução do IMC houve uma melhora significativa dos sintomas e qualidade de vida dos asmáticos. Os autores relataram também que ocorreu redução da dispnéia e do uso de medicamentos, mesmo um ano após o término do estudo.





**Figura 1.** Situações que podem levar o asmático à obesidade.

A existência da relação entre obesidade e asma pode ser explicada por várias hipóteses causais<sup>41</sup>. A obesidade pode influenciar o desencadeamento da asma por efeito mecânico, aumento dos processos imunológicos (hipótese inflamatória), mecanismos genéticos inter-relacionados e/ou pela influência do sexo.

A hipótese mecânica é relatada pelo fato de os pacientes obesos apresentarem uma diminuição da capacidade de reserva funcional devido ao acúmulo de gordura abdominal, que impede a distensão do diafragma<sup>44</sup>. Além disso, apresentam uma diminuição do volume de ar corrente. Isso faz com que os pacientes obesos passem a respirar em ciclos curtos de respiração, transformando as pontes de actina e miosina da musculatura lisa que circunda o brônquio de rápidas para lentas, e como consequência ocorre uma diminuição na capacidade de distensão do músculo liso, levando a um encurtamento muscular, que poderia ser a causa da obstrução das vias aéreas<sup>45,46</sup>. A redução do calibre brônquico pode aumentar a hiperreatividade das vias aéreas, e este mecanismo talvez explique o aumento de hiperresponsividade das mesmas. A obesidade também é considerada um fator independente para o desenvolvimento do refluxo gastroesofágico, pois ocorre um aumento da pressão abdominal que desencadeia o aumento do gradiente de pressão

gástrico-esofágica, levando ao refluxo, comumente associado com a asma<sup>41</sup>.

A hipótese genética é abordada porque os genes da obesidade e asma podem estar localizados em regiões cromossômicas próximas, o que poderia aumentar o potencial hereditário de um mesmo indivíduo para levar traços simultâneos das duas doenças. Muitos dos possíveis genes da obesidade podem secretar proteínas que produzem substâncias que interferem na fisiopatogenia da asma, como algumas citocinas<sup>47</sup>.

A hipótese inflamatória é relatada por ser a obesidade uma doença inflamatória, na qual mediadores como o linfócito TH2, responsável pela produção de interleucina 4 e 5, TNF-alfa, interleucina 6 e interleucina 1-beta, estão envolvidos e são secretados pelos adipócitos<sup>48</sup>. Além destes, a proteína C-reativa, outro marcador de inflamação, está muito aumentada nos obesos<sup>49</sup>. Outro aspecto importante é a leptina, considerada um hormônio de saciedade. Nos pacientes obesos ela está muito aumentada, provavelmente por uma falha de reconhecimento da leptina por seus receptores do Sistema Nervoso Central. A leptina é uma molécula pró-inflamatória que pode potencializar a ação do TNF-alfa, interleucina 6 e interleucina 1-beta<sup>50</sup>. A interleucina 1-beta, que é um marcador de inflamação da obesidade, faz aumentar a interleucina 5 pelos linfócitos TD 4. A asma, por sua vez, também é uma doença inflamatória crônica na qual estão envolvidos diferentes mediadores e células, com ativação dos linfócitos TH2 que produzem citocinas como as interleucinas IL-4, IL-5, entre outras, responsáveis pelo início e manutenção do processo inflamatório<sup>47</sup>.

Quanto ao sexo, de acordo com alguns estudos, a relação entre obesidade e asma é mais forte em crianças do sexo masculino. A partir da adolescência e na fase adulta, esta relação torna-se mais forte no sexo feminino. O mecanismo exato responsável por esta diferença ainda não está elucidado. Já foi observado que mulheres obesas apresentam níveis maiores de leptina quando comparadas aos homens obesos, o que poderia

umentar os processos inflamatórios no sexo feminino. Pacientes obesos também sofrem maior influência do estrogênio, hormônio produzido em células gordurosas, podendo potencializar a transformação do linfócito TH1 em TH2 e aumentar a inflamação, o que levaria a uma maior produção de interleucina 3 e 4, além da mobilização dos eosinófilos e da degradação dos mastócitos, aspectos importantes da fisiopatogenia da asma<sup>18,23</sup>.

## DISCUSSÃO

Diferentes resultados das pesquisas que investigam a associação entre obesidade e asma são observados em estudos nacionais e internacionais. Assim como os fatores ambientais e genéticos, esses resultados podem ser reflexos dos diferentes métodos para definir a asma e mensurar a quantidade de gordura corporal, além dos diversos pontos de corte utilizados na classificação, principalmente de sobrepeso e obesidade.

De acordo com a *Global Initiative for Asthma* (GINA)<sup>51</sup>, a asma é definida como uma desordem crônica inflamatória das vias aéreas na qual muitas células estão envolvidas. Nos indivíduos susceptíveis, essa inflamação causa episódios recorrentes de sibilos, falta de ar, opressão torácica e tosse, especialmente noturna ou na madrugada, além do aumento da responsividade das vias aéreas a vários estímulos. Esses sintomas estão geralmente associados à alteração do fluxo aéreo e podem ser parcialmente reversíveis espontaneamente ou após tratamento.

O diagnóstico de asma baseado apenas por seus sintomas tem sido o método empregado por vários estudos epidemiológicos, e é justificável pela dificuldade de se realizar provas de função pulmonar, bem como de avaliar sua variação por desencadeamento e/ou tratamento. Muitos estudos sobre asma empregam questionários escritos (QE). Eles oferecem várias vantagens sobre os outros métodos (testes de broncoprovocação e desencadeamento por exercício) para identificar asma em grande número de indivíduos<sup>35</sup>. É um método barato, de fácil compreensão, bem aceito pela população pesquisada

(método não invasivo) e não requer equipamentos especiais para sua aplicação.

Em 1990, epidemiologistas criaram o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) buscando estabelecer uma metodologia padronizada que permitisse a reprodutibilidade e a comparação dos resultados obtidos em diferentes populações sobre a prevalência de doenças alérgicas (asma, rinite e eczema). No entanto, o método ISAAC aborda algumas questões que exigem esforço e memória do entrevistado, podendo ocasionar viés, como foi verificado no estudo de Basso<sup>52</sup>, no qual 9,6% responderam negativamente à questão "Asma alguma vez na vida", quando em estudo anterior, no ano de 2003, com a mesma população, haviam respondido afirmativamente a esta questão<sup>53</sup>. Além disso, o questionário ISAAC não contempla questões sobre o uso de medicamentos, o que poderia esclarecer melhor o fato de o entrevistado não responder afirmativamente à presença de sintomas, pois os mesmos podem estar controlados pelo uso de medicamentos específicos para asma.

A presença de sibilos nos últimos 12 meses, apesar de ser um importante sintoma para o diagnóstico de asma, nem sempre é um sintoma presente; além disso, a asma é uma condição reversível e o grau de obstrução das vias aéreas pode variar. O fato de não ocorrer associação entre obesidade e resposta afirmativa para a questão de "sibilos nos últimos 12 meses" pode ser reflexo da variação dos sintomas nesse período. A asma pode ser assintomática em diferentes épocas da vida, tanto em relação à faixa etária, como à exposição ao alérgeno<sup>54</sup>.

A faixa etária e o sexo também podem influenciar a relação entre obesidade e asma. Esta pode ser fraca, principalmente na fase da puberdade. Segundo um estudo longitudinal<sup>52</sup> com adolescentes, em um período de aproximadamente dois anos, o percentual de adolescentes obesos reduziu de 51,2% para 14,4%. Esta redução pode ter sido influenciada pela puberdade, fase em que ocorrem diversas modificações físicas, entre elas a diminuição do

índice de massa corporal, seja pela redução do peso corporal ou pelo estirão do crescimento<sup>55</sup>.

Cassol et al.<sup>53</sup>, utilizando a mesma definição para asma, encontraram associação com a obesidade nos adolescentes escolares, no entanto esta associação deixou de apresentar significância estatística após estratificação por sexo. Nesse estudo não foi verificada associação entre obesidade e asma ativa grave; embora muitos adolescentes escolares apresentassem sintomas de asma, a redução da obesidade pode ter implicado no não agravamento desses sintomas, ao contrário de um estudo de caso-controle realizado por Luder et al.<sup>21</sup>, que observaram maior prevalência de excesso de peso em crianças com asma e associação significativa com o agravamento dos sintomas de asma<sup>21</sup>.

Pesquisar a relação entre obesidade e asma na adolescência é complexo, uma vez que o organismo do adolescente está passando por uma série de modificações, destacando-se a mudança de peso<sup>55,56</sup>. Além disso, a redução dos sintomas de asma é comumente observada no decorrer da adolescência<sup>57</sup>.

Atenta-se para um atendimento multidisciplinar observando os hábitos alimentares e o estado nutricional do asmático, uma vez que o ganho de peso inadequado pode dificultar a prevenção e o tratamento das crises de asma, pela piora da função respiratória. Além disso, o estado nutricional adequado atuaria em sinergia com o tratamento medicamentoso, promovendo melhor qualidade de vida ao paciente.

## CONCLUSÃO

Existem evidências da relação entre obesidade e asma em crianças e adultos. Na fase de transição (adolescência), as evidências se contradizem, apontando o sexo como provável modificador de efeito. Sendo assim, ressalta-se a importância de um estudo longitudinal no Brasil, com a finalidade de investigar a associação entre obesidade e asma em diferentes faixas etárias, uma vez que os estudos do tipo transversal (método mais utilizado) são pontuais, tornando-se menos confiáveis para esclarecer esta associação.

## Agradecimentos

Ao Dr. Vitor Emanuel Cassol (*in memoriam*) e Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin, pelo conhecimento repassado.

## REFERÊNCIAS

1. Seidell JC, Groot LC, van Sonsbeek JL, van Sonsbeek JL, Deurenberg P, Hautvast JG. Associations of moderate and severe overweight with self-reported illness and medical care in Dutch adults. *Am Public Health*. 1986; 76(11):264-9.
2. Huang SL, Shiao GM, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Exp Allergy*. 1999; 29(1):232-9.
3. Shaheen SO, Sterne JA, Montgotery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax*. 1999; 54(5):396-402.
4. Gilliam GL, McNichol KN, Williams HE. Chest deformity, residual airways obstruction and inflammation and growth in children with asthma. *Arch Dis Child*. 1970; 45(244):789-99.
5. Burney PG, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth. *BMJ*. 1990; 300(6735):1306-10.
6. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: WHO; 1995. p.263-305.
7. Troiano RP, Flegal KM. Overweight children and adolescents: description, epidemiology and demographics. *Pediatrics*. 1998; 101(3):497-504.
8. Chinn S, Rona RJ. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? *Thorax*. 2001; 56(11):845-50.
9. Woolcock AJ. Worldwide trends in asthma morbidity and mortality. Explanations of trends. *Bull Int Union Against Tuberc Lung Dis*. 1991; 66(3):85-9.
10. Gennuso J, Epstein LH, Paluch RA. The relationship between asthma and obesity in urban minority children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998; 152(12):1197-200.
11. Epstein LH, Wu Yw, Paluch RA. Asthma and maternal body mass index are related to pediatric body mass index and obesity: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Obes Res*. 2000; 8(8):575-81.

12. Figueroa-Muñoz JI, Chinn S, Rona RJ. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK. *Thorax*. 2001; 56(2):133-7.
13. Negri E, Pagano R, Decarli A, La Vecchia C. Body weight and the prevalence of chronic diseases. *J Epidemiol Comm Health*. 1988; 42(1):24-9
14. Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men; longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol*. 2002; 155(3):191-7.
15. Dockery DW, Ware JH, Ferris BG. Distribution of forced expiratory volume in one second and forced vital capacity in healthy, white, never-smokers in six US cities. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 131(4):511-20.
16. Guilliand S, Avol E, Peters JM. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol*. 2003; 158(5):406-15.
17. Somerville SM, Rona RJ, Chinn S. Obesity and respiratory symptoms in primary school. *Arch Dis Child*. 1984; 59(11):940-4.
18. Chinn S. Obesity and asthma: evidence for and against a causal relation. *J Asthma*. 2003; 40(1):1-16.
19. Kaplan BA, Brush G, Mascie-Taylor CNG. The relationship of childhood asthma and wheezy bronchitis with height, weight and BMI. *Hum Biol*. 1987; 59(6):921-31.
20. Schwartz J, Gold D, Dockery DW. Predictors of Asthma and Persistent wheeze in a National Sample of children in the United States. *Am Rev Respir*. 1990; 142(3):555-62.
21. Luder E, Melnik T, DiMaio M. Association of being overweight with greater asthma symptoms in inner city black and Hispanic children. *J Pediatr*. 1998; 132(4):699-703.
22. Brenner JS, Kelly CS, Wenger AD. Asthma and obesity in adolescents: is there an association? *J Asthma*. 2001; 38(1):509-15.
23. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthma like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(6):1344-9.
24. Beckett WS, Jacobs DR, Xinhua Y. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(11):2045-50.
25. von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax*. 2001; 56(11):835-8.
26. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax*. 2001; 56(9):4-8.
27. von Kries R, Hermann M, Grunert VP, von Mutius E. Is obesity a risk factor for childhood asthma? *Allergy*. 2001; 56(4):318-22.
28. Gold DR, Rotnitzky R, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Race and gender differences in respiratory illness prevalence and their relationship to environmental exposures in children aged 7 to 14 years of age. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148(1):10-8.
29. Wickens K, Barry D, Friezema A, Rhodius R, Bone N, Purdie G, et al. Obesity and asthma in 11-12 year old New Zealand children in 1989 and 2000. *Thorax*. 2005; 60(1):7-12.
30. Irei AV, Takahashi K, Le DS, Ha PT, Hung NT. Obesity is associated with increased risk of allergy in Vietnamese adolescents. *Eur J Clin Nutr*. 2005; 59(4):571-7
31. To T, Vydykhan TN, Dell S, Tassoudji M, Harris JK. Is obesity associated with asthma in young children? *J Pediatr*. 2004; 144(2):162-8.
32. Belamarich PF, Luder E, Kattan M, Mitchell H, Islam S, Lynn H, et al. Do obese inner-city children with asthma have more symptoms than nonobese children with asthma? *Pediatrics*. 2000; 106(6):1436-41.
33. Cassol VE, Basso DF, Maldonado M, Rizzato T, Teche SP, Hirakata VN, et al. Relationship between obesity and asthma prevalence and its severity in adolescents at Southern Brazil. *J Asthma*. 2006; 43(1):57-60.
34. Kuschnir F, Cunha A. Relação entre asma e sobrepeso em adolescentes do município de Nova Iguaçu. Anais do 10º Congresso Brasileiro de Pneumologia Pediátrica; 2004. Rio de Janeiro.
35. Solé D, Vanna AT, Yamada E, Werneck G, Freitas LS, Sologuren MJ, et al. ISAAC: prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian school children. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2001; 11(2):123-8.
36. Jarvis D, Chinn S, Potts J, Burney P. On behalf of the European Community Respiratory Health Survey. Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Clin Exp Allergy*. 2002; 32(6):831-7.
37. Nathell L, Jensen I, Larsson K. High prevalence of obesity in asthmatic patients on sick leave. *Respir Med*. 2002. 96(8):642-50.
38. Luce J M. Respiratory complications of obesity. *Chest*. 1980; 78(4):625-31.

39. Rochester DF. Respiratory muscles and ventilatory failure: 1993 perspective. *Am J Med Sci.* 1993; 305(6):394-402.
40. Martinez F J, Stanopoulos I, Acero R, Becker FS, Pickering R, Beamis JF. Graded comprehensive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of dyspnea unexplained by routine evaluation. *Chest.* 1994; 105(1):168-74.
41. Tantisira K, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax.* 2001; 56(Suppl. II):64-74.
42. Cassol VE, Nunes VGS. Asma induzida por exercício em crianças e adolescentes: diagnóstico, prevenção e tratamento. Pelotas: Princesa; 1999.
43. Stenius-Arniala B, Poussa T, Kvarnström J, Gronlund E-L, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ.* 2000; 320(7238):827-32.
44. Gibson GJ. Obesity, respiratory function and breathlessness. *Thorax.* 2000; 55(1):41-4.
45. Fredberg JJ, Inouye D, Miller B, Nathan M, Jafari S, Raboudi SH, et al. Airway smooth muscle, tidal stretches and dynamically determined contractile states. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156:1752-9.
46. Raboudi SH, Miller B, Butler JP, Shore SA, Fredberg JJ. Dynamically determined contractile states of airway smooth muscle. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(5 Pt 3):S176-8.
47. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet.* 2002; 360(9342):1313-22.
48. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(5): 911-9.
49. Brasil AR. Comparação dos níveis de proteína C-reativa em obesos e não obesos. Anais do 1º Congresso Mineiro de Alimentação e Nutrição; 2005. Escola de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto.
50. Guler N, Kirerleri E, Tamay Z, Ones U. Atopy patch testing in children with asthma and rhinitis symptoms allergic to house dust mite. *Pediatr Aller Immunol.* 2006; 17(5):346-50.
51. Global Initiative for Asthma 2004. National Heart, Lung and Blood Institute. Adapted of the NHLBI/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention Issued-1995. p.2-13.
52. Basso DF. Asma e sua associação com a obesidade em adolescentes escolares da cidade de Santa Maria/RS e região [dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2005.
53. Cassol VE, Basso DF, Maldonado M, Rizzato T, Teche SP, Hirakata VN. Relação entre obesidade e asma em adolescentes escolares de Santa Maria/RS e região. Anais do 4º Congresso Brasileiro de Asma; 2003. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Gramado, RS; 2003.
54. Pearce N, Weiland S, Keil U, Langridge P, Anderson HR, Strachan D, et al. Self reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zeland: an international comparison using ISAAC protocol. *Eur Respir J.* 1993; 6(10):1455-61.
55. Duarte MFS. Maturação física: uma revisão da literatura com especial atenção à criança brasileira. *Cad Saúde Pública.* 1993; 9(Supl 1):71-84.
56. Frederico PC, Vitale MSS, Sardinha FAA, Amâncio OMS. Perfil do desenvolvimento puberal e do estado nutricional de adolescentes. *Rev Paul Pediatr.* 1997; 15(1):31-6.
57. Kamoi TO, Filho NAR, Farias L. História natural da asma em crianças: há remissão na adolescência? *Pediatria.* 1998; 20(4):310-5.

Recebido em: 17/4/2007

Aprovado em: 16/11/2007



## Tratamento de ler/dort: intervenções fisioterápicas

*Treatment of the work related musculoskeletal disorders: therapy interventions*

Thaís Emi IKARI<sup>1</sup>

Melissa MANTELLI<sup>2</sup>

Heleno Rodrigues CORRÊA FILHO<sup>1</sup>

Maria Inês MONTEIRO<sup>2</sup>

### RESUMO

As lesões por esforços repetitivos e os distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho estão diretamente relacionados à realização de atividades ocupacionais e às condições de trabalho. Os sinais e sintomas atingem músculos, ligamentos, tendões, vasos, nervos e articulações das regiões do pescoço, dorso, membros superiores e inferiores. A importância desses distúrbios acompanha o avanço social e tecnológico, que traz como conseqüências os benefícios e as facilidades da vida moderna, além de uma série de problemas de saúde anteriormente incomuns. O objetivo deste trabalho foi identificar, por meio de revisão bibliográfica, intervenções fisioterápicas realizadas tanto para prevenção quanto para tratamento em trabalhadores com essas enfermidades na última década. Realizou-se busca nas bases de dados Lilacs, SciELO, Medline e Pubmed, compreendendo o período de 1998 a 2007. Buscou-se nos resumos a apresentação de dados e resultados específicos. Os trabalhos que não apresentavam intervenções fisioterápicas ou cujo resultado final não era claro foram excluídos. Os estudos foram então classificados seguindo uma pirâmide hierárquica, de acordo com

---

<sup>1</sup> Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Medicina Preventiva e Social. R. Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz, 13083-887, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: T.E. IKARI. E-mail: <tikari@terra.com.br>.

<sup>2</sup> Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Enfermagem. Campinas, SP, Brasil.

a importância, validade e aplicabilidade. Conseguiu-se encontrar e incluir o total de trinta e um resumos de estudos. Nove trabalhos representaram o maior grupo, relativo aos ensaios clínicos aleatorizados, mostrando a alta qualidade dos métodos e práticas, além de abordagens de desfechos múltiplos e trabalhos multidisciplinares. Vinte e oito trabalhos demonstraram resultados positivos e três negativos ou sem alteração significativa. A revisão mostrou tendência de publicação de pequeno número de artigos com maior proporção de resultados positivos de intervenção fisioterápica associada a trabalho multidisciplinar.

**Termos de indexação:** Lesões por esforço repetitivo. Distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho. Tratamento. Saúde do trabalhador. Fisioterapia.

## ABSTRACT

*Repetitive strain injuries and work-related musculoskeletal disorders are directly related to occupational activities and work conditions. The symptoms and signs affect muscles, ligaments, tendons, veins, nerves and joints of the neck, back and upper and lower limbs. The importance of these disorders accompanies social and technological developments, whose consequences are the benefits and comfortableness of modern life, in addition to a number of health problems that were uncommon in the past. The objective of this work was to identify, through a bibliographic review, physiotherapy interventions done both to prevent and treat workers with these disorders in the last decade. Searches in the following databases were done: Lilacs, SciELO, Medline and Pubmed covering the period from 1998 to 2007. The abstracts needed to contain specific data and results. The studies which did not present physiotherapy interventions or whose final result was unclear were excluded. The studies were classified according to a hierarchical pyramid, according to their importance, validity and applicability. A total of 31 abstracts were included. Nine studies represented the major group, related to random clinical trials, demonstrating the high quality of the methods and practices, besides approaches of multiple outcomes and multidisciplinary works. Twenty-eight studies demonstrated positive results and three demonstrated negative or insignificant results. The review found that a small number of articles were more likely to be published when they presented a higher proportion of positive results obtained when physiotherapy intervention was associated with multidisciplinary work.*

**Indexing terms:** Repetitive Strain Injuries. Work-Related Musculoskeletal Diseases. Therapy. Workers' health. Physical therapy.

## INTRODUÇÃO

O reconhecimento da relação entre trabalho, saúde e adoecimento dos trabalhadores está registrado em antigas obras de escritores, filósofos e historiadores. Mais recentemente está sendo feita uma produção sistemática sobre o caminho da cura, da prevenção e do tratamento dessas enfermidades.

Com a globalização, novas tecnologias, capital livre, produtos e serviços, ocorreram rápidas mudanças nas condições de trabalho em todo o mundo. Os países desenvolvidos participam da competitividade global para aumentar seus esforços e produção. Esses objetivos são marcados pelas más condições no trabalho. Não há dados confiáveis sobre doenças ocupacionais. A melhor estimativa é de 150



milhões de casos novos por ano. Atualmente não se nota mudanças nesses números, indicando que a situação continua a mesma, porém o número de doenças relacionadas ao trabalho nas quais fatores ocupacionais constituem uma parte da etiologia pode ter aumentado substancialmente<sup>1</sup>.

Nesse contexto surgem as lesões por esforços repetitivos (LER) e as Doenças Osteomusculares Relacionadas ao Trabalho (DORT), nomenclatura usada para caracterizar alterações musculoesqueléticas do pescoço, dorso e membros superiores. Suas causas estão diretamente relacionadas à realização de atividades ocupacionais e às condições de trabalho. Os sinais e sintomas atingem músculos, tendões, ligamentos, vasos, nervos e articulações. As regiões que podem ser acometidas são: dedos, punhos, antebraços, cotovelos, braços, ombros, pescoço, dorso e membros inferiores. No entanto, a denominação pode ser utilizada somente quando a causa está relacionada às condições de trabalho. Um estudo caso-controle mostrou que os fatores de risco são: divisão de tarefas insatisfatórias, concentração de atividade excessiva, acúmulo de divisão de tarefas, atividades de crescimento profissional e ocupação total de carga horária durante a jornada de trabalho. Os fatores de proteção são: pausas durante o trabalho, compatibilidade entre o cargo e o maior nível de formação, retorno da chefia quanto ao desempenho e realização profissional<sup>2</sup>.

Os trabalhadores afastados geram gastos com diagnósticos e tratamento e, conseqüentemente, sobrecarregam as instituições previdenciárias com indenizações e aposentadorias, causando um enorme impacto social e financeiro para a sociedade, sem levar em consideração a questão primordial: os diferentes aspectos da saúde desse trabalhador adoecido. Desta forma, as LER/DORT mostram-se mais do que um conjunto de doenças do trabalho, evidenciando grande patogenicidade social em um novo ciclo de desenvolvimento e crise do modo de produção capitalista<sup>3</sup>.

Um levantamento estatístico inédito feito pelo jornal O Globo usou as estatísticas de auxílio-doença da Previdência Social e mostrou um número superior a 130 mil afastamentos do trabalho por ano devido

às LER/DORT<sup>4</sup>. Apesar de ser um número alarmante, esta estatística considera somente os trabalhadores formais, aqueles que possuem carteira assinada.

Em virtude desses números expressivos, muitas pesquisas têm sido realizadas sobre prevenção e tratamento das LER/DORT. Ribeiro<sup>3</sup> sustenta que a baixa eficácia dessas intervenções nos ramos da engenharia, ergonomia ou medicina refletem a determinação social e histórica da doença. Isto é, são determinações mais abrangentes, há fatores externos ao trabalho em si, devido à apropriação, incorporação e uso das inovações tecnológicas e das novas formas de administração do trabalho que se fazem no interesse exclusivo do capital. O autor ainda ressalta que a solução tem que ser política e coletiva.

Vários tipos de intervenções são possíveis, porém uma equipe multidisciplinar é fundamental para a obtenção de resultados positivos. As instabilidades do quadro clínico de pacientes com DORT que ocorrem durante um tratamento fisioterápico podem estar relacionadas a fatores organizacionais do trabalho<sup>5</sup>.

Este artigo é uma revisão das publicações que descreveram intervenções relacionadas à conduta fisioterapêutica dirigidas a pacientes com LER/DORT de 1998 a 2007. A multiplicidade de intervenções propostas na área da fisioterapia, tanto para a prevenção quanto para a cura, e o tratamento da LER/DORT reforça a relevância de se estudar o fenômeno de forma ampla.

A busca pela comprovação e garantia de eficácia nas intervenções pesquisadas foi realizada a partir de uma organização hierárquica das informações existentes, classificando os artigos pesquisados por uma ordem de princípios que os ordena de acordo com a importância, a validade e a aplicabilidade dos diversos tipos de estudo.

## MÉTODOS

A revisão bibliográfica foi realizada por meio de pesquisa às bases de dados Lilacs, Scielo, Medline e Pubmed compreendendo o período de 1998 a 2007. As combinações de unitermos usadas foram:

*musculoskeletal disorders/work related/intervention; musculoskeletal disorders/work related/physical therapy; musculoskeletal disorders/treatment; cumulative trauma disorders/intervention/physical therapy.* Foi utilizado o resumo (*abstract*) disponível na internet. A pesquisa não foi limitada por país.

Os critérios de seleção foram resumos que apresentavam algum tipo de intervenção envolvendo a fisioterapia e resultados. Foram excluídos os artigos que relatavam intervenções apenas com medicamentos ou tratamento cirúrgico sem aplicação fisioterápica na reabilitação, que não apresentavam o tipo de intervenção realizada, que não tinham o resultado final da pesquisa e que não eram claros.

Quanto à classificação dos estudos, seguiu-se a seguinte pirâmide hierárquica (Figura 1)<sup>6</sup>: Foi realizada uma adaptação da escala proposta por Rothman & Greenland<sup>6</sup> e Kleinbaum et al.<sup>7</sup> para a inclusão dos trabalhos encontrados nessa revisão. O topo da pirâmide representa o estudo de maior qualidade, os ensaios clínicos aleatorizados, e seguindo em ordem decrescente de qualidade estão: estudos experimentais, ensaios clínicos, ensaios comunitários, intervenções comunitárias, ensaios aleatorizados multicêntricos, estudos não-experimentais, coorte, caso-controle, transversais, mortalidade proporcional e, por último, estudos de séries de casos. Essa classificação foi utilizada para encontrar a maior evidência em artigos que realizam estudos de maior qualidade, para elucidar as melhores entre as várias intervenções realizadas nos casos de LER/DORT.



**Figura 1.** Classificação hierárquica dos tipos de estudos.

Os resumos dos artigos selecionados para a revisão foram classificados de acordo com o tipo de estudo e estão apresentados no Anexo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 31 resumos de artigos. Eles ilustram o que se tem feito para prevenir e tratar os casos de LER/DORT na área da fisioterapia, considerando as intervenções fisioterapêuticas ou atividades de prevenção que possam ser feitas por fisioterapeutas.

Foi observado que a maioria dos estudos foram ensaios clínicos aleatorizados (nove estudos), mostrando a alta qualidade dos trabalhos mais recentes. Em segundo lugar foram encontrados os estudos de série de casos (seis estudos), seguidos pelos ensaios clínicos (cinco estudos) juntamente com os estudos de intervenção (também cinco estudos), e finalmente os estudos de coorte (quatro estudos).

Observou-se também que os trabalhos publicados são bem recentes; pouco foi encontrado com data de publicação anterior ao ano 2000. Isso indica que o fenômeno das LER/DORT cresceu significativamente nos últimos anos, gerando mais pesquisas na área.

Outra observação pertinente se refere à qualidade dos estudos no Brasil. Todos os encontrados foram relatos de casos ou séries de casos, nenhum ensaio clínico aleatorizado, ensaio clínico, coorte ou caso-controle foi encontrado na revisão, mostrando a necessidade de realização de estudos de maior qualidade no país. Essa carência já foi levantada por autores que defendem que há poucos estudos sobre a abordagem clínica da fisioterapia em casos de LER/DORT<sup>8</sup>.

Quanto aos tipos de intervenções realizadas, a variedade foi grande: informações sobre LER/DORT, encorajamento para a realização de atividade física, orientações para exercícios, programas de computador para estimular pausas durante a jornada de trabalho, fisioterapia convencional, *Muscle Learning Therapy* (MLT), treinamento de força, resistência e coordenação, programa individual de

treinamento físico, administração do estresse, ensaio mental, prática mental, alinhamento postural, diminuição da tensão neural, fortalecimento e alongamento, readequação ergonômica do ambiente de trabalho, aconselhamento ergonômico, grupos terapêuticos, administração ocupacional e administração de medicamentos. Essas intervenções, em alguns estudos, eram aplicadas isoladamente, e em outros havia a combinação de uma ou mais.

Bernaards et. al.<sup>9</sup> e Verhagen et. al.<sup>10</sup> defendem que a combinação de ambiente de trabalho ergonomicamente correto e sadio com prática de alguma atividade física ou fisioterapia parece promissora, porém pouco se conhece sobre a eficiência da combinação dessas intervenções.

A intervenção fisioterápica requer um profissional apto a identificar e tratar um trabalhador com LER/DORT de maneira holística, sabendo das implicações tanto no âmbito das disfunções mecânicas quanto nos problemas psicossociais, que incluem satisfação no trabalho ou mesmo nas mudanças do corpo devido à idade. A comunicação com outros profissionais da área da saúde também deve ser ressaltada para facilitar o processo de reabilitação do trabalhador<sup>11</sup>.

Observou-se a constante presença da multidisciplinaridade entre os tipos de intervenção, isto é, a combinação de várias especialidades na área de saúde do trabalhador, entre elas medicina, fisioterapia, terapia ocupacional, educação física e psicologia.

Dentre os estudos analisados, 28 mostraram resultados positivos, como diminuição da dor, melhora do estado geral, diminuição do absenteísmo, melhora nas funções físicas, maior força e resistência, melhora no controle motor, habilidade motora, discriminação sensorial e desempenho físico, aumento da produção, redução do estresse ocupacional, alteração do ambiente de trabalho e melhora da ergonomia do local de trabalho. Dois estudos mostraram diferenças não significativas entre os grupos que realizaram intervenção e o grupo controle. Apenas em um estudo a fisioterapia não teve resultados, o que levou à cirurgia, porém com recidiva e nova cirurgia.

Embora a participação de medidas de fisioterapia na prevenção, promoção e tratamento dos trabalhadores possa existir em várias modalidades de ensaios, seu papel ficou prejudicado na análise realizada nos casos em que não houve menção direta sobre a fisioterapia dentro dos resumos. Podem, portanto, existir trabalhos multidisciplinares com a participação de profissionais e diretrizes de fisioterapia cujo relato não constou de publicações principais. No entanto, se tais trabalhos podem existir, a falta da menção à fisioterapia no resumo indica importância subalterna da prática dentro das intervenções analisadas.

Outro viés possível é o da não-publicação de resultados negativos de ensaios, que pode abranger tanto a fisioterapia quanto as demais modalidades de intervenções sobre as doenças musculoesqueléticas relacionadas ao trabalho.

Dentro da avaliação das publicações com dados epidemiológicos sobre as modalidades de intervenção para promover a saúde e prevenir doenças e lesões nos ambientes de trabalho, a revisão evidenciou pequeno número de relatos de ensaios com fisioterapia, comparados com maior número de publicações sobre outras modalidades de intervenção.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse trabalho preenche uma lacuna já referenciada por autores que defendem que há poucos estudos sobre prevenção e intervenções na área da fisioterapia.

As produções de pesquisas na área têm aumentado, porém ainda não o suficiente para apontar o melhor caminho a ser seguido. Há evidências de melhora dos sintomas na maioria dos estudos, porém não há homogeneidade nos tipos de intervenção. Por isso a prevenção é a melhor opção, para que esses trabalhadores não tenham que passar pela busca exaustiva de um diagnóstico certo e por tratamentos ineficazes.

Ainda há muito que se pesquisar na área de diagnóstico, prevenção e tratamento das LER/DORT.

Os fenômenos que as envolvem, como suas relações com o trabalho e sua multicausalidade, ainda é emblemático. O histórico, a dimensão social e a baixa eficácia em intervenções da engenharia, ergonomia e medicina precisam ser considerados. Portanto, para se entender melhor e resolver a questão das LER/DORT é preciso envolver a política e a coletividade. As políticas são as práticas assistenciais e de promoção da saúde nas instituições públicas e privadas; já a coletividade, informada das causas do aparecimento das LER/DORT, poderá propor ações de prevenção do adoecimento por meio de melhor proteção aos trabalhadores e melhor assistência, com políticas de recuperação dos lesionados.

## REFERÊNCIAS

- Rantanen J, Lehtinen S, Savolainen K. The opportunities and obstacles to collaboration between the developing and developed countries in the field of occupational health [abstract]. *Toxicology [e-journal]*. 2004 [cited 2007 May]; 198(1-3):63-74. Available from: <http://www.pubmed.com.br/>
- Moreira AMR, Mendes R. Fatores de risco dos distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho de enfermagem. *Rev Enferm. UERJ [periódico online]*. 2005 [acesso em 2007 maio]; 13(1):19-26. Disponível em: <http://www.bireme.br>
- Ribeiro HP. Lesões por esforços repetitivos (LER): uma doença emblemática. *Cad Saúde Pública*. 1996; 13(Supl. 2):85-93.
- Almeida C. Mal silencioso: a epidemia da dor. *O Globo*. 2005 jul 3; p.31.
- Mendes LF, Casarotto RA. Tratamento fisioterápico em distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho: um estudo de caso [abstract] *Rev Fisioter Univ São Paulo [periódico online]* 1998. [acesso em 2007 maio]; 5(2):127-32. Disponível em: [www.bireme.br](http://www.bireme.br)
- Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins-Wolters Kluwer; 1998.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research: principles and quantitative methods*. New York: Van Nostrand Reinhold, 1982.
- Siqueira AR, Queiroz MFF. Abordagem grupal em saúde do trabalhador [abstract]. *Mundo Saúde* 1995 [periódico online] 2001/2001; [acesso em 2007 maio]; 25(4):411-9. Disponível em: <http://www.bireme.br/>
- Bernaards CM, Ariens GA, Hildebrandt VH. The (cost)effectivnees of a lifestyle physical activity intervention in addition to a work style intervention on the recovery from neck and upper limb symptoms in computers workers [abstract]. *BMC Musculoskeletal Disord*. [e-journal]. Oct. 2006. [cited 2007 May]; 7:80. Available from: <http://www.pubmed.com.br/>
- Verhagen AP, Karelis C, Bierma-Zeinstra SM, Burdorf L, Feleus A, Dahaghin S, et al. Ergonomic and physiotherapeutic interventions for treating work-related complaints of the arm, neck or shoulder in adults [abstract]. *Cochrane Database Syst Rev*. [e-journal] 2006; [cited 2007 May]; 3:CD003471. Available from: <http://www.pubmed.com.br/>
- Driver DF. Occupational and physical therapy for work-related upper extremity disorders: how we can influence outcomes [abstract] *Clin Occup Environ Med [e-journal]* 2006; [cited 2007 May]; 5(2):471-82 xi. Available from: <http://www.pubmed.com.br/>
- Mayer TG, Gatchel RJ, Keeley J, McGeary D, Dersh J, Anagnostis C. Upper extremity work-related musculoskeletal disorders: a treatment perspective [abstract]. *J Orthopedics Sports Physical Therapy [e-journal]* Oct 2004; [cited 2007 May]; 34 (10):628-37. Available from: [http://www.pubmed.com.br](http://www.pubmed.com.br/)
- Arnetz BB, Sjogren B, Rydehn B, Meisel R. Early workplace intervention for employees with musculoskeletal-related absenteeism: a prospective controlled intervention study [abstract]. *J Occup Environ Med [e-journal]* May 2003; [cited 2005 Jun]; 45(5):499-506. Available from: <http://www.pubmed.com.br/>
- van den Heuvel SG, de Looze MP, Hildebrandt VH, The KH. Effects of software programs stimulating regular breaks and exercises on work-related neck and upper-limb disorders [abstract]. *Scand J Work Environ Health [e-journal]* Apr 2003; [cited Jun 2005]; 29(2):106-16. Available from: <http://www.pubmed.com.br/>
- Ludewig PM, Borstad JD. Effects of a home exercise programme on shoulder pain and functional status in construction workers [abstract]. *Occup Environ Med [e-journal]* Nov 2003; [cited Jun 2005]; 60(11):841-9. Available from: [www.bireme.br/](http://www.bireme.br/)
- Faucett J, Garry M, Nadler D, Ettare D. A test of two training interventions to prevent work-related musculoskeletal disorders of the upper extremity [abstract]. *Appl Ergon [e-journal]* Jul 2002 [cited Jun 2005]; 33(4):337-47. Available from: <http://www.pubmed.com.br/> e [www.bireme.br/](http://www.bireme.br/)
- Waling K, Jarvholm B, Sundelin G. Effects of training on female trapezius Myalgia: An intervention study with a 3-year follow-up period [abstract]. *Spine [e-journal]* Abr. 2002; [cited Jun 2005]; 27(8):789-96. Available from: <http://www.pubmed.com.br/>

18. Horneij E, Hemborg B, Jensen I, Ekdahl C. No significant differences between intervention programmes on neck, shoulder and low back pain: a prospective randomized study among home-care personnel [abstract]. *J Rehabil Med* [e-journal] Jul 2001; [cited Jun. 2005]; 33(4):170-6. Available from: <http://www.pubmed.com.br/>
19. Ahlgren C, Waling K, Kadi F, Djupsjobacka M, Thornell LE, Sundelin G. Effects on physical performance and pain from three dynamic training programs for women with work-related trapezius myalgia [abstract]. *J Rehabil Méd* [e-journal]. Jul 2001; [cited Jun 2005]; 33(4):162-9. Available from: <http://www.pubmed.com.br/>
20. Zigenfus GC, Yin J, Giang GM, Fogarty WT. Effectiveness of early physical therapy in the treatment of acute low back musculoskeletal disorders [abstract]. *J Occup Environ Med* [e-journal] Jan 2000; [cited Jun 2005]; 42(1):35-9. Available from: [www.bireme.br/](http://www.bireme.br/)
21. Ross RH, Callas PW, Sargent JQ, Amick BC, Rooney T. Incorporating injured employee outcomes into physical and occupational therapists' practice: a controlled trial of the Worker-Based Outcomes Assessment System. [abstract] *Journal of Occupational Health* [e-journal] Dec 2006; [cited May 2007]; 16(4):607-29. Available from: [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)
22. Cheng MS, Amick BC 3rd, Watkins MP, Rhea CD. Employer, physical therapist, and employee outcomes in the management of work-related upper extremity disorders [abstract]. *J Occup Rehabil* [e-journal] Dec 2001; [cited Jun 2005]; 12(4):257-67. Available from: <http://www.pubmed.com.br/> [www.bireme.br/](http://www.bireme.br/)
23. Battié MC, Fulton-Kehoe D, Franklin G. The effects of a medical care utilization review program on back and neck injury claims [abstract]. *J Occup Environ Med* [e-journal] Abr 2002; [cited Jun 2005]; 44(4):365-71. Available from: [www.bireme.br/](http://www.bireme.br/)
24. Nord S, Ettare D, Drew D, Hodge S. Muscle learning therapy: efficacy of a biofeedback based protocol in treating work-related upper extremity disorders. [abstract]. *J. Occup. Rehabil* [e-journal] Mar 2001; [cited 2005 Jun]; 11(1):23-31. Available from: <http://www.pubmed.com.br/>
25. Byl NN, McKenzie A. Treatment effectiveness for patients with a history of repetitive hand use and focal hand dystonia: a planned, prospective follow-up study [abstract]. *J Hand Ther* [e-journal] out. 2000/ dez. 2000 [cited Jun 2005]; 13(4):289-301. Available from: <http://www.bireme.br/>
26. Voerman GE, Sandsjo L, Vollenbroek-Hutten MM, Larsman P, Kadefors R, Hermens HJ. Effects of myofeedback training and ergonomic counselling in female computer workers with work-related neck-shoulder complaints: a randomized controlled trial. [abstract]. *J Occupat Rehalitation* [e-journal]. May 2007; [cited May 2007]; 17(1):137-52. Available from: <http://www.pubmed.com.br/>
27. Bunn WB, Baver RS, Ehni TK, Stowers AD, Taylor DD, Holloway AM, et al. Impact of a musculoskeletal disability management program on medical costs and productivity in a large manufacturing company [abstract] *Am J Manag Care* [e-journal]. Dec 2006; [cited May 2007]; SP27-32. Available from: <http://www.pubmed.com.br/>
28. Abasolo L, Blanco M, Bachiller J, Candelas G, Collado P, Lajas C, et al. A health system program to reduce work disability related to musculoskeletal disorders [abstract]. *Ann Intern Med.* [e-journal]. Sept. 2005 [Cited 2007 May]; 143(6):404-14. Available from: <http://www.pubmed.com.br/>
29. Tsao JY, Lee HY, Hsu JH, Chen CY, Chen CJ. Physical exercise and health education for nrck and shoulder complaints among sedentary workers [abstract]. *J Rehabil Med.* [e-journal]. nov. 2004 [cited 2007 May]; 36(6):253-7. Available from: <http://www.pubmed.com.br/>
30. Waugh EJ, Jaglal SB, Davis AM, Tomlinson G, Verrier MC. Factors associated with prognosis of lateral epicondylitis after 8 weeks of physical therapy [abstract]. *Arch Phys Med Rehabil* [e-journal]. Feb 2004; [cited 2007 May]; 58(2):308-18. Available from: <http://www.pubmed.com.br/>
31. Lemstra M, Olszyski WP. The effects of standard care, early intervention, and occupational management in Workers' Compensations Claims: part 2. [abstract] *Spine* [e-journal]. Jul 2004; [cited 2007 May]; 29(14):1573-9. Available from: <http://www.pubmed.com.br/>
32. Lemstra M, Olszyski WP. The effects of standard care, early intervention, and occupational management in Workers' Compensations Claims [abstract] *Spine* [e-journal]. Feb 2003; [cited 2007 May]; 28(3):299-304. Available from: <http://www.pubmed.com.br/>
33. Haahr JP, Andersen JH. Prognostic factors in lateral epicondylitis: a randomized trial with one-year follow-up in 266 new cases treated with minimal occupational intervention or the usual approach in general practice [abstract]. *Rheumatology* [e-journal] Jun 2003/Out 2003 [cited 2005 Jun]; 42(10):1216-25. Available from <http://www.pubmed.com.br/>
34. Barthel HR, Miller LS, Deardorff WW, Portenier R. Presentation and response of patients with upper extremity repetitive use syndrome to a multidisciplinary rehabilitation program: a retrspcive review of 24 cases [abstract] *J Hand Ther.* [e-journal]. Jul 1998/Sept 1998; [cited 2007 May]; 11(3):191-9. Available from: <http://www.pubmed.com.br/>

35. Bittar ADS, Costa CC, Montini D, Souza DV, Lopes J, Bessa R, et al. Influência da intervenção ergonômica e exercício físico no tratamento do estresse ocupacional [resumo] Reabilitar [periódico online]. jul. 2004/set. 2004 [Acesso em 2007 Maio]; 6 (24):35-44. Disponível em: [www.bireme.br/](http://www.bireme.br/)
36. Novak CB. Upper extremity work-related musculoskeletal disorders: a treatment perspective [abstract]. J Orthop Sports Phys Ther [e-journal] Oct 2004; [cited 2005 Jun]; 34(10):628-37. Available from: <http://www.pubmed.com.br/> e [www.bireme.br/](http://www.bireme.br/)
37. Cândido L, Bittencourt MS, Filho GIR. Lesões por esforços repetitivos em cirurgiões-dentistas: um estudo de caso: cisto sinovial de punho/Repetitive strain injuries affecting surgeon-dentists: a case report: ganglion of the wrist [abstract]. J Bras Clínic Odontol Integr [acesso em 2005 jun]. Disponível em: [www.bireme.br/](http://www.bireme.br/)
38. Martins CA, Fadel MAV, Filho GIR. Lesões por esforços repetitivos em cirurgiões- dentistas: um estudo de caso: síndrome do túnel carpal [resumo]. J Bras Clínic Odontol Integr [periódico online] nov. 2003/dez. 2003 [acesso em 2005 jun]; 7(42):463-466. Disponível em: [www.bireme.br/](http://www.bireme.br/)
39. Bruin ED, Mangold S, Menzi C. Evidence based evaluation of conservative treatment options for patellar tendinitis syndromes. Evidenzbasierte Beurteilung der konservativen Behandlungsmöglichkeiten des Patellaspitzensyndroms [abstract]. Sportverletz Sportschaden [e-journal] Dec. 2003 [cited 2005 Jun]; 17(4):165-70. Available from: [www.bireme.br/](http://www.bireme.br/)
40. Mendes LF, Casarotto. Tratamento fisioterápico em distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho: um estudo de caso. [resumo] Rev Fisio Univ São Paulo. [periódico online] jul. 1998/dez. 1998 [acesso em 2007 maio]; 5(2):127-32. Disponível em: [www.bireme.br/](http://www.bireme.br/)
41. Mani L, Gerr F. Work-related upper extremity musculoskeletal disorders. [abstract] Prim Care. [e-journal]. Dec 2000 [cited 2007 May]; 27(4):845-64. Available from: <http://www.pubmed.com.br/>

Recebido em: 26/5/2008

Versão final reapresentada em: 13/9/2007

Aprovado em: 1/10/2007

**ANEXO**  
SÍNTESE DOS TRABALHOS PESQUISADOS

Autor/ano/país	Tipo de estudo	Tipo de Intervenção realizada	Conclusão
Mayer et al. <sup>12</sup> Estados Unidos	Ensaio clínico aleatorizado	Foram comparados dois grupos. O primeiro participou de exercícios de alongamento supervisionados juntamente com aplicação de uma injeção de corticosteróide nas facetas articulares da região lombar. O segundo só realizou exercícios de alongamento.	As injeções melhoraram a mobilidade articular após o tratamento. Não há evidência de que melhorou a dor e inabilidade nos dois grupos.
Arnetz et al. <sup>13</sup> Suécia	Ensaio clínico aleatorizado	O grupo de intervenção foi submetido à reabilitação com completa investigação e o grupo controle à reabilitação tradicional.	O grupo de intervenção apresentou menos dias de absenteísmo e maior retorno ao trabalho.
van den Heuvel et al. <sup>14</sup> Holanda	Ensaio clínico aleatorizado	Programa de computador que estimula pausas e exercícios físicos durante o trabalho.	Houve efeitos favoráveis. Nos grupos de intervenção houve diminuição das queixas, mas não houve diferença na realização de exercícios durante as pausas.
Ludewig & Borsatad <sup>15</sup> Estados Unidos	Ensaio clínico aleatorizado	Exercícios de fortalecimento e alongamento	Diminuição satisfatória dos sintomas e função no grupo em que foi feita a intervenção.
Faucett et al. <sup>16</sup> Estados Unidos	Ensaio clínico aleatorizado	Aprendizado em MLT ( <i>Muscle Learning Therapy</i> ), técnica que usa eletromiografia para diminuição de tensão durante a tarefa. Usou também técnicas comportamentais cognitivas em um pequeno grupo de discussão avançada dos sintomas de estresse dos trabalhadores.	Em seis semanas os sintomas aumentaram no grupo controle, houve declínio modesto no grupo com intervenção educacional com pequena mudança no grupo MLT. Este grupo foi considerado efetivo na redução de tensão muscular no trapézio e membros superiores.
Waling et al. <sup>17</sup> Suécia	Ensaio clínico aleatorizado	Treinamento de força, resistência muscular e coordenação.	Todos os programas de treinamento mostraram efeitos na diminuição de dor imediatamente depois da intervenção, porém em longo prazo (após três anos) o efeito foi baixo, com dor nos músculos do pescoço e ombro.
Horneij et al. <sup>18</sup> Suécia	Ensaio clínico aleatorizado	Programa individual de treinamento físico, programa de administração do estresse no trabalho e um terceiro grupo controle.	Não houve diferença significativa entre os grupos que realizaram algum tipo de intervenção e o grupo controle, porém houve diminuição das dores lombares nos grupos de intervenção.
Ahlgren et al. <sup>19</sup> Suécia	Ensaio clínico aleatorizado	Treino de força e resistência muscular, coordenação.	Após o treinamento, o grupo de intervenção mostrou menor dor e maior força e resistência que o grupo controle.
Zigenfus et al. <sup>20</sup> Estados Unidos	Ensaio clínico aleatorizado	Intervenção fisioterapêutica	A intervenção precoce em fisioterapia mostrou melhores resultados, com diminuição de visitas ao médico, menor restrição no trabalho e menor duração da doença.
Ross et al. <sup>21</sup> Estados Unidos	Ensaio clínico	Aplicação do WBOAS ( <i>Worker-Based Outcomes Assessment System</i> ), ferramenta para tratar os distúrbios musculoesqueléticos. Ele funciona colocando o <i>status</i> de saúde do relatório funcional do paciente, sintomas de dor e desempenho no trabalho nas mãos de fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais.	O treinamento de fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais aumenta a efetividade do tratamento e os custos.
Cheng et al. <sup>22</sup> Estados Unidos	Ensaio clínico	Fisioterapia	Houve melhora no questionário SF36 e nos escores de dor no corpo depois da intervenção. Houve uma significativa melhora nas funções físicas e na dor depois da intervenção. Pacientes com desordens no cotovelo precisaram de mais sessões de fisioterapia se comparados com os pacientes com desordens nos ombros, punhos e mãos.
Battié et al. <sup>23</sup> Canadá	Ensaio clínico	Protocolo de Tratamento de LER/DORT	Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao número de dias de trabalho perdido e custo médico.

## ANEXO

## SÍNTESE DOS TRABALHOS PESQUISADOS

Continuação

Autor/ano/país	Tipo de estudo	Tipo de Intervenção realizada	Conclusão
Nord et al. <sup>24</sup> Estados Unidos	Ensaio clínico	Curso de MLT ( <i>Muscle Learning Therapy</i> ), programa que usa eletromiografia superficial para treinar trabalhadores lesados para controlar seus músculos durante as atividades de trabalho.	Diminuição de dores no pescoço, tórax e membros superiores. 96% referiram melhora no controle, 86 reportaram melhora no geral, 81% referiram que continuavam trabalhando na mesma função e sentindo-se melhor.
Byl & Mckenzie <sup>25</sup> Estados Unidos	Ensaio clínico	Tratamento incluindo: treinamento sensorial com e sem <i>biofeedback</i> para restaurar representação sensorial da mão; instruções para uso sem estresse da mão, imagem no espelho, ensaio mental e práticas mentais dirigidas para parar os movimentos anormais e facilitar o controle normal da mão; orientação em exercícios terapêuticos para realizar em casa para corrigir alinhamento postural, reduzir tensão neural, facilitar relaxamento e promover saúde cardiopulmonar.	Todos os pacientes estavam independentes nas atividades diárias e todos, exceto um, voltaram ao trabalho. Houve ganho no controle motor, acuidade motora, discriminação sensorial e performance física.
Voerman et al. <sup>26</sup> Netherlands	Estudo de Intervenção	Um grupo realizou quatro semanas de intervenção com treinamento de <i>biofeedback</i> , incluindo aconselhamentos ergonômicos, e outro grupo realizou quatro semanas de intervenção com apenas aconselhamento ergonômico.	A intensidade da dor e inabilidade reduziu significativamente após as intervenções e o efeito permaneceu no seguimento. Não houve diferenças entre as duas intervenções.
Bunn et al. <sup>27</sup> Estados Unidos	Estudo de Intervenção	O programa foi implementado em três fases de um ano. Na primeira fase o médico avaliou empregados com alterações musculoesqueléticas. Na segunda, adicionou programas físicos focados nos problemas comuns. Na terceira incorporaram-se exercícios físicos no local e fisioterapia.	Essa intervenção foi associada com redução de dores osteomusculares relacionadas ao trabalho e do absenteísmo, e aumentou a produção. O programa também reduziu custos médicos e melhorou a comunicação e o relacionamento da empresa com médicos locais.
Abasolo et al. <sup>28</sup> Espanha	Estudo de Intervenção	Durante 12 meses, pacientes que apresentavam DORT e inabilidade para o trabalho foram observados. O grupo controle recebeu cuidados primários com encaminhamento para um especialista quando necessário. O grupo intervenção recebeu um programa específico com visitas regulares que incluíam três elementos: educação, administração clínica e de tarefas.	A implementação do programa oferecido melhorou os resultados a curto e longo prazo, a inabilidade para o trabalho e a relação custo-benefício.
Tsao et al. <sup>29</sup> Taiwan	Estudo de Intervenção	Um total de 178 trabalhadores foi dividido em três grupos: o primeiro, " <i>self-exercise group</i> ", assistiu a uma palestra sobre programa de exercícios para realizarem sozinhos durante as pausas do trabalho; o segundo tinha a supervisão de um fisioterapeuta e o terceiro realizava o programa duas vezes, também sob a supervisão de um fisioterapeuta.	Um programa intensivo de exercícios é benéfico para reduzir dores no pescoço e ombro em trabalhadores sedentários.
Waugh et al. <sup>30</sup> Canadá	Estudo de Intervenção	Oito semanas de fisioterapia para tratamento de epicondilite lateral.	Pacientes com sintomas neurais têm uma experiência menos favorável após a fisioterapia. As doenças relacionadas ao trabalho, trabalho repetitivo em teclados e articulações cervicais têm um pior prognóstico entre o sexo feminino.
Lemstra & Olszyski <sup>31</sup> Canadá	Coorte Prospectivo	Comparação de mudanças em empresas, sendo que a primeira possuía acesso à atenção primária e mudou para administração ocupacional e intervenção (tratamento) precoce, e a segunda possuía intervenção (tratamento) precoce e passou a ter a combinação da administração ocupacional com a intervenção precoce.	É recomendado que o acesso à administração ocupacional, em comparação com a intervenção (tratamento) precoce e a atenção primária, seja considerado na administração de distúrbios relacionados ao trabalho.



## ANEXO

## SÍNTESE DOS TRABALHOS PESQUISADOS

Conclusão

Autor/ano/país	Tipo de estudo	Tipo de Intervenção realizada	Conclusão
Lemstra & Olszyski <sup>32</sup> Canadá	Coorte prospectivo e retrospectivo	Um estudo retrospectivo comparando incidência de distúrbios, duração e custos entre duas empresas semelhantes, uma com acesso à atenção primária e outra com intervenção precoce.	É recomendado que o acesso à administração ocupacional, em comparação com intervenção (tratamento) precoce e atenção primária, seja considerado na administração de distúrbios relacionados ao trabalho.
Haahr & Andersen <sup>33</sup> Dinamarca	Coorte	Informação da doença, encorajamento para atividade física, orientação para auto-exercício.	83% tiveram melhora das suas condições gerais, mas não viram vantagens no tratamento. Prognóstico ruim foi relatado em trabalhadores manuais com intensidade de dor alta.
Barthel et al. <sup>34</sup> Estados Unidos	Estudo coorte retrospectivo	Administração médica com intervenções farmacológicas, terapia ocupacional com simulação do ambiente de trabalho e avaliação do mesmo, tratamento psicológico com administração da dor e treinamento com <i>biofeedback</i> .	Pacientes que não tiveram resposta nos tratamentos convencionais em um tempo razoável puderam ter benefício com o tratamento multidisciplinar. A maioria deles melhorou, mas não estão completamente recuperados.
Bittar et al. <sup>35</sup> Brasil	Estudo de caso	Readequação ergonômica e exercício físico. No período de intervenção foram realizados três procedimentos: informação e conscientização, sessões de ginástica laboral e readequação ergonômica do posto e ambiente de trabalho.	Redução do estresse ocupacional, diminuição da dor lombar e alterações fundamentais na ergonomia do ambiente de trabalho.
Novak <sup>36</sup> Estados Unidos	Estudo de séries de casos	Proposta educativa, correção postural e fisioterapia específica.	Uma intervenção adicional à fisioterapia, modificações no comportamento em casa e no trabalho são necessários para o sucesso do tratamento.
Cândido et al. <sup>37</sup> Brasil	Estudo de caso	Fisioterapia e cirurgia.	Apesar de não ter dor, a paciente optou pela cirurgia por questão estética.
Martins et al. <sup>38</sup> Brasil	Estudo de caso	Fisioterapia e cirurgia.	A fisioterapia não teve resultados, o que levou à cirurgia, porém com recidiva e nova cirurgia.
Bruin et al. <sup>39</sup> Suíça	Estudo de séries de casos	Fisioterapia e iontoforese.	O tratamento de fisioterapia combinado com a iontoforese foi melhor para o alívio de dor do que apenas a fisioterapia. Sugere que a fisioterapia deve ser combinada com terapias adicionais.
Siqueira & Queiroz <sup>8</sup> Brasil	Estudo de caso	Abordagem grupal na atenção à saúde do trabalhador. Foram selecionados pacientes com LER/DORT e divididos em grupos chamados de Grupo de Atenção Integral (terapêutico e de retorno ao trabalho) e Grupo de Reflexão.	Eficiência na diminuição de sintomas, na discussão e minimização de sofrimento psíquico, no entendimento das questões legais, da multicausalidade das LER/DORT e dos fatores de risco ou carga de trabalho presentes nos processos de trabalho causadores de agravos à saúde.
Mendes & Casarotto <sup>40</sup> Brasil	Estudo de caso	Fisioterapia (TENS, massoterapia, cinesioterapia).	Diminuição do quadro doloroso e funcionalidade, porém ocorreram instabilidades no quadro clínico que estavam relacionadas aos fatores organizacionais do trabalho. Estas não foram resolvidas.
Mani & Gerr <sup>41</sup> Estados Unidos	Estudo de caso	Pacientes com DORT devem ter informação sobre a doença, realizar exames e obter informações sobre as exposições ergonômicas adversas dentro e fora do trabalho.	O tratamento só tem sucesso quando a exposição a fatores de risco é reduzida ou eliminada.



## Radiação ultravioleta e carcinogênese

### *Ultraviolet radiation and carcinogenesis*

Flávia Celina SGARBI<sup>1</sup>  
Elaine Dias do CARMO<sup>1</sup>  
Luiz Eduardo Blumer ROSA<sup>1</sup>

#### RESUMO

A radiação solar é inegavelmente o principal fator de risco para o aparecimento de câncer de pele, e os indivíduos de pele branca são mais predispostos ao desenvolvimento destas neoplasias. Exposição solar persistente é o fator ambiental que mais contribui para a ocorrência de alterações clínicas e histológicas na epiderme. A pele, quando exposta cronicamente à irradiação solar, sofre transformações que levam ao surgimento de rugas, aspereza, ressecamento, teleangectasias, pigmentação irregular e uma variedade de lesões que podem ser benignas, pré-malignas ou malignas. O processo da carcinogênese é composto por múltiplos fatores. O objetivo deste trabalho foi revisar estes fatores e reforçar a importância da prevenção do câncer de pele com o uso de bloqueadores solares e a não exposição prolongada aos raios ultravioleta.

**Termos de indexação:** Carcinógenos ambientais. Neoplasias cutâneas. Radiação solar.

#### ABSTRACT

The basic causative factor of skin cancer is sunlight and fair-skinned people are more prone to develop this neoplasm. Repeated solar exposure is the major environmental

<sup>1</sup> Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Departamento de Biociências e Diagnóstico Bucal. Av. Eng. Francisco José Longo, 777, Jd. São Dimas, 12245-000, São José dos Campos, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: F.C. SGARBI. E-mail: <blumer@fosjc.unesp.br>.

*insult that contributes to clinical and histological epidermal changes. Chronic exposure to sunlight results in skin damages with the onset of wrinkles, harshness, dryness, telangiectases, irregular pigmentation and a variety of lesions that can be benign, precancerous or malignant. The carcinogenic process consists of multiple factors. The purpose of this paper was to review these factors and reinforce the importance of preventing skin cancer by using sunscreens and avoiding prolonged exposure to ultraviolet light.*

**Indexing terms:** Carcinogens, environmental. Skin neoplasms. Solar radiation.

## INTRODUÇÃO

Os carcinomas de pele são os tipos de câncer mais comuns em populações brancas em todo o mundo<sup>1</sup> e sua incidência aumenta rapidamente a cada ano devido à excessiva exposição à radiação ultravioleta (UV) solar<sup>2-3</sup>.

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCa), órgão vinculado ao Ministério da Saúde, a neoplasia maligna mais freqüente na população brasileira é o carcinoma cutâneo, correspondendo a cerca de 25% de todas as lesões malignas registradas no País<sup>4</sup>.

Uma função importante da epiderme é promover uma barreira protetora contra as agressões do ambiente, incluindo a radiação UV<sup>5</sup>.

A ação dos raios UV sobre a pele é um processo complexo que está associado com reações químicas e morfológicas. As alterações na epiderme envolvem espessamento da camada espinhosa e retificação da junção dermo-epidérmica. Os queratinócitos começam a demonstrar resistência à apoptose e podem sobreviver por um tempo maior, possibilitando dessa maneira o acúmulo de alterações no DNA e alterações em proteínas, o que facilita o processo da carcinogênese<sup>6</sup>.

A radiação UV, particularmente a UV-B, é um potente carcinógeno, que provoca dano ao ácido desoxirribonucléico (DNA) diretamente ou por meio da formação de radicais livres. Embora reações do tecido como a apoptose e o processo inflamatório protejam a epiderme contra a propagação de células potencialmente cancerígenas, após altas doses de irradiação UV esses eventos agudos podem prejudicar

a arquitetura e a integridade tecidual, levando a uma resposta inflamatória intensa que culmina na ulceração da epiderme e, conseqüentemente, perda da barreira de proteção<sup>5</sup>.

Todos os indivíduos expostos aos raios solares devem se proteger das queimaduras, particularmente as crianças e aquelas pessoas que se queimam facilmente. As precauções incluem: exposição solar somente por curtos períodos e gradualmente, para promover a pigmentação da pele, que age como uma barreira protetora contra a radiação UV; sempre que possível, a pele deve ser protegida da exposição direta por roupas e lugares sombreados, além do uso obrigatório de loções sobre a pele contendo substâncias que bloqueiam a passagem da radiação UV. É importante lembrar que os lábios também são sensíveis à radiação, devendo ser protegidos com protetor solar específico para a área<sup>7</sup>.

O rápido crescimento da incidência do carcinoma de pele está relacionado à combinação dos seguintes fatores: ação da luz UV solar agravada pela depleção da camada de ozônio, aumento da longevidade e mudanças no estilo de vida do homem moderno<sup>1,3,7</sup>. Os fatores fenotípicos (tipo de pele, cor dos olhos e cabelo, tendência a bronzeamento, queimaduras e sardas), a história pessoal e/ou familiar de câncer de pele e a diminuição da capacidade de reparo do DNA também são fatores de risco para o desenvolvimento da neoplasia<sup>8-9</sup>.

## Câncer de pele

O câncer de pele é classificado em dois grandes grupos: os melanomas e os não-melanomas.

Os não-melanomas incluem o carcinoma de células escamosas e o carcinoma basocelular.

O melanoma é uma neoplasia maligna originada a partir dos melanócitos da pele<sup>10</sup> ou de uma lesão melanocítica benigna pré-existente<sup>11</sup>. O dano agudo causado pela radiação UV solar tem uma importância etiológica muito maior que a exposição crônica<sup>11</sup>. A incidência e a mortalidade por melanoma cutâneo vêm aumentando em todo o mundo<sup>12</sup>. É uma lesão que deve ser diagnosticada precocemente devido à elevada letalidade, cujo prognóstico é considerado bom quando detectado nos estágios iniciais da lesão<sup>4</sup>.

A incidência de carcinoma é cerca de vinte vezes maior do que a de melanoma, e essa proporção aumenta em países localizados próximos à linha do equador, já que esta população está mais exposta aos efeitos da ação da luz UV solar<sup>1</sup>. A região cervico-facial é a mais acometida pelos cânceres cutâneos, com aproximadamente 20% de melanomas e 80% de carcinomas não-melanomas<sup>13</sup>, principalmente nas áreas funcionais da face como lábios, pálpebras e asa do nariz<sup>14</sup>. O dorso das mãos também é uma região freqüentemente acometida, já que é exposto aos raios solares, principalmente em pessoas que trabalham ao ar livre<sup>7</sup>.

O carcinoma de células escamosas pode causar uma destruição local extensa, com potencial para recidivas locais, porém com pouco risco de metástase<sup>15</sup>. Quando ocorre está relacionado aos casos recidivantes<sup>16</sup> ou com pacientes imunossuprimidos e irradiados<sup>15</sup>. Contudo, realizado o diagnóstico precoce de pequenas lesões, seguido pelo tratamento imediato, a morbidade da doença diminui e o prognóstico torna-se extremamente favorável<sup>17</sup>.

Cerca de 80% dos casos de carcinoma basocelular ocorrem na região da cabeça e do pescoço<sup>9,18</sup>. É uma lesão localmente invasiva e de expansão lenta, que se origina a partir das células basais da pele e seus apêndices. Ocorre principalmente em pacientes do sexo masculino, idosos e leucodermas<sup>11,18</sup>.

## Radiação ultravioleta

A radiação solar consiste em luz de diferentes comprimentos de onda. Quanto menor o comprimento de onda, maior a energia da radiação. Os raios UV estão na faixa de 200nm a 400nm. A radiação UV estimula reações fotoquímicas que têm efeitos importantes sobre a pele humana, dependendo do comprimento de onda e da quantidade de energia<sup>7</sup>. O espectro eletromagnético solar pode ser subdividido em três regiões: UV-A 320-400nm, UV-B 290-320nm e UV-C 200-290nm<sup>2</sup>.

A radiação UV-A, que corresponde a mais de 90% da radiação solar<sup>2</sup>, tem o maior comprimento de onda e uma baixa quantidade de energia UV, e provoca pigmentação próxima à superfície da pele, tendo como principais efeitos o ressecamento e o envelhecimento precoce. A radiação UV-B tem um comprimento de onda menor e uma quantidade de energia maior que a radiação UV-A, causando pigmentação profunda, ressecamento, envelhecimento precoce e câncer de pele. Seus efeitos são mais marcantes do que os da radiação UV-A. A radiação UV-C tem maior potencial de dano à pele, porém não atravessa a camada de ozônio<sup>7</sup>.

Quando a luz UV alcança as células da pele, os diferentes comprimentos de onda começam a exercer seus efeitos: a luz UV-A (UVA-1 e UVA-2) atua principalmente gerando radicais livres que irão posteriormente ser responsáveis pela peroxidação lipídica. Se houver deficiência de vitamina E intracelular, o radical livre irá se combinar com a molécula lipídica e liberar um átomo de oxigênio, iniciando uma peroxidação do lipídeo poliinsaturado que produz moléculas não ativas de peróxido. Estas moléculas de peróxido podem causar dano celular considerável<sup>19</sup>. Já a radiação UV-B, embora possa também gerar radicais livres, tem como principal mecanismo de ação a interação direta com o DNA, causando a sua destruição<sup>20</sup>.

## Carcinogênese

O mecanismo envolvido no desenvolvimento de carcinoma pela radiação UV é multifacetado<sup>21</sup>. A

radiação solar pode provocar danos irreversíveis aos melanócitos e queratinócitos muito antes do aparecimento da degeneração do tecido conjuntivo e do câncer de pele<sup>2</sup>. O aumento na produção de melanina e espessamento da camada córnea protege a pele, reduzindo a penetração dos raios UV<sup>7</sup>.

Mutações do DNA mitocondrial induzidas pelos raios UVA provocam uma diminuição na habilidade dessas mitocôndrias em produzir adenosina trifosfato (ATP), levando a um menor fornecimento de energia para a célula<sup>20</sup>. Acredita-se que as alterações oxidativas no DNA e os efeitos imunossupressores da radiação UV-A contribuam para o desenvolvimento do câncer de pele<sup>22</sup>, e que a exposição crônica aos raios solares UV-B, em baixas doses, pode resultar em uma predisposição significativa para o desenvolvimento da carcinogênese<sup>23</sup>.

A mutação é o principal agente da carcinogênese. Alguns padrões seqüenciais do DNA são mais susceptíveis a sofrerem danos pela radiação UV, como é o caso das bases pirimídicas citosina e timina. Em câncer de pele, a citosina (C) é habitualmente substituída pela timina (T), mas essa mutação só ocorre quando C está próxima de T ou outra C. Algumas vezes, duas citosinas adjacentes (CC) são substituídas por duas timinas (TT). Essa formação de dímeros de timina ocorre quase exclusivamente como resultado da exposição aos raios UV e só é considerada mutação se as bases substituídas na célula-mãe encontram-se também substituídas nas células-filhas<sup>24</sup>.

Os raios UV provocam o rompimento da dupla hélice do DNA, bloqueando a replicação e a transcrição, causando mutações e desenvolvimento de câncer. Esse tipo de dano provavelmente ocorre o tempo todo. A proliferação das células que sofreram dano em seu DNA pode seguir alguns caminhos: ou o dano é reparado e a célula assume a sua função normal, ou a divisão celular prossegue com o modelo de DNA alterado, ou a célula sofre apoptose e é eliminada do tecido<sup>23</sup>.

Os mecanismos de reparo ocorrem devido à ação de enzimas chamadas de endonucleases, que

excisionam as distorções ocorridas na dupla hélice do DNA, promovendo o reparo do defeito por meio das enzimas polimerases e ligases<sup>7</sup>. O xeroderma pigmentoso é uma condição hereditária rara causada por um defeito nos mecanismos de reparo de excisão e/ou no reparo de pós-replicação do DNA, resultando na inabilidade das células epiteliais em reparar os danos induzidos pela luz UV solar, levando ao desenvolvimento precoce do câncer de pele<sup>11</sup>. A identificação de mutações específicas nos oncogenes e genes supressores de tumor em câncer de pele proporciona evidências da importância da radiação UV na carcinogênese na pele<sup>2</sup>.

Defeito no gene p53 é a forma mais comum de alteração genética em neoplasias humanas<sup>25</sup>. O gene supressor de tumor TP53 codifica a proteína p53, que funciona como fator de transcrição. Esta proteína regula alguns genes que, eventualmente, podem levar a duas conseqüências: regulação do ciclo celular e apoptose<sup>26</sup>.

A indução da proteína p53 pode ser vista logo nos primeiros trinta minutos de exposição aos raios UV<sup>27</sup>. Se ocorrer mutação no gene supressor de tumor TP53, a célula que apresenta dano pelos raios solares não sofre apoptose e adquire uma vantagem proliferativa sobre as células normais, podendo desenvolver queratose actínica. Persistindo a agressão solar, ocorre a formação do carcinoma de células escamosas por causa da instabilidade genética adquirida. Nesse caso, não há reversibilidade da lesão<sup>24</sup>.

O controle do ciclo celular é feito principalmente por duas classes de proteínas: as quinases dependentes de ciclina (cdk) e as ciclinas, que se ligam às cdk e controlam a taxa de fosforilação das proteínas responsáveis por inúmeros fenômenos que ocorrem na divisão celular. As ciclinas são de dois tipos: ciclinas G<sub>1</sub> e ciclinas M. Esta última se liga à cdk formando um complexo chamado fator promotor da mitose (MPF). Quando aumenta a quantidade de MPF, a célula entra em mitose<sup>25</sup>.

Exposições agudas à radiação UV podem levar a um dano tecidual devido a apoptose exacerbada, inflamação e necrose<sup>28</sup>. A proteína

quinase ativadora de mitose p38 é estimulada pela radiação UV. Hildesheim et al.<sup>29</sup> estudaram o efeito de um inibidor da proteína p38 (chamado por eles de SB202190) administrado após aplicação aguda de radiação UV-B em ratos. Concluíram que a inibição da ativação da p38 protege significativamente os queratócitos epidérmicos das respostas agudas provocadas pela queimadura solar, que leva à inflamação e hiperproliferação celular.

A proteína p38 tem também um papel importante na ativação da proteína p53. A mediação da apoptose e do processo inflamatório pela proteína p53 é crucial na proteção da integridade da epiderme contra os efeitos cancerígenos da radiação UV<sup>28</sup>. Os efeitos da inibição da proteína p38 em longo prazo devem ser considerados, pois comprometem a habilidade do organismo em monitorar a integridade das células e eliminar aquelas potencialmente cancerígenas<sup>29</sup>.

A indução de imunossupressão parece contribuir para os efeitos carcinogênicos da radiação UV<sup>2,28</sup>, por meio da alteração na capacidade das células de Langherhas irradiadas de apresentarem antígenos aos linfócitos T e pelo aumento na produção de citocinas pelos queratinócitos, que induzem a liberação de fatores imunossupressores e podem levar ao progressivo desenvolvimento de infecções e/ou processos neoplásicos na pele<sup>30</sup>.

## Prevenção

A alta prevalência do câncer de pele e o fato de ele ser passível de prevenção com atitudes simples aumenta a necessidade de realizações de campanhas de prevenção, aos moldes do que é feito para o câncer de mama e contra o tabagismo.

Uma conduta bem estabelecida na prevenção dos danos causados pela radiação solar sobre a pele consiste na aplicação de filtros solares. As novas fórmulas promovem proteção contra a radiação UV-A e UV-B. A eficácia dessas substâncias em prevenir o desenvolvimento de câncer de pele e o envelhecimento precoce foi comprovada por vários estudos encontrados na literatura<sup>20</sup>.

Contudo, deve-se ter cuidado com o “efeito paradoxal”, ou seja, os usuários de filtro solar com fator de proteção mais alto podem apresentar queimaduras mais graves por sentirem-se mais seguros<sup>31</sup>. É importante lembrar que o filtro solar protege a pele dos raios solares, no entanto, não apresenta efetividade quando prolongada a exposição à radiação UV, devendo ser constantemente reaplicado<sup>4</sup>.

Determinados tipos de roupa podem servir como filtro solar contra a penetração da radiação UV. Chapéu e guarda-sol ajudam a minimizar o dano à pele, ao lábio e ao couro cabeludo. O uso de óculos de sol também é muito importante<sup>4</sup>. Os raios solares entre 10 e 15 horas devem ser evitados, pois a intensidade dos raios UVA e UVB do sol que atingem a Terra é maior nesse intervalo<sup>30</sup>.

## CONCLUSÃO

A incidência de câncer de pele vem aumentando nas últimas décadas; a radiação UV é a causa principal do desenvolvimento dessa doença; a identificação de mutações específicas em oncogenes e genes supressores de tumor confirmam a ação mutagênica da radiação UV sobre o câncer de pele; a indução de imunossupressão parece contribuir para a progressão da doença; o uso de protetor solar contra os raios UV é o meio mais efetivo para prevenir o câncer de pele.

## REFERÊNCIAS

1. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol Suppl.* 2002; 146(61):1-6.
2. Quinn AG. Ultraviolet radiation and skin carcinogenesis. *Br J Hosp Med.* 1997; 58(6):261-4.
3. Bäckvall H, Wolf O, Hermelin H, Weitzberg E, Pontén F. The density of epidermal p53 clones is higher adjacent to squamous cell carcinoma in comparison with basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2004; 150(2):259-66.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas de incidência e mortalidade de câncer no Brasil [acesso 2006 abr 1]. Disponível em:

- [http://www.inca.gov.br/estimativas/2006/tbregioes\\_consolidado.asp](http://www.inca.gov.br/estimativas/2006/tbregioes_consolidado.asp)
5. Hildesheim J, Awwad RT, Fornace, AJJ. p38 mitogen activated protein kinase inhibitor protects the epidermis against the acute damaging effects of ultraviolet irradiation by blocking apoptosis and inflammatory responses. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004; 122(2):497-502.
  6. Wulf HC, Sandby-Moller J, Kobayasi T, Gniadecki R. Skin aging and natural photoprotection. *Micron.* 2004; 35(3):185-91.
  7. Thornhil MH. The sun, the ozone layer and the skin: the role of ultraviolet light in lip and skin cancer. *Dental Update.* 1993; 20(6):236-40.
  8. Nora AB, Panarotto D, Lovatto L, Boniatti MM. Frequência de aconselhamento para prevenção de câncer da pele entre as diversas especialidades médicas em Caxias do Sul. *An Bras Dermatol.* 2004; 79(1):45-51.
  9. Rawashdeh MA, Matalka I. Basal cell carcinoma of the maxillofacial region: site distribution and incidence rates in Arab/Jordanians, 1991 to 2000. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62(2):145-49.
  10. Carvalho CA, Cunha ME, Giugliani R, Bakos L, Ashton-Prolla P. Melanoma hereditário: prevalência de fatores de risco em um grupo de pacientes no Sul do Brasil. *An Bras Dermatol.* 2004; 79(1):53-60.
  11. Neville BW, Damm DD, Allen CM. Doenças dermatológicas. In: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE, editores. *Patologia oral e maxilofacial.* Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1998. p.528-78.
  12. Fernandes NC, Cuzzi T, Calmon R, Silva CSC, Maceira JP. Melanoma cutâneo: estudo prospectivo de 65 casos. *An Bras Dermatol.* 2005; 80(1):25-34.
  13. Katalinic A, Kunze U, Schäfer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumor stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol.* 2003; 149(6):1200-6.
  14. Rhee JS, Loberiza FR, Matthews BA, Neuburg M, Smith TL, Burzynski M. Quality of life assessment in nonmelanoma cervicofacial skin cancer. *Laryngoscope.* 2003; 113(2):215-20.
  15. Rinker MH, Fenske NA, Scalf LA, Glass LF. Histologic variants of squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Control.* 2001; 8(4):354-63.
  16. Lohmann CM, Solomon AR. Clinicopathologic variants of cutaneous squamous cell carcinoma. *Adv Anat Pathol.* 2001; 8(1):27-36.
  17. Graells J. The risk and risk factors of a second non-melanoma skin cancer: a study in a Mediterranean population. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18(2):142-7.
  18. Vries E, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruij FR, Coebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol.* 2005; 152(3):481-8.
  19. Salgado JM. Nutrição na terceira idade. In: Brunetti R, Montenegro LF, editores. *Odontogeriatrics-noções de interesse clínico.* São Paulo: Artes Médicas; 2002. p.61-70.
  20. Benenburg M, Plettenberg H, Krutmann J. Photoaging of human skin. *Photodermathol Photoimmunol Photomed.* 2000; 16(6):239-44.
  21. Rudolph R, Zelac D. Squamous cell carcinoma of the skin. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 114(6):82-94.
  22. Berking C, Takemoto R, Binder RL, Hartman SM, Ruitter DJ, Gallagher PM, et al. Photocarcinogenesis in human adult skin grafts. *Carcinogenesis.* 2002; 23(1):181-7.
  23. Mitchell DL, Greinert R, Gruijl FR, Guikers KHL, Breitbart EW, Byrom M. et al. Effects of chronic low-dose ultraviolet B radiation on DNA damage and repair in mouse skin. *Cancer Res.* 1999; 59(15):2875-84.
  24. Wikonkal NM, Brash DE. Ultraviolet radiation induced signature mutations in photocarcinogenesis. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1999; 4(1):6-10.
  25. Brasileiro Filho G, Guimarães RC, Bogliolo L. Distúrbios do crescimento e da diferenciação celular. In: Brasileiro Filho G, editor. *Patologia geral.* Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1998. p.148-92.
  26. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature.* 1992; 358(6381):15-6.
  27. Maltzman W, Czyzyk L. UV irradiation stimulates levels of p53 cellular tumor antigen in nontransformed mouse cells. *Mol Cell Biol.* 1984; 4(9):1689-94.
  28. Clydesdale GJ, Dandie GW, Muller HK. Ultraviolet light induced injury: immunological and inflammatory effects. *Immunol Cell Biol.* 2001; 79(6):547-68.
  29. Hildesheim J, Bulavin DV, Anver MR, Alvord WG, Hollander C, Vardanian L, et al. Gadd45a protects against UV irradiation-induced skin tumors, and promotes apoptosis and stress signaling via MAPK and p53. *Cancer Res.* 2002; 62(24):7305-15.
  30. Juchem PP, Hochberg J, Winogron A, Ardenghy M, English R. Riscos à saúde da radiação ultravioleta. *Rev Bras Cir Plast [periódico online];* 1998 [acesso 2005 abr 14]; 13(2). Disponível em: [http://cirurgioplastica.org.br/revista/indice/vol13\\_n2/ultravioleta](http://cirurgioplastica.org.br/revista/indice/vol13_n2/ultravioleta)
  31. Souza SRP, Fischer FM, Souza JMP. Bronzeamento e risco de melanoma cutâneo: revisão da literatura. *Rev Saúde Pública.* 2004; 38(4):588-98.

Recebido em: 24/11/2006

Versão final reapresentada em: 13/9/2007

Aprovado em: 10/10/2007



## Osteorradionecrose em mandíbula

### *Mandibular osteoradionecrosis*

Ana Cláudia Lustosa PEREIRA<sup>1</sup>  
Paulo Eduardo KREISNER<sup>1</sup>  
Fernanda Galvão DEWIETTE<sup>2</sup>  
Eduardo da Silva PAULISCH<sup>2</sup>  
Marília Gerhardt de OLIVEIRA<sup>1</sup>

### RESUMO

A mandíbula está entre os ossos mais freqüentemente afetados pela radiação. A mais severa seqüela pós-irradiação da mandíbula é a osteorradionecrose. Após tratamento de radioterapia em casos de câncer da cabeça e do pescoço, ela varia de pequenas exposições ósseas assintomáticas (que podem permanecer estáveis de meses a anos ou cicatrizar com tratamento conservador) até necrose severa, que requer intervenção cirúrgica e reconstrução. Está claro que as causas e a patogenia da osteorradionecrose são muito mais complexas do que se acreditava. Para o correto tratamento odontológico de pacientes irradiados, deve-se prevenir esta patologia.

**Termos de indexação:** Mandíbula. Osteorradionecrose. Radioterapia.

### ABSTRACT

*The mandible is among the bones most frequently affected by irradiation. The most severe post-radiation injury of the mandible is osteoradionecrosis. Osteoradionecrosis*

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial. Av. Ipiranga, 6681, Prédio 6, Sala 209, Partenon, 90619-900, Porto Alegre, RS, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: A.C.L. PEREIRA. E-mail: <anaclaudialustosa@hotmail.com>.

<sup>2</sup> Cirurgiões-Dentistas. Porto Alegre, RS, Brasil.

*after radiotherapy for head and neck cancer varies from small, asymptomatic bone exposures that may remain stable for months to years or heal with conservative treatment, to severe necroses necessitating surgical intervention and reconstruction. It is clear that the cause and pathogenesis of osteoradionecrosis are far more complex than originally believed. In order to provide proper dental treatment to irradiated patients, this disease needs to be prevented.*

**Indexing terms:** Mandible. Osteoradionecrosis. Radiotherapy.

## INTRODUÇÃO

As mudanças tardias no osso maduro relacionadas à radiação incluem atrofia, osteoradionecrose (ORN), fraturas patológicas e seqüelas induzidas pela radiação. A mandíbula é um dos ossos mais freqüentemente afetados, já que a maioria dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço recebe terapia com altas doses de irradiação.

A ORN de mandíbula é uma complicação tardia séria. Ela pode ocorrer como uma complicação de radiação interna ou externa e como resultado de uma terapia de radiação primária ou adicional.

A exata definição de osteoradionecrose é um tópico de debate na literatura, mas, em geral, é uma condição em que o osso irradiado torna-se desvitalizado e exposto através da pele ou mucosa suprajacente, persistindo sem cicatrização por três meses.

Ewing<sup>1</sup> foi um dos primeiros a usar o termo "osteíte de radiação" para descrever alterações ósseas após irradiação. Alguns autores mostram que o termo osteoradionecrose é freqüentemente usado de forma errada para todas as lesões ósseas pós-irradiação. O diagnóstico de ORN implica evidência radiográfica de necrose óssea após irradiação, que não está relacionada à recorrência de tumor.

Este trabalho fez uma revisão de literatura da doença osteoradionecrose, que afeta pacientes que receberam irradiação na região da cabeça e do pescoço.

## Diagnóstico

Um dos fatores que mais complicam o estudo da ORN é a dificuldade em se fornecer uma definição

consistente. Depois da primeira definição de Ewing<sup>1</sup>, os termos osteíte de radiação, osteoradionecrose, necrose de radiação e necrose óssea avascular foram utilizados para nomear esta condição<sup>2</sup>.

Clinicamente, a ORN apresenta-se como osso exposto e não cicatrizado por pelo menos três meses em uma área previamente irradiada. Os sinais e os sintomas mais comuns incluem dor, drenagem e fistulização para mucosa ou pele<sup>2</sup>.

Historicamente, a ORN afeta o osso mandibular em uma variação de 2% a 22%<sup>3</sup>. Provavelmente devido à terapia de radiação de megavoltagem e à melhora na higiene bucal preventiva, houve uma diminuição da taxa para cerca de 5%<sup>4</sup>.

Studer et al.<sup>5</sup> compararam a incidência de ORN que necessitava de ressecção mandibular, de 1980 a 1990, com a incidência entre 1990 e 1998. Encontraram que, antes de 1990, a incidência de ORN foi de aproximadamente 15%; após 1990, a incidência de ORN reduziu para 5%.

Vários fatores clínicos e físicos estão associados ao risco de ORN; eles incluem variáveis relacionadas ao tratamento, ao paciente e ao tumor. As variáveis relacionadas ao tratamento incluem total de radiação, dose efetiva biologicamente, dose de braquiterapia, combinação de irradiações interna e externa, extensão do campo irradiado e intervalo de tempo entre as frações; as relacionadas ao paciente são bolsa periodontal profunda, má higiene bucal, abuso de álcool e tabaco, inflamação óssea e extração dentária após radioterapia; as relacionadas ao tumor são o tamanho e o estágio do tumor, associação do tumor ao osso e sítio anatômico do tumor<sup>6</sup>.

A osteoradionecrose é considerada um dano tardio da radiação ao sistema ósseo de Havers e aos

vasos sanguíneos dos ossos, caracterizada por inadequado processo de reparo do tecido ósseo<sup>7</sup>.

Em 1983, Marx<sup>8</sup> descreveu a primeira teoria da fisiopatologia da osteorradionecrose. Ele propôs que a radiação causa uma endoarterite que resulta em hipóxia tecidual, hipocelularidade e hipovascularidade, os quais desorganizam o tecido e promovem feridas crônicas não cicatrizadas.

A radiação reduz o potencial de vascularização dos tecidos. A conseqüente condição hipovascular e hipóxica reduz a atividade celular, a formação de colágeno e a capacidade de cicatrização das feridas<sup>9</sup>.

Histologicamente, a ORN é caracterizada pela destruição de osteócitos e ausência de osteoblastos nas margens ósseas, além de perda da matriz osteóide<sup>10</sup>.

Segundo Jereczek-Fossa & Orecchia<sup>11</sup>, a hipovascularização induzida pela radiação, mais que o dano celular, pode ser a razão para a forte predisposição da mandíbula para a ORN, quando comparada à maxila. De fato, Bras et al.<sup>12</sup> demonstraram que a ORN da mandíbula é uma necrose isquêmica devido à obliteração da artéria alveolar inferior induzida pela radiação, e a revascularização pelos ramos da artéria facial está alterada pela doença vascular e pelo dano periosteal induzidos pela radiação.

Originalmente, os três principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de osteorradionecrose são radiação, trauma e infecção<sup>13</sup>.

Existe, atualmente, alta incidência de uma doença óssea mandibular semelhante à ORN em pacientes sob terapia com bifosfonatos para tratamento de lesões osteolíticas metastáticas ou hipercalcemia associada ao câncer<sup>14</sup>. Segundo Ruggiero et al.<sup>14</sup>, os bifosfonatos se ligam aos osteoclastos do osso mineral e os rompem, causando reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos rompidos. Eles acreditam que a inibição dos osteoclastos pelos bifosfonatos resulta em comprometimento da vascularização óssea. Além

disso, os bifosfonatos impedem a remodelação óssea e permitem o acúmulo de microdanos, diminuindo a resistência mecânica óssea.

O diagnóstico da ORN é baseado no exame clínico do osso cronicamente exposto. Os exames imaginológicos revelam densidade óssea diminuída e fraturas ocasionais. A tomografia computadorizada mostra alterações ósseas com áreas líticas focais, corticais interrompidas e perda do trabeculado esponjoso do lado sintomático, freqüentemente acompanhada de espessamento do tecido mole<sup>15</sup>.

A cintilografia óssea permite a avaliação da extensão e a localização da lesão. Ela mostra alta sensibilidade (até 100%), mas baixa especificidade (cerca de 60%) para o diagnóstico da osteorradionecrose<sup>16</sup>.

## Tratamento

Historicamente, o tratamento da ORN baseia-se em uma combinação de medidas conservadoras (antibióticos, debridamento e irrigação) e ressecção cirúrgica (seqüestrectomia, mandibulectomia marginal, mandibulectomia segmentada, com ou sem reconstrução)<sup>2</sup>.

Antibióticos podem ser administrados na ocorrência de osteorradionecrose, sendo este procedimento efetivo nos pacientes com menor comprometimento sistêmico. Se as dores ou as exacerbações forem freqüentes, deve-se considerar o tratamento cirúrgico combinado com antibióticos potentes e terapia com oxigenação hiperbárica, que podem ser eficazes na cicatrização<sup>17</sup>.

Todo osso sem vascularização deve sofrer ressecção e o suprimento sanguíneo deve ser otimizado. Normalmente, o intervalo de tempo entre o término da radioterapia e o início da ORN ajuda a prever a agressividade do manejo cirúrgico, mas a quantidade de osso a ser ressecionado é uma decisão estritamente clínica e baseada na presença de sangramento no osso remanescente<sup>18</sup>.

Uma medida conservadora adicional que tem sido utilizada desde a década de 60 do século passado é o oxigênio hiperbárico (HBO)<sup>2</sup>.

Partindo da teoria de Marx<sup>8</sup>, que afirma que a osteorradionecrose é o resultado da hipóxia, hipocelularidade e hipovascularidade, o oxigênio hiperbárico parece ser uma opção atrativa. Ele aumenta o suprimento de oxigênio no tecido hipóxico, estimulando a proliferação fibroblástica e angiogênese<sup>11</sup>.

O HBO estimula a formação de colágeno e pode ser bactericida ou bacteriostático para muitas espécies. O uso de HBO é preconizado para o tratamento pré e pós-operatório em pacientes de alto risco submetidos a extrações dentárias ou outras intervenções cirúrgicas. Em pequenas lesões, tem sido usado com o intuito de evitar a ressecção cirúrgica da mandíbula<sup>19</sup>.

Bui et al.<sup>20</sup> encontraram não só uma alta taxa de resposta da ORN ao HBO (81%), mas também uma alta taxa de melhora nos sintomas.

Em um estudo feito por Marx et al.<sup>21</sup> comparando a utilização de HBO com o uso de penicilina isolada para prevenção da ORN após extração dentária, verificou-se que no grupo com utilização de HBO houve uma incidência de 5,4% de ORN, contra 29,9% no grupo com utilização de penicilina.

Posteriormente, alguns estudos demonstraram menos de 5% de incidência de ORN após extração dentária pós-irradiação sem o uso de HBO<sup>22,23</sup>.

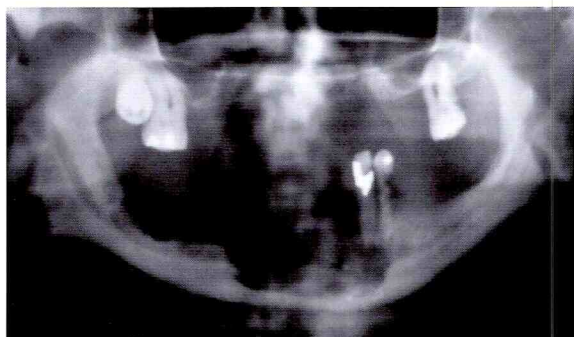
Alguns autores acreditam não estar tão claro que o HBO é eficaz no tratamento da ORN. Em estudos de extrações pós-irradiação sem uso de HBO, desde 1986, houve uma incidência de somente 3,1 a 3,5% de ORN, bem menor do que os 30% de pacientes sem o uso de HBO ou mesmo os 5% com a utilização de terapia por HBO dos estudos de Marx<sup>8,24</sup>.

A terapia por HBO é um processo demorado e caro. O protocolo mais usado requer 30 horas de tratamento pré-operatório em 20 sessões de 90 minutos em uma câmara hiperbárica, seguido de 15 horas de tratamento pós-operatório em 10 sessões de 90 minutos. O custo de cada sessão de 90 minutos está entre 300 e 400 dólares<sup>25</sup>.

O risco de ORN pode ser reduzido por avaliação prévia intrabucal e tratamento dentário e gengival com tempo para cicatrização adequado antes do início da radioterapia. Atenção particular deve ser dada para os cuidados bucais antes e após a irradiação. Existe uma relação estreita entre a presença de dentes na área irradiada e o desenvolvimento de ORN<sup>11</sup>.

Vale ressaltar também que uma porcentagem de pacientes pode desenvolver radionecrose da mandíbula espontaneamente, mesmo na ausência de elementos dentários.

A prevenção da ORN deve incluir fatores relacionados ao paciente e ao tratamento (Figura 1). A otimização da dose de distribuição com o volume irradiado, por meio do uso de compensadores de tecido e filtros, pode diminuir a dose absorvida pela mandíbula<sup>11</sup>.



**Figura 1.** Radiografia panorâmica demonstrando imagem de ORN na mandíbula.

## DISCUSSÃO

A ORN é uma das complicações que ocorre em decorrência da irradiação utilizada no tratamento de neoplasias malignas na região da cabeça e pescoço<sup>8,26</sup> e sua prevenção deve ser o maior objetivo dos cirurgiões-dentistas que tratam esses pacientes<sup>27</sup>. É fundamental uma avaliação dentária antes da radiação para prevenir a ORN. Esta avaliação deve identificar os principais fatores que podem aumentar

o risco para ORN e, assim, tomar medidas para controlá-los ou eliminá-los antes que a radioterapia comece<sup>28-31</sup>.

As lesões ósseas pós-irradiação podem ser tratadas com modalidades terapêuticas conservadoras e cirúrgicas. As terapias compreendem múltiplas e diárias irrigações com soluções salinas, incluindo antibióticos durante os episódios de infecção aguda, aplicação tópica de antissépticos, seqüestrectomia com remoção de fragmentos ósseos expostos, assim como o uso de HBO<sup>2,11,32</sup>.

Debridamento conservador pode ser necessário para remover espículas de osso desvitalizado. Pacientes com ORN em progressão podem ser tratados por HBO isolado ou combinado com debridamento. Mandibulectomia segmentada e reconstrução são necessárias em pacientes com ORN severa que não melhoram com tratamento conservador<sup>4</sup>.

Teoricamente, o HBO aumenta os níveis de oxigênio no sangue e melhora a cicatrização óssea<sup>4,33</sup>. Entretanto, a eficácia do HBO é baseada quase exclusivamente em estudos não controlados. As maiores desvantagens do HBO são o tempo prolongado e o alto custo<sup>25,34</sup>.

Com relação à dose de radiação ideal para a irradiação da maioria dos tumores da região da cabeça e do pescoço, esta varia em torno de 50 a 70 Gy<sup>2,25</sup>.

Embora muitos autores digam que o tempo de espera entre as extrações e a irradiação deva ser de 10 a 14 dias, alguns recomendam uma espera de 21 dias<sup>35,36</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A osteorradionecriose da mandíbula é uma complicação difícil da terapia por radiação para os tumores da cabeça e do pescoço. Vários fatores relacionados ao tumor, ao paciente e ao tratamento influenciam o risco do desenvolvimento de osteorradionecriose. Com este conhecimento, todas as medidas preventivas devem ser tomadas para reduzir o risco de ORN: avaliação intrabucal meticulosa,

tratamento dentário e tempo de cicatrização adequados antes do início da radioterapia. A decisão entre o tratamento conservador e a extração de um elemento dentário deve ser feita com base no prognóstico deste elemento e o tempo disponível para tratamento dentário até a irradiação.

Com o intuito de reduzir a incidência de ORN, em especial na região mandibular nos pacientes submetidos a irradiação na região da cabeça e do pescoço, todo cirurgião-dentista deve buscar um bom conhecimento sobre a prevenção da mesma, a fim de que possa deixar o paciente em condições bucais adequadas para a execução da radioterapia. Em caso de necessidade de procedimentos cirúrgicos na cavidade bucal prévios à irradiação (em especial exodontias), deve haver um tempo de cicatrização adequado para posterior radioterapia na região.

## REFERÊNCIAS

1. Ewing J. Radiation osteitis. *Acta Radiol.* 1926; 6:399-412.
2. Teng MS, Futran ND. Osteoradionecrosis of the mandible. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 13(4):217-21.
3. Store G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behavior and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol.* 2000; 25(5):378-84.
4. Mendenhall WM. Mandibular osteoradionecrosis. *J Clin Oncol.* 2004; 22(24):4867-8.
5. Studer G, Glanzmann C, Gratz KW. Osteoradionecrosis of the mandible in patients treated with different fractionations. *Strahlenther Onkol.* 2004; 180(4):233-40.
6. Lozza L, Cerrotta A, Gardani G, De Marie M, Di Russo A, Kenda R, et al. Analysis of risk factors for mandibular bone radionecrosis after exclusive low dose-rate brachytherapy for oral cancer. *Radiother Oncol.* 1997; 44(2):143-7.
7. Makkonen TA, Kiminki A, Makkonen TK, Nordman E. Dental extractions in relation to radiation therapy of 224 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1987; 16(1):56-64.
8. Marx RE. Osteoradionecrosis. A new concept in its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983; 41(5):283-8.
9. Westermarck A, Sindet-Pederson S, Jensen J. Osteoradionecrosis: pathogenesis, treatment and prevention. *Tandlaegebladet.* 1990; 94(16):669-73.

10. Murray C, Herson J, Zimmerman S. Radiation necrosis of the mandible: a 10 year study: Part II: dental factors, onset, duration and management of necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1980; 6(5):549-53.
11. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *Cancer Treat Rev.* 2002; 28(1):65-74.
12. Bras J, Jonge HK, van Merkesteyn JP. Osteoradionecrosis of the mandible: pathogenesis. *Am J Otolaryngol.* 1990; 11(4):244-50.
13. Assael LA. New foundations in understanding osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62(2):125-6.
14. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteoradionecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62(5):527-34.
15. Hermans R, Fosscon E, Ioannides C, van den Bogaert W, Ghekiere J, Baert AL. CT findings in osteoradionecrosis of the mandible. *Skeletal Radiol.* 1996; 25(1):31-6.
16. Bachmann G, Rössler R, Klett R, Rau WS, Bauer R. The role of magnetic resonance imaging and scintigraphy in the diagnosis of pathologic changes of the mandible after radiation therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1996; 25(3):189-95.
17. Kreisner PE, Oliveira MG, Weissmann R. Osteoradionecrose: revista da literatura. *Rev Fac Odontol Passo Fundo.* 2005; 10(2):93-6.
18. Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K, et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck.* 2003; 25(3):181-6.
19. Chavez JÁ, Adkinson CD. Adjunctive hyperbaric oxygen in irradiated patients requiring dental extractions: outcomes and complications. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001; 59(5):518-22.
20. Bui OC, et al. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects. *Int J Radiat Oncol Bio Phys.* 2004; 60:871-8.
21. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc.* 1985; 111(1):49-54.
22. Clayman L. Clinical controversies in oral and maxillofacial surgery: part two. Management of dental extractions in irradiated jaws: a protocol without hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 55:275-81.
23. Sulaiman F, Huryn JM, Zlotolow IM. Dental extractions in the irradiated head and neck patient: a retrospective analysis of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center protocols, criteria, and end results. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(10):1123-31.
24. Németh Z, Sonogyi A, Takácsi-Nagy Z, Barabás J, Németh G, Szabóg. Possibilities of preventing osteoradionecrosis during complex therapy of tumors of the oral cavity. *Pathol Oncol Res.* 2000; 6(1):53-8.
25. Wahl MJ. Osteoradionecrosis prevention myths. *Int J Radiation Oncology Phys.* 2006; 64(3):661-9.
26. Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg.* 1987; 45(2):104-11.
27. Vudiniabola S, Pirone C, Williamson J, Goss AN. Hyperbaric oxygen in the prevention of osteoradionecrosis of the jaws. *Aust Dent J.* 1999; 44(4):243-7.
28. Stevenson-Moore P. Oral complications of cancer therapies essential aspects of a pretreatment oral examination. *N C I Monogr.* 1990; (9):33-6.
29. Jansma J, Vissink A, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Panders AK, Vermey A, et al. Protocol for the prevention and treatment of oral complications of head and neck radiotherapy. *Cancer.* 1992; 70(8):2171-80.
30. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Boustholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 58(10):1088-93.
31. Schiodt M, Hermund NU. Management of oral disease prior to radiation therapy. *Support Care Center.* 2002; 10(1):40-3.
32. Peleg M, Lopez EA. The treatment of osteoradionecrosis of the mandible: the case for hyperbaric oxygen and bone graft reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64(6):956-60.
33. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FK, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003; 14(3):213-25.
34. Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Gíhanno P, Gajdos P, Chevret S. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22(24):4893-900.
35. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1987; 64:379-390.
36. Rothstein JP. Radiation therapy and oral care. *Dent Today.* 2005; 24:66-8.

Recebido em: 21/3/2007

Versão final reapresentada: 21/8/2007

Aprovado em: 17/3/2008

## Aspectos éticos e legais na abordagem de pacientes Testemunhas de Jeová

### *Ethical and legal aspects when treating Jehovah's Witnesses*

Airton Vieira LEITE SEGUNDO<sup>1,2,3</sup>

Keylla Marinho Albuquerque BARROS<sup>3</sup>

Eudes Clístenes Guerra AXIOTES<sup>4</sup>

Rogério Dubosselard ZIMMERMANN<sup>5</sup>

### RESUMO

Os Testemunhas de Jeová representam uma ordem religiosa que, de acordo com suas interpretações de livros da Bíblia (Gênesis 9:3, 4, Levítico 17:10 e Atos dos Apóstolos 15:28-29), não permite que alguém da religião ou da família se submeta à transfusão de sangue e derivados. Casos graves nesse sentido têm surgido, provocando a opinião pública e resultando em situações difíceis para médicos e cirurgiões-dentistas, pois suas formações os direcionam para salvar vidas. Porém, se realizarem a transfusão contra a vontade do paciente, sujeitar-se-ão às conseqüências de natureza civil e penal decorrentes da intervenção não consentida no corpo do paciente. Percebe-se que a recusa à transfusão de sangue mediante risco de morte é questão de interesse muito abrangente e alvo de incansáveis discussões. Este trabalho objetivou realizar uma discussão acerca do assunto baseada em revisão de literatura, enfatizando os aspectos éticos e legais na abordagem desses pacientes. Concluiu-se que, por se tratar de conflitos de valores científicos, religiosos e filosóficos, não é fácil apresentar soluções prontas capazes de abranger todos os casos.

**Termos de indexação:** Ética. Testemunhas de Jeová. Transfusão sangüínea.

---

<sup>1</sup> Hospital Regional do Agreste. BR 232, Bairro Indianópolis, 55000-000, Caruaru, PE, Brasil. Correspondência para/ Correspondence to: A.V.L. SEGUNDO. E-mail: <airtonsegundo@hotmail.com>.

<sup>2</sup> Doutorando em Odontologia, Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, PB, Brasil.

<sup>3</sup> Residentes, Hospital da Restauração, Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial. Recife, PE, Brasil.

<sup>4</sup> Bacharel em Direito. Recife, PE, Brasil.

<sup>5</sup> Universidade Federal de Pernambuco, Faculdade de Odontologia de Caruaru, Departamento de Medicina Social. Recife, PE, Brasil

## ABSTRACT

*Jehovah's witnesses represent a religious order that, according to their interpretations of Bible passages (Gênesis 9:3, 4, Levítico 17:10 and Apostle Acts 15:28-29), do not allow that someone from their religion or family receive blood or blood derivatives. Severe cases have occurred, stirring public opinion and resulting in difficult situations for physicians and dental-surgeons, since their profession requires that they save lives. However, if they perform a transfusion against the patient's will, they will likely face consequences of civil and penal nature due to an unauthorized intervention in the patient's body. It is known that refusing a blood transfusion when there is a risk of death is a very interesting issue and object of endless discussions. The objective of this work was to discuss the subject based on literature review, emphasizing the ethical and legal aspects of treating these patients. The conclusion is that this is a conflict of scientific, religious and philosophical values and it is not easy to present ready solutions capable of covering all cases.*

**Indexing terms:** *Ethic. Jehovah's Witnesses. Blood transfusion.*

## INTRODUÇÃO

A realização de procedimento terapêutico que inclua transfusão sangüínea em pacientes Testemunhas de Jeová é uma questão polêmica que há tempos preocupa médicos, cirurgiões-dentistas e instiga juristas. Esta religião utiliza passagens bíblicas que, sob sua interpretação, proibem a recepção de sangue, e quem assim o fizer se tornará impuro para entrar no reino de Deus.

Os pacientes pertencentes a esta religião não aceitam, em hipótese alguma, receber transfusões de sangue total, elementos figurados isolados (hemácias, leucócitos ou plaquetas) ou plasma sangüíneo, ainda que autólogos, com sangue previamente armazenado, bem como a doação de sangue<sup>1</sup>.

Os profissionais da saúde vêem-se acuados diante de tal situação por carregarem consigo o dever de salvaguardar o direito mais essencial de qualquer ser humano: a vida. Os juristas, por sua vez, sentem-se instigados a resolver o conflito de direitos fundamentais que o tema proporciona. De um lado, está o direito à vida e, do outro, o direito à liberdade religiosa, ambos protegidos igualmente pela Constituição brasileira.

Diante desse fato, profissionais de saúde optam muitas vezes por impor seus conceitos

científicos aos do paciente e, diante da recusa do mesmo, tornam-se omissos ao caso. Rotular um conflito como insolúvel é uma justificativa para se distanciar dele. Com autoritarismo, perde o profissional a oportunidade de aprender a lidar com esses pacientes, e o paciente perde o direito de lançar mão de recursos alternativos na resolução dos seus problemas de saúde.

A questão da transfusão de sangue transcende o aspecto religioso, extrapolando a interpretação de um escrito bíblico. Portanto, levantam-se as seguintes questões: É razoável que o ordenamento jurídico permita a recusa de certo indivíduo à realização de transfusão sangüínea em casos imprescindíveis à preservação de sua vida por convicções religiosas? E se esta pessoa estiver em iminente risco de morte e não puder manifestar sua vontade naquele momento? Pode o médico ou cirurgião-dentista, nesta situação, deixar de realizar a transfusão sangüínea com base na recusa manifestada pelos responsáveis por aquele paciente? O que ocorre então, se o paciente é um menor de idade? Têm os pais o direito de dispor da vida de seus filhos? O que é ético e legalmente correto diante desta situação?

Esses e outros questionamentos são debatidos neste artigo, visando prestar esclarecimentos a respeito deste tema polêmico sem julgar crenças religiosas ou instituir protocolos de tratamento,



apenas enfatizando seus aspectos éticos e legais, proporcionando aos profissionais de saúde um embasamento sobre o assunto.

Fruto do pluralismo religioso, a religião Testemunha de Jeová foi fundada em 1870 por Charles Russel, em Pittsburgh (Pensilvânia-EUA). Atualmente o grupo é composto por cerca de seis milhões de adeptos em mais de 230 países e é considerada uma das religiões que mais crescem no Brasil. Em número de adeptos, o Brasil só perde para os Estados Unidos, de acordo com a página eletrônica oficial da Sociedade Torre de Vigia<sup>2</sup>. Os seguidores não aceitam a transfusão sangüínea baseados em trechos da Bíblia (Gênesis 9:3,4, Levítico 17:10 e Atos dos Apóstolos 15:28,29).

A transfusão sangüínea é o meio mais utilizado para tratar os sinais e sintomas de pacientes com anemia sintomática crônica ou que sofreram grandes perdas de sangue. Ela promove resultados imediatos, mas de curta duração. A transfusão também está associada a riscos de transmissão de doenças, como os vírus da hepatite ou da imunodeficiência adquirida, além de outros efeitos adversos como reações alérgicas ou hemolíticas, sobrecarga circulatória de ferro e possível imunossupressão<sup>3</sup>. Apesar dos rigorosos controles a que os bancos de sangue estão sujeitos, a transfusão sangüínea não é um recurso totalmente livre de complicações<sup>1</sup>.

O princípio da beneficência requer, de modo geral, que sejam atendidos os interesses importantes e legítimos dos indivíduos e que, na medida do possível, sejam evitados danos. Esse princípio procura o bem-estar e interesses do paciente por intermédio da ciência médica e de seus representantes ou agentes. O princípio bioético da autonomia ou respeito às pessoas exige que os profissionais de saúde aceitem que elas se autogovernem, que sejam autônomas, quer nas suas escolhas, quer nos seus atos<sup>4</sup>.

A legislação brasileira apresenta artigos que podem ser aplicados a esta situação.

Na Constituição Brasileira, no artigo 5º, inciso VI, consta que "é inviolável a liberdade de consciência

e de crença, sendo assegurado o livre exercício dos cultos religiosos"<sup>5</sup>.

O Código de Ética Médica, em seu artigo 46, relata que "é vedado ao médico efetuar qualquer procedimento médico sem o esclarecimento e o consentimento prévios do paciente ou de seu responsável legal, salvo em iminente risco de morte". Já no artigo 56 "é vedado ao médico desrespeitar o direito do paciente de decidir livremente sobre a execução de práticas diagnósticas ou terapêuticas, salvo em caso de iminente risco de morte"<sup>6</sup>.

O Código de Ética Odontológica refere no artigo 7º, inciso XII, que "constitui infração ética iniciar qualquer procedimento ou tratamento odontológico sem o consentimento prévio do paciente ou do seu representante legal, exceto em casos de urgência e emergência". O artigo 7º, inciso I, afirma que "constitui infração ética discriminar o ser humano de qualquer forma ou sob qualquer pretexto"<sup>7</sup>.

O Código Penal, em seu artigo 135, deixa claro: "deixar de prestar assistência, quando possível fazê-lo sem risco pessoal,... à pessoa em grave e iminente perigo" é crime punido com detenção de um a seis meses ou multa e, no artigo 29, "quem, de qualquer modo, concorre para o crime, incide nas penas a este cominadas, na medida de sua culpabilidade"<sup>8</sup>.

De acordo com Leme, em princípio, a liberdade religiosa deve prevalecer se o paciente tiver no gozo pleno de suas faculdades mentais e em condições de manifestar validamente suas convicções religiosas. É seu o direito de decidir sobre qualquer intervenção em seu corpo, da mesma forma que optou por se deslocar até o hospital, clínica médica ou odontológica. No entanto, na hipótese de o paciente não conseguir expressar validamente sua recusa à terapia, diante do seu estado de inconsciência ou incapacidade de se manifestar, o médico ou cirurgião-dentista, na posição de garantir a sua vida, possui o dever legal e ético de indicar a transfusão. Além do mais, estando presentes os elementos da urgência e do perigo imediato, não é outra a atitude esperada, até porque a lei penal assim já determina<sup>9</sup>.

Analisa-se, de início, no capítulo dos direitos da personalidade, o conteúdo do artigo 15 do Código Civil. Este determina que “ninguém será constrangido a submeter-se, com risco de morte, a tratamento médico ou a intervenção cirúrgica”. Ao determinar a ilicitude de qualquer intervenção, mesmo com risco de morte, sem o consentimento prévio do paciente, este artigo objetiva reforçar o direito fundamental à liberdade de escolha, privilegiando a autonomia individual do paciente<sup>10</sup>.

O Tribunal de Justiça do Rio Grande do Sul, em um julgamento no campo civil relacionado aos Testemunhas de Jeová e o ato médico de transfundir, obteve como decisão que, em caso de iminente risco de morte, é direito e dever do médico empregar todos os tratamentos, inclusive cirúrgicos, para salvar o paciente, mesmo contra a vontade deste, a de seus familiares e a de quem quer que seja, ainda que a oposição seja ditada por motivos religiosos. Importa ao médico e ao hospital demonstrar que utilizaram a ciência e a técnica apoiados em séria literatura médica, mesmo que haja divergências quanto ao melhor tratamento. O Judiciário não serve para diminuir os riscos da profissão médica ou da atividade hospitalar<sup>11</sup>.

Para Soriano, quando o médico realiza a transfusão sem a autorização do paciente, independentemente de um mandato judicial, o iminente risco de morte justifica plenamente a existência do estado de necessidade e não poderá esse médico, por isso, ser responsabilizado sob o ponto de vista penal ou civil<sup>12</sup>.

Já Bastos defende que o paciente tem direito de recusar determinado tratamento médico ou odontológico, inclusive a transfusão de sangue, com fundamento no artigo 5º, inciso II, da Constituição Federal. Por este dispositivo, fica certo que ninguém é obrigado a fazer ou deixar de fazer alguma coisa, senão em virtude de lei (princípio da legalidade). Como não há lei obrigando o médico ou o cirurgião-dentista a realizar transfusão de sangue no paciente, o adepto da religião Testemunha de Jeová que se encontrar nesta situação certamente poderá se recusar a receber o referido tratamento, não

podendo, por vontade do profissional, ser constrangido a sofrer determinada intervenção. O seu consentimento, nesta hipótese, é fundamental<sup>13</sup>.

O parecer do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida a respeito da objeção em receber tratamento por motivos religiosos relata que:

1) A recusa em aceitar transfusões de sangue e hemoderivados se enquadra no direito de o doente decidir sobre os cuidados de saúde que deseja receber, desde que lhe seja reconhecida a capacidade para tal e existam condições para exercê-la;

2) A recusa de tratamento com sangue e hemoderivados em situação de risco de morte só pode ser considerada pelo médico quando é o próprio destinatário da terapêutica a manifestá-la de um modo expresso e livre;

3) Caso haja uma recusa válida, o médico e/ou outros profissionais de saúde têm o dever de respeitá-la;

4) É de máxima conveniência, para fins probatórios, que o consentimento seja adotado de forma escrita;

5) A manifestação antecipada de vontade tem apenas um valor indicativo, não dispensando a obtenção do consentimento informado, que obriga a um efetivo esclarecimento quanto às consequências da recusa de tratamento;

6) Em situações de extrema urgência, com risco de morte, em que o paciente não possa manifestar o seu consentimento, este é dispensado, prevalecendo o dever de agir decorrente do princípio da beneficência consagrado na ética médica<sup>14</sup>.

Por outro lado, o artigo 5º da Constituição Federal de 1988 define a liberdade religiosa e o direito à vida como Direitos Fundamentais do cidadão. Moraes enfatiza que o Estado deve assegurar o direito à vida, não apenas no sentido de estar vivo, mas também no sentido de garantir ao cidadão uma vida digna quanto à sua subsistência<sup>15</sup>. Assim, em uma visão mais ampla, a Carta Magna não está apenas garantindo o funcionamento biológico do indivíduo, mas o seu bem-estar físico,

emocional, psicológico e espiritual. Não se pode reduzir o ser humano a uma abordagem puramente fisiológica<sup>16</sup>.

Leite<sup>17</sup> relata que o único propósito para que o Poder seja legitimamente exercido sobre um indivíduo contra a sua vontade, em uma comunidade civilizada, é o de prevenir danos a outros. Seu próprio bem, seja físico ou moral, não constitui suficiente justificação. Não se pode obrigar alguém a suportar algo em virtude de que seria melhor para si ou porque, pela opinião dos outros, atuar desta maneira seria mais inteligente e justo.

Kipper alerta que a realização da transfusão sangüínea contra a vontade dos Testemunhas de Jeová não respeita os valores de crença desses pacientes e, conseqüentemente, sua autonomia, pois caso esse procedimento seja realizado eles ficam com a "mancha do pecado"; é tirada deles a pureza com que gostariam de se entregar a Deus, de modo que se sentem humilhados e estigmatizados no seu grupo de convivência<sup>18</sup>.

Um dos princípios fundamentais da ética médica contemporânea é o de que adultos competentes têm o direito de decidir sobre seu próprio corpo de modo que o médico deve obter um consentimento livre e informado do paciente, ou de seu representante se for incompetente, antes de praticar qualquer ato médico<sup>12</sup>.

A Constituição Federal de 1988 preceitua no artigo 227 que é dever da família, da sociedade e do Estado assegurar à criança e ao adolescente, com absoluta prioridade, o direito à vida, à saúde, à alimentação, à educação, ao lazer, à profissionalização, à cultura, à dignidade, ao respeito, à liberdade e à convivência familiar e comunitária, além de colocá-los a salvo de toda forma de negligência, discriminação, exploração, violência, crueldade e opressão<sup>5</sup>.

Kipper faz uma revisão sobre os aspectos éticos que envolvem a tomada de decisões em casos de substituição de órgãos na pediatria, e relata um caso de uma menina de nove anos de idade, pertencente a uma família de Testemunhas de Jeová, candidata a transplante renal, cujos pais se opunham ao uso de derivados do sangue. Um integrante da

equipe médica denunciou o caso e solicitou parecer da Comissão de Ética Médica do hospital. Como resultado foi produzido um parecer que, baseado nos aspectos éticos e legais revistos na literatura em casos semelhantes, privilegiou o princípio da beneficência, sob a justificativa de preservar um bem supremo, a vida, e recomendou a intervenção do Juizado da Infância e da Juventude no sentido de fazer prevalecer os maiores benefícios do paciente e a preservação de seus melhores interesses. O autor, entretanto, recomenda que também seja feito o possível para que tal paciente não seja transfundido, justamente respeitando essa concepção de vida e buscando resguardar as pessoas que a vivenciam, em atenção ao princípio fundamental da bioética, que é o respeito à dignidade e à autonomia de crença da pessoa<sup>18</sup>.

## DISCUSSÃO

Ao tratar da recusa à transfusão de sangue, observa-se que a questão é considerada complexa do ponto de vista jurídico, por envolver elementos de naturezas distintas e que coexistem em uma mesma situação, como as obrigações médicas e odontológicas de caráter legal, a liberdade de consciência do paciente e o direito ao seu próprio corpo, a intimidade pessoal e familiar, a responsabilidade legal dos pais sobre seus filhos e o interesse do Estado em preservar a vida dos seus cidadãos<sup>9,12,19</sup>.

Autores enfatizam a existências de métodos alternativos que minimizam, porém não substituem, em certos casos, a necessidade da transfusão sangüínea, os quais podem ser empregados no pré, trans e pós-operatório<sup>2,20-25</sup>. Esses métodos de tecnologia moderna deveriam ser utilizados não somente em pacientes Testemunhas de Jeová, mas também em todos os outros pacientes, haja vista a transfusão sangüínea apresentar riscos, ainda que minimizados, tais como a infecção por partículas virais e reações de incompatibilidade.

De fato, em resposta à pressão de grupos religiosos, os pesquisadores têm desenvolvido meios para evitar as transfusões sangüíneas, principalmente

no que se refere às cirurgias eletivas ou programadas. Entretanto, permanece o problema especialmente nos casos em que há uma grande perda de sangue, e o tratamento, chamado alternativo, não é suficiente para manter a vida do paciente diante da emergência.

A observância da atual legislação brasileira pode levar ao entendimento de dois pontos de vista distintos: a idéia de que a vida é o bem maior, devendo ser resguardada sobre todos os outros direitos, e o respeito à crença religiosa do paciente, que implicaria não realizar a transfusão em casos como os dos Testemunhas de Jeová, a despeito do risco de sua morte.

A bioética estabelece como princípio a beneficência, que procura o bem-estar e interesse do paciente por intermédio da ciência médica e de seus representantes ou agentes. Ao mesmo tempo, no entanto, defende a autonomia, estabelecendo que o médico ou cirurgião-dentista respeitem a vontade do paciente ou do seu representante, assim como seus valores morais e crenças<sup>4</sup>.

A Constituição Brasileira, que é soberana aos códigos civil e penal, estabelece a liberdade de crença e o livre exercício dos cultos religiosos. De acordo com a liberdade religiosa, qualquer um pode adotar o culto ou a fé que mais lhe convier, sem que o Estado possa violar os sentimentos individuais. O mesmo não ocorre, porém, quanto às exteriorizações dos mesmos. Determinadas práticas religiosas, ofensivas à moral e a ordem pública, são necessariamente proibidas porque podem provocar tumultos que tragam danos ao particular ou à coletividade, comprometendo a ordem pública por incitarem, por exemplo, o sacrifício desnecessário de vidas humanas<sup>26</sup>.

No entanto, vale salientar que nenhum direito e garantia individual é absoluto: a própria Constituição enfatiza que a liberdade religiosa não atinge grau absoluto, não sendo permitidos a qualquer religião ou culto atos atentatórios à lei, sob pena de responsabilização civil e criminal<sup>15,26</sup>.

Também os Códigos de Ética Médica e Odontológica estabelecem a autonomia dos

respectivos profissionais na realização de procedimentos que objetivam salvar a vida do paciente em casos de urgência e emergência. Já o Código Penal define como crime a não prestação de socorro à pessoa em grave e iminente risco de morte.

Na interpretação de Basílio, as conseqüências jurídicas só surgirão no caso de atuação médica ou odontológica sem consentimento, e o efeito danoso se dará pelo fato de o profissional agir sem autorização, pelo que responderá por perdas e danos. Por este artigo, o risco de morte do paciente cria a obrigação do médico ou cirurgião-dentista de colher o seu consentimento sobre o método terapêutico a ser aplicado, sob pena de responder civilmente pelos danos aos seus direitos de personalidade que o tratamento forçado pode causar. E ainda que o Código de Ética Médica, no seu artigo 46, garanta a sua livre atuação em caso de perigo de vida, este não pode sobrepor-se às liberdades públicas e clássicas garantidas aos cidadãos na Constituição Federal<sup>27</sup>.

Como citado anteriormente, o artigo 5º da Constituição Federal de 1988 garante como Direitos Fundamentais a liberdade religiosa e o direito à vida. Baseando-se na convicção de que a vida não se limita à esfera biológica, devendo estar firmada sobre o princípio da dignidade do ser humano, pode-se considerar que a intervenção judicial muitas vezes solicitada por médicos e cirurgiões-dentistas diante da recusa à transfusão de sangue viola frontalmente a liberdade individual e a dignidade da pessoa. Essa intervenção, com o propósito de autorizar o médico ou cirurgião-dentista a realizar o procedimento transfusional, estaria garantindo a vida do paciente no aspecto biológico, mas estaria retirando sua dignidade<sup>13</sup>.

Outra questão controversa é o caso de menores de idade. Quando um paciente é declarado incompetente ou incapaz, o problema imediato que se apresenta ao médico ou cirurgião-dentista é saber quem deve tomar as decisões em seu lugar e como isso deve ser feito. Inaugura-se, assim, o complexo campo das decisões de representação ou decisões

de substituição. Na hipótese de uma criança, a solução pode estar no pátrio poder, pois os pais ou tutores têm, em tese, o direito de decisão<sup>12</sup>.

O poder familiar não é absoluto; uma recusa ao tratamento do filho menor por razões de crença religiosa constituir-se-ia em exercício abusivo do pátrio poder, uma vez que o Estado transporta para os pais o dever de garantir a vida de seus filhos. Não se pode permitir que a vontade dos pais se sobreponha ao direito de viver de seus filhos e, nesses casos, impõe-se a intervenção estatal<sup>9</sup>.

De acordo com Tokarski, a vida do menor e do incapaz deverá ser sempre garantida até o momento em que ele possa, conscientemente, usufruir os seus direitos individuais, incluindo o direito à liberdade religiosa<sup>19</sup>.

O paciente Testemunha de Jeová e seus responsáveis possuem um Termo de Isenção de Responsabilidade, notificando que não aceitam transfusão de sangue e derivados. Para eles é uma decisão maturada e sustentada. No entanto, não se pode garantir em que circunstâncias esses termos foram assinados e que informações foram fornecidas; portanto, tais documentos têm apenas um valor indicativo e não dispensam a obtenção do consentimento informado, que inclui um esclarecimento quanto às conseqüências da recusa de tratamento<sup>14,18</sup>.

Se o paciente estiver no gozo pleno de suas faculdades mentais e em condições de manifestar validamente suas convicções religiosas, é seu o direito de decidir sobre qualquer intervenção em seu próprio corpo e, no caso de atuação médica ou odontológica sem consentimento, o profissional responderá por perdas e danos, conforme explicado<sup>9,27</sup>. Nesse sentido, cabe ao intérprete-aplicador do direito analisar se está diante de um conflito real ou aparente de direitos fundamentais e, deste modo, apresentar uma solução ao caso concreto, uma vez que não existe lei que regule tal situação. O intérprete adotará critérios de solução de conflito utilizando-se de princípios e ponderação de valores<sup>9,19</sup>.

Grande parcela da doutrina defende que o direito à vida é o primeiro e mais importante de todos, pois, se assim não fosse, de nada adiantaria assegurar os outros direitos fundamentais. No entanto não há lei que obrigue alguém a fazer esse ou aquele tratamento, incluindo a transfusão de sangue<sup>12</sup>.

O interessante é que não é só o caso dos Testemunhas de Jeová que chama a atenção para a aplicação do referido princípio. No caso do paciente que recusa se submeter à quimioterapia, que na visão do médico seria a única opção de tentar reverter o seu quadro clínico ou pelo menos estender seu tempo de vida, sem dúvida, forçá-lo ao tratamento causaria mais sofrimento do que benefícios, e sua decisão é respeitada.

A transfusão determinada pelo médico ou cirurgião-dentista, quando não houver outra forma de salvar o paciente, está igualmente amparada pelo disposto no Código Penal. Eventual violação da liberdade de consciência ou da liberdade religiosa cede ante um bem jurídico superior que é a vida, na inevitável relação de proporcionalidade entre os bens jurídicos tutelados<sup>28</sup>.

Quando se trata de pacientes menores de idade, a situação se torna mais delicada, visto que os pais possuem o pátrio poder, ou seja, são seus representantes legais de acordo com o Novo Código Civil. No entanto, quando os pais recusam uma terapia claramente benéfica, os melhores interesses da criança devem prevalecer. A questão que é profundamente considerada nesta circunstância é o risco-benefício<sup>12,18</sup>.

A jurisprudência internacional tem evoluído no sentido de que se respeite a vontade do paciente independente dos riscos dela decorrentes. Nos Estados Unidos, por exemplo, alguns hospitais e Cortes adotam a teoria de que qualquer paciente adulto que não seja declarado incapaz tem o direito de recusar um tratamento, não importa quão prejudicial tal recusa possa ser para sua saúde. O assunto é relativamente novo no Brasil e requer maior discussão do tema em face dos direitos constitucionais à vida e à liberdade religiosa, aparentemente incompatíveis nesse caso. A

prevalência de um direito sobre o outro não pode ser simplista, merecendo análise das eventuais conseqüências nefastas à saúde mental do paciente criadas pela transfusão não consentida por motivos religiosos<sup>29</sup>.

## CONCLUSÃO

Primeiramente, os profissionais de saúde devem respeitar as ideologias seguidas pelos seus pacientes, não os discriminando, mesmo que estas se oponham aos seus conceitos científicos, religiosos e filosóficos. Tratando-se de conflito de valores, não é fácil apresentar soluções prontas, capazes de abranger todos os casos.

No que condiz às situações eletivas em que o paciente não corre risco de morte, a doutrina inclina-se para o entendimento de que a vontade do paciente, com sustentação no direito fundamental à liberdade religiosa, deve ser respeitada. Existem também as alternativas à transfusão sangüínea: meios e técnicas que minimizam a necessidade de transfusão de sangue durante procedimentos cirúrgicos e que podem ser utilizados nesses casos.

Em situações de urgência em que o paciente provavelmente necessitará de transfusão, o profissional deve fazer uso de todos os recursos disponíveis para preservar a vida do paciente e realizar uma consulta do caso junto ao Ministério Público, que emitirá um parecer quanto à conduta a ser adotada.

Nas emergências em que existe um risco iminente de morte, após utilizar todos os meios alternativos o profissional deverá seguir seu Código de Ética e prescrever a transfusão para preservar a vida do paciente.

Quando se referir aos pacientes menores de idade, deve-se seguir as mesmas orientações e, em caso de extrema necessidade, consultar o Ministério Público, que poderá retirar o pátrio poder temporariamente para que se realize a transfusão.

## REFERÊNCIAS

1. Begliomini H, Begliomini BDS. Técnicas hemoterápicas em cirurgia renal percutânea em pacientes testemunhas de Jeová. *Rev Col Bras Cir.* 2005; 32(6):350-2.
2. Vale NB, Delfino J. As nove premissas anestesiológicas da Bíblia. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003; 53(1):127-36.
3. Engert A. Recombinant human erythropoietin in oncology: current status and further developments. *Ann Oncol.* 2005; 16(10):1584-95.
4. Clotet J. Por que Bioética? *Bioética.* 1993; 1(1):13-9.
5. Brasil. Constituição Federal. [acesso 2006 set 17]. Disponível em: [http://www.senado.gov.br/web/senador/alvaroibmenuesquerdo/4\\_biblioteca\\_virtual/ConstituicaoFederal.pdf](http://www.senado.gov.br/web/senador/alvaroibmenuesquerdo/4_biblioteca_virtual/ConstituicaoFederal.pdf)
6. Código de Ética Médica. [acesso 2006 set 17]. Disponível em: <http://www.portalmédico.org.br/index.asp?opcao=codigoetica&portal=5>
7. Código de Ética Odontológica. [acesso 2006 set. 17]. Disponível em: [http://www.cfo.org.br/download/pdf/codigo\\_etica.pdf](http://www.cfo.org.br/download/pdf/codigo_etica.pdf)
8. Bitencourt CR. Código Penal Comentado. São Paulo: Saraiva; 2002.
9. Leme ACRP. Transfusão de sangue em testemunhas de Jeová. A colisão de direitos fundamentais. *Jus Navigandi* [periódico na Internet]; 2005 [acesso 2006 set 16]; 9(632). Disponível em: <http://jus2.uol.com.br/doutrina/texto.asp?id=6545>
10. Pinto ALT, Windt MCVS, Céspedes LS. Código de processo civil. 32a. ed. São Paulo: Saraiva; 2002.
11. Rio Grande do Sul. Tribunal de Justiça. Apelação cível nº 595000373. relator: Des. Sérgio Gischkow Pereira. Porto Alegre, RG, 28 de março de 1995. [acesso 2006 set 26]. Disponível em: [http://www.tj.rs.gov.br/site\\_php/jprud/result.php?reg=5](http://www.tj.rs.gov.br/site_php/jprud/result.php?reg=5)
12. Soriano AG. Terapia transfusional: aspectos jurídicos. *Jus Navigandi* [periódico na Internet]; 2001 6(52) [acesso 2006 set 16]. Disponível em: <http://jus2.uol.com.br/doutrina/texto.asp?id=2405>
13. Bastos CR. Curso de direito constitucional. São Paulo: Saraiva, 1997.
14. Silva PM. Parecer n.46 sobre objeção ao uso de sangue e derivados para fins terapêuticos por motivos religiosos de 27 de junho de 2005. Presidência do Conselho de Ministros 46/CNECV/05. Lisboa: Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida; 2005.
15. Moraes A. Direitos humanos fundamentais: teoria geral, comentário aos arts. 1º a 5º da Constituição a República Federativa do Brasil, doutrina e jurisprudência. São Paulo: Atlas; 2000.

16. Marini B. O caso das testemunhas de Jeová e a transfusão de sangue: uma análise jurídico-bioética. *Jus Navigandi* [periódico online]. 2005 [acesso 2006 set 16]; 9(661). Disponível em: <http://jus2.uol.com.br/doutrina/texto.asp?id=6641>
17. Leite MS. Medicina moderna e direito penal. *Rev Trib.* 1993; 63(679):418.
18. Kipper DJ. Até onde os pais têm o direito de decidir por seus filhos? *J Pediatr.* 1997; 73(2):6.
19. Tokarski MC. Liberdade e vida: a recusa à transfusão de sangue à luz dos direitos fundamentais. *Jus Navigandi* [periódico online]; 2005 [acesso 2006 set 16]; 10(891). Disponível em: <http://jus2.uol.com.br/doutrina/texto.asp?id=7711>
20. Alghamdi AA, Albanna MJ, Guru V, Brister SJ. Does the use of erythropoietin reduce the risk of exposure to allogeneic blood transfusion in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg.* 2006; 21(3):320-6.
21. Pronzato P. Cancer-related anaemia management in the 21st century. *Cancer Treat Rev.* 2006; 32(2):1-3.
22. Vansteenkiste JF. Every 3 weeks dosing with darbepoetin alfa: A new paradigm in anaemia management. *Cancer Treat Rev.* 2006; 32(Suppl 2):S11-S5.
23. Verrastro T. *Hematologia e hemoterapia, fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica.* São Paulo: Atheneu; 1998.
24. Macdougall IC, Tucker B, Thompson CR, Baker LR, Raine AE. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int.* 1996; 50(5):1694-9.
25. Pogrel MA, McDonald A. The use of erythropoietin in a patient having major oral and maxillofacial surgery and refusing blood transfusion. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995; 53(8):943-5.
26. Cretella Junior J. *Curso de liberdades públicas.* Rio de Janeiro; 1986. p.91.
27. Basílio FA. O princípio da dignidade da pessoa humana e a recusa a tratamentos médicos com hemotransfusão por motivos de convicção religiosa. *Jus Navigandi* [periódico na internet]. 2005 [acesso 2006 set 16]; 9(809). Disponível em: <http://jus2.uol.com.br/doutrina/texto.asp?id=7311>
28. Bitencourt, CR. *Manual de direito penal: parte especial.* São Paulo: Saraiva; 2001.
29. Muriel CS. Aspectos jurídicos das transfusões de sangue. *Rev Trib.* 1994; 83(706):30-5.

Recebido em: 14/11/2006

Versão final reapresentada em: 16/3/2006

Aprovado em: 19/4/2008





## Dislipidemias e *diabetes mellitus*: fisiopatologia e tratamento

### *Dyslipidemia and diabetes mellitus: pathophysiology and treatment*

Ana Paula Fernandes de ALMEIDA<sup>1</sup>

Lucas MOURA<sup>1</sup>

Fátima Regina CHAVES<sup>2</sup>

João Hamilton ROMALDINI<sup>2</sup>

#### RESUMO

Inúmeros estudos demonstram que o *diabetes mellitus* é um fator de risco para doenças cardiovasculares. Sua associação à dislipidemia aumenta em duas a quatro vezes o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Este artigo retrata a fisiopatologia da dislipidemia a partir de uma revisão bibliográfica, assim como as intervenções terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas a serem adotadas, a fim de realizar-se prevenção das complicações cardiovasculares.

**Termos de indexação:** *Diabetes mellitus*. Dislipidemias. Doenças cardiovasculares.

#### ABSTRACT

*A number of studies have shown that diabetes mellitus is a risk factor for cardiovascular diseases. When associated with dyslipidemia, the risk of developing cardiovascular*

---

<sup>1</sup> Acadêmicos, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Faculdade de Medicina. Av. John Boyd Dunlop, s/n., Jardim Ipaussurama, 13060-904, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: A.P.F. ALMEIDA. E-mail: <anapfasilva@gmail.com>.

<sup>2</sup> Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Faculdade de Medicina. Campinas, SP, Brasil.

*diseases rises two- to fourfold. This article shows the pathophysiology of dyslipidemia based on a bibliographic review, as well as the pharmacological and non-pharmacological therapeutic interventions that can be used to prevent cardiovascular complications.*

**Indexing terms:** Diabetes mellitus. Dyslipidemia. Cardiovascular diseases.

## INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de mortalidade em diabéticos adultos e em indivíduos possuidores de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2). A dislipidemia contribui com um aumento de duas a quatro vezes para o risco de desenvolvimento de DCV<sup>1</sup>.

Considerando que a disfunção endotelial representa o evento crítico inicial para o desenvolvimento da aterosclerose e que sua origem é multifatorial, fatores adicionais, representados pela resistência insulínica e pela hiperglicemia, podem justificar o acentuado aumento de DCV quando comparados aos de indivíduos não diabéticos, nos quais os fatores de risco, fisiológicos ou patológicos, são os convencionais<sup>2</sup>.

Desta forma, a dislipidemia no diabético pode estar associada à síndrome metabólica e, neste caso, pela somatória de múltiplos fatores de risco, exige uma abordagem terapêutica rigorosa devido ao impacto deletério sobre a qualidade de vida e risco cardiovascular (RCV). Foi realizado levantamento bibliográfico no Medline e Index Medicus Latino Americano, consultas às diretrizes americanas de 2004 (*American Diabetes Association*).

### **Diabetes mellitus tipo 2 Prevalência da dislipidemia**

A dislipidemia do diabético é laboratorialmente representada pela concomitância de hipertrigliceridemia (TG) e diminuição do HDL-Colesterol (HDL-c). As concentrações plasmáticas de LDL-colesterol (LDL-c) não diferem daquelas nos não diabéticos. Entretanto, no DM2 o LDL-c possui partículas pequenas e densas, mais suscetíveis à oxidação, podendo aumentar o risco de eventos cardiovasculares<sup>3</sup>.

## Causas da dislipidemia

A resistência insulínica (RI) e o DM2 estão geralmente acompanhados da diminuição do HDL-c e aumento dos TG plasmáticos. Isso decorre de modificações da atividade de algumas enzimas que participam do metabolismo e remodelação dessas lipoproteínas.

Um decréscimo da razão LLP/LH (Lipase Lipoproteica/Lipase Hepática) produz redução no HDL-c na RI, acompanhada ou não de hiperglicemia sangüínea. A LLP é responsável pela hidrólise das lipoproteínas dos TG, fornecendo os lipídeos necessários para a formação do HDL-c. Contrariamente, a LH reduz o tamanho das partículas de HDL-c por meio da hidrólise dos triglicerídeos e fosfolípidos destas moléculas.

A Lecitina Colesterol Acil-Transferase (LCAT) é responsável pela esterificação do colesterol livre. Esses ésteres produzem o aumento de tamanho das partículas de HDL-c. Entretanto, no DM2 o processo de esterificação mediado por LCAT encontra-se alterado.

Outra enzima envolvida na dislipidemia do diabético é a proteína transportadora de fosfolípidos (PLTP) responsável pelo efluxo do colesterol celular para o plasma. No DM2 sua atividade também se encontra reduzida.

Entretanto, a Proteína Transportadora de Ésteres de Colesterol (CETEP) tem sido reconhecida como a enzima mais importante na gênese da dislipidemia observada no DM2. Sua ação resulta na transferência de ésteres de colesterol para TG ricos em lipoproteínas e conseqüente redução do tamanho do HDL-c. Inibidores específicos da CETEP foram efetivos em elevar o HDL-c em humanos e retardar a aterosclerose em animais<sup>4</sup>.

Na dislipidemia associada ao DM2 também se observa uma elevação nas LDL-c pequenas e

densas. Na ausência ou redução de atividade da CETEP, mediadora da permuta dos ésteres de colesterol para o núcleo das lipoproteínas, assim como das lipases, responsáveis pela remoção dos TG e sua posterior conversão em monoglicerídeos, glicerol e ácidos graxos livres, as lipoproteínas ricas em TG podem ser convertidas em formas pequenas e densas, o que pode ocorrer tanto com o HDL-c como com o LDL-c<sup>5</sup>.

No diabetes, assim como em outros estados de hipertrigliceridemia, as alterações observadas na atividade da CETEP podem resultar na elevação das LDL-c pequenas e densas, que *in vitro* são mais facilmente oxidadas.

As partículas densas de LDL-c não se ligam a seus receptores e sim às proteínas glicanas da superfície e matriz celular, representando um risco adicional para o desenvolvimento e progressão da aterosclerose<sup>6</sup>.

Mecanismos moleculares que justifiquem o papel da RI nas complicações cardiovasculares da síndrome metabólica e do DM2 têm sido amplamente investigados.

Estudos em camundongos *Knockout* demonstram que o substrato receptor de insulina do tipo 1 (IRS-1) é encontrado nas células somáticas e relaciona-se à ação da insulina no músculo e no tecido adiposo. Sua deficiência determina RI, intolerância à glicose e o aparecimento dos demais componentes da síndrome metabólica (hipertensão arterial e hipertrigliceridemia), enquanto o IRS-2 (receptor do tipo 2) possui um papel mais importante na ação da insulina do hepatócito, na sobrevivência da célula beta e no desenvolvimento do *diabetes mellitus*<sup>7</sup>.

No endotélio, observa-se também a presença do IRS-1. A insulina fosforila este receptor desencadeando uma cascata de eventos que resultam na captação da glicose pelos GLUTs (Transportadores Citoplasmáticos de Glicose). Estudos em cultura de células endoteliais demonstraram que a ativação do receptor de insulina leva à fosforilação do IRS-1, que por sua vez ativa a fosfatidilinositol 3-cinase (PI3) com a subsequente ativação da serino-cinase

dependente da fosfoinositidocinase-1 (PKC-1 *Phosphoinositide-Dependent Kinase-1*), o que ativa a Akt, responsável pela fosforilação da eNOS (Sintase do Óxido Nítrico Endotelial) em serina. Esse processo leva à produção de NO (Óxido Nítrico) a partir da L-arginina, e o efeito final é a vasodilatação<sup>8</sup>.

Dois interessantes estudos relacionaram as complicações vasculares do diabetes e de outros estados de resistência à insulina à redução do HDL-c e da adiponectina, que pela via da PI3-cinase são capazes de produzir NO<sup>9,10</sup>. A adiponectina é uma adipocitocina secretada pelos adipócitos com uma potente ação sensibilizadora da insulina. Reduz o influxo de ácidos graxos livres para o fígado reduzindo os TG, o que lhe confere propriedades anti-aterogênicas<sup>11</sup>.

Uma vez estabelecida a hiperglicemia, a glicação não enzimática das proteínas soma-se às demais causas de estresse oxidativo, levando à disfunção endotelial. Desta forma, a associação de fatores de vasoconstrição e de coagulação endotélio-derivados maximizam o risco de doença cardiovascular inerente aos indivíduos diabéticos.

### Terapêutica da dislipidemia no diabético

Inúmeros estudos demonstram que o LDL-c, HDL-c e TG são fatores preditivos independentes para o risco de doença cardiovascular (RCV) em diabéticos<sup>12</sup>.

O *United Kingdom Prospective Study* (UKPDS) avaliou 2 693 indivíduos diabéticos em um período médio de 7,9 anos. Observou que 335 desenvolveram doença arterial coronariana (DAC) com um risco relativo (RR) correlacionado ao LDL-c de 2,26, sendo superior aos RR da HbA1c (1,52) da HA sistólica (1,82) e do tabagismo (1,41)<sup>12</sup>.

O ATP III (*National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*) estabelece que a presença de *diabetes mellitus* oferece RCV equivalente a pacientes portadores de doença cardiovascular prévia. A partir de

estratificação epidemiológica observou-se que a incidência de eventos cardiovasculares em diabéticos, assim como em portadores de DCV, é de 20% em sete anos. Assim sendo, a terapêutica da dislipidemia em diabéticos deve ser tão agressiva quanto a utilizada em pacientes com DCV<sup>13</sup>.

A terapêutica apropriada da dislipidemia no diabético só será resolutive se acompanhada do controle de outros fatores de risco, portanto devem ser otimizados: 1) Modificações dos hábitos de vida. 2) Controle farmacológico da resistência insulínica e dos demais componentes da síndrome metabólica, quando caracterizada. 3) Controle farmacológico da hiperglicemia.

As metas a serem alcançadas devem contemplar rigorosamente os critérios de bom controle:

- 1) Relativos à hiperglicemia:
  - Glicemia de jejum <130mg/dL;
  - Glicemias pré e pós prandiais <180mg/dL;
  - Hemoglobina glicada, fração A1c <7%.
- 2) Relativos à dislipidemia:
  - LDL-c <100mg/dL (com tendência à redução para 70 mg/dL);
  - TG <150mg/dL;
  - HDL-c >50mg/dL.
- 3) Relativos à hipertensão arterial sistêmica:
  - PA <120x 80mmHg.

### **Modificações no estilo de vida: atividade física**

O estudo *Diabetes Prevention Study* (DPS) demonstrou que modificações no estilo de vida têm sido efetivas na prevenção do DM2, podendo reduzir em 60% a progressão da intolerância à glicose em DM2<sup>14</sup>.

De acordo com as recomendações da *American Diabetes Association*, o exercício de moderada intensidade, com duração de 30 a 60 minutos, executado três a quatro vezes na semana é suficiente para produzir uma redução de 10% a

20% na HbA1c, com substancial melhora da RI, HAS e, conseqüentemente, do RCV.

Relativamente à dislipidemia, são demonstrados redução dos TG ricos em VLDL-c e aumento de HDL-c, este último, dependente de maior intensidade e freqüência da atividade física. O efeito do exercício sobre o LDL-c não tem sido conclusivo ou suficientemente documentado<sup>15</sup>.

A despeito de todos os benefícios reportados sobre a qualidade de vida e RCV, recomendações especiais são reservadas aos diabéticos, que devem ser avaliados segundo os seguintes critérios de risco: idade superior a 35 anos; idade superior a 25 anos e DM2 com mais de 10 anos de duração, ou DM1 com mais de 15 anos de duração; presença de fator de risco adicional para DAC; doença microvascular (retinopatia proliferativa, microalbuminúria, nefropatia, doença vascular periférica e neuropatia autonômica). Nessas condições, o exercício deve ser individualizado quanto ao tipo e a intensidade<sup>15</sup>.

### **Modificações no estilo de vida: terapêutica dietética**

Os objetivos da terapêutica nutricional em diabéticos incluem a manutenção da normoglicemia para redução das complicações, perfil lipídico adequado para redução da aterosclerose e manutenção da pressão arterial normal para redução do RCV<sup>16</sup>.

De fundamental importância é o tratamento da obesidade, que se associa à RI, e da dislipidemia, pelo risco adicional pertinente à síndrome metabólica.

No DM, com ou sem dislipidemia, os carboidratos (CI) devem representar 50% a 60% do valor energético total (VCT) da dieta, utilizando-se preferencialmente os CI ricos em fibras (grãos, frutas e vegetais). O conteúdo protéico deve ser limitado a 15%-20% do VCT (ou 0,8g/kg a 1g/kg do peso desejado), entretanto deve ser reduzido qualitativa e quantitativamente mediante o comprometimento da função renal<sup>16</sup>.

A primeira meta da dieta dos indivíduos com diabetes, principalmente aqueles com dislipidemia, é a redução das gorduras saturadas e do colesterol. Variações muito pequenas no conteúdo de gorduras da dieta são encontradas nas diferentes associações de especialidades médicas<sup>16-18</sup>.

As gorduras totais devem corresponder a valores inferiores a 30% do VCT. Em diabéticos sem dislipidemia os ácidos graxos saturados devem ser menores que 10% e, em dislipidêmicos, com ou sem DM, menores que 7% do VCT. Da mesma forma, o colesterol deve ser ingerido em quantidades inferiores a 300mg/dia em diabéticos e 200mg/dia em dislipidêmicos, diabéticos ou não<sup>16-18</sup>. Os ácidos graxos saturados e o colesterol estão disponíveis em alimentos de origem animal, óleo de coco, dendê e cacau.

Os ácidos graxos monoinsaturados são quantificados em 10% a 20% do VCT em diabéticos e devem ser aumentados (quantidades superiores a 20% do VCT) em dislipidêmicos, compensando a redução dos AG saturados e do colesterol<sup>18</sup>.

O mesmo ocorre com os AG poliinsaturados, que no DM devem ser limitados a menos de 10% do VCT, e em dislipidêmicos devem ser oferecidos em quantidades superiores a 10% do VCT<sup>18</sup>. Os ácidos graxos insaturados são subdivididos em: Ômega 6 (linoléico e aracdônico), encontrado nos óleos vegetais, exceto coco e dendê; Ômega 9 (ácido oléico), obtido a partir da canola, oliva, abacate e frutos oleaginosos (castanhas, nozes e amêndoas); Ômega 3 (linoléico, eicosanóico ou Epa, docosahe-xaenóico ou DHA), encontrado nos peixes de águas frias, óleo de soja e também de canola.

Na hipertrigliceridemia de indivíduos diabéticos e não diabéticos os ácidos graxos monoinsaturados (CIS) mostraram-se beneficiadores na redução dos TG, podendo ser ingeridos duas a três vezes/semana, não ocorrendo correlação significativa em relação às concentrações séricas de LDL-c. Efeitos cardioprotetores foram relatados exclusivamente em indivíduos não diabéticos e se relacionaram à longevidade de esquimós (Ômega 3) e populações mediterrâneas (Ômega 9)<sup>16,19</sup>.

Os ácidos graxos insaturados *trans* são obtidos pela hidrogenação dos óleos vegetais (margarinas e gorduras hidrogenadas). Podem ser utilizados em substituição a gorduras animais (margarina *versus* manteiga), porém não previnem o ganho ponderal e, dependendo do conteúdo *trans*, podem elevar a colesterolemia (gorduras industriais de sorvetes, chocolates, maionese etc.).

### Terapêutica da dislipidemia e antidiabéticos orais

A avaliação do RCV associado à hiperglicemia motivou inúmeros estudos prospectivos randomizados.

No UKPDS 59 a associação entre hiperglicemia e doença vascular periférica (DVP) foi extremamente significativa. Elevações em 1% na HbA1c produziam um aumento de 28% no risco de DVP, independentemente dos demais fatores de risco associados<sup>20</sup>.

A relação entre hiperglicemia e infarto do miocárdio (IM) foi objeto do estudo UKPDS 66, aplicado a 597 diabéticos. O número total de IM foi 674, sendo 371 não fatais (IMNf) e 323 fatais (IMf). Ocorreu uma correlação positiva e diretamente proporcional entre HbA1c e IMf. A probabilidade de risco de IMf foi de 1,17 para cada elevação de 1% na HbA1c<sup>21</sup>.

No estudo *Diabetes Epidemiology: Collaborative Analyses of Diagnostic Criteria in Europe* (DECODE) correlacionou-se a mortalidade cardiovascular (MCV) à glicemia de jejum (GLJ) e à glicemia pós-prandial de duas horas (GLPP). Foram considerados diabéticos indivíduos com GLJ igual ou superior a 126mg/dL ou GLPP igual ou superior a 200mg/dL. O risco de MCV em diabéticos com a GLJ alterada foi de 1,3, e em diabéticos com alterações na GLPP foi de 1,9. Desta forma, ocorre uma alta MCV em diabéticos não diagnosticados através da GLJ, assim como em diabéticos diagnosticados, porém com mau controle pós-prandial da glicose<sup>22</sup>.

Os medicamentos disponíveis para o tratamento do DM2 se distribuem em cinco classes terapêuticas, com diferentes mecanismos de ação:

- sulfonilurêias: aumento da secreção de insulina;
- biguanidas (metformina): aumento da sensibilidade à insulina, predominantemente ao nível hepático;
- Meglitinida: aumento pós-prandial da secreção de insulina, mediada por glicose;
- Tiazolidinedionas: aumento da sensibilidade à insulina, predominantemente em nível muscular;
- Acarbose: coadjuvante terapêutico que produz retardo na absorção intestinal de carboidratos.

Os antidiabéticos orais podem ser administrados isoladamente ou em associações entre classes terapêuticas com diferentes mecanismos de ação, respeitadas as suas contra-indicações absolutas.

O objetivo da terapêutica é a obtenção de concentrações plasmáticas de HbA1c rigorosamente inferiores a 7%.

Quanto ao RCV, não existem estudos randomizados suficientes que demonstrem redução da mortalidade CV com o uso de sulfonilurêia ou meglitinidas. Relativamente à glicizada (sulfonilurêia de segunda geração) é relatado um efeito protetor vascular mediado por elevações na anti-trombina III (AT-III), além de um efeito anti-oxidante; esses efeitos podem resultar em benefícios adicionais ao RCV<sup>23</sup>.

Considerando as biguanidas (metformina), o UKPDS 34 demonstrou uma redução de complicações cardiovasculares em diabéticos obesos. É relatada uma redução de até 10% nas concentrações de TG e de 10% no fator inibidor de plasminogênio (PAI-1)<sup>24</sup>. Um grande benefício relativo à metformina é a ausência de ganho de peso, principalmente quando indicada na terapêutica da síndrome metabólica.

Um estudo bem desenhado, porém com pequena casuística, avaliou o RCV quanto ao uso de metformina em monoterapia ou em associação com sulfonilurêia, durante 12 semanas. Em ambos os grupos não ocorreram modificações nas concentrações plasmáticas de LDL-c, sICAM-1

(Molécula de Adesão Intercelular Solúvel-1) e sE-selectin (E-selectina Solúvel). Da mesma forma, em ambos os grupos, ocorreram reduções similares nos AGL (Ácidos Graxos Livres), TG, LPR-C (lipoproteínas remanescentes do colesterol) e sVCAM-1 (Molécula de adesão celular vascular solúvel-1). Entretanto, no grupo que usou metformina em monoterapia as reduções das LPR-C foram substancialmente mais significativas. Os autores concluem que o uso de metformina, isoladamente ou em terapêutica combinada com sulfonilurêias, além de melhorar o controle glicêmico, reduz diversos fatores de RCV<sup>25</sup>.

O STOP NIDDM TRIAL quantificou o RCV em 1 492 indivíduos com intolerância à glicose, por meio da redução da glicemia pós-prandial com acarbose. Observou um decréscimo de 49% no risco relativo de DCV e 34% no risco relativo de incidência de casos novos de hipertensão<sup>26</sup>.

Muitas publicações têm demonstrado os efeitos benéficos das tiazolidinedionas (TZD) no RCV. Esse grupo de substâncias estimula o PPAR- $\gamma$  (receptor nuclear proliferador ativador dos peroxissomas gama), que produz um aumento na expressão do mRNA dos GLUTS. Adicionalmente, essas substâncias estimulam a proliferação dos pré-adipócitos em adipócitos que, devido ao pequeno volume celular, são mais sensíveis à insulina. Entretanto, são descritas inúmeras propriedades antiaterogênicas:

- Aumentam a atividade da lipase lipoproteica com redução dos ácidos graxos livres e aumento do HDL-c<sup>27</sup>;
- Suprimem a liberação de citocinas pró-inflamatórias<sup>28</sup>;
- Reduzem as concentrações intracelulares de lípidos<sup>28</sup>;
- Inibem a proliferação das células musculares lisas dos vasos (VSM) e reduzem o acúmulo de lípidos mediado por macrófagos<sup>29</sup>;
- Reduzem a glucotoxicidade e lipotoxicidade na célula B, melhorando a performance secretória e a conseqüente RI<sup>28</sup>.

Estimuladores do PPAR Alfa/Gama devem estar disponíveis a curto prazo, com efeitos adicionais extremamente favoráveis ao metabolismo lipídico:<sup>29</sup>

- Reduzem os níveis hepáticos da HMG-CoA redutase (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase);

- Reduzem a expressão genética para síntese de ácidos graxos e induzem a expressão genética para degradação de ácidos graxos.

Um importante estudo comparou os efeitos das diferentes TZDs em monoterapia ou em associação com outros antidiabéticos orais. A rosiglitazona reduziu os TG e o HDL-c, e produziu uma elevação no LDL-c. A pioglitazona não modificou as concentrações de TG, mas reduziu o LDL-c e aumentou o HDL-c, parecendo atuar mais adequadamente sobre o perfil lipídico<sup>30,31</sup>.

A concomitância do uso de pioglitazona com metformina também foi estudada em 249 diabéticos durante 16 semanas. O grupo pioglitazona e metformina apresentou uma redução de 18,2% nos TG e um aumento de 8,7% no HDL-c. Não ocorreram alterações significativas nas concentrações de LDL-c em relação ao grupo metformina e placebo<sup>32</sup>.

O estudo PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events*) avaliou 5 238 diabéticos portadores de DCV, com idade de 35 a 75 anos, utilizando placebo ou pioglitazona (dose máxima de 45mg/dia) por um período médio de três anos. Como resultado observou-se redução de 13% nos TG, elevação relativa de 2% no LDL-c e 9% no HDL-c, resultando em queda da relação LDL-c/HDL-c no grupo utilizando pioglitazona<sup>33</sup>.

## TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA DA DISLIPIDEMIA DO DIABÉTICO

Os medicamentos disponíveis no tratamento da dislipidemia incluem:

- Inibidores da HMG-CoA Redutase ou Estatinas: Inibem a enzima hepática e-hidroxi-e-metilglutaril coenzima A redutase, responsável pela catalisação da síntese hepática de colesterol, reduzindo os níveis séricos de LDL-c;

- Resinas de troca (Colestiramina): diminuem a absorção de sais biliares e colesterol; diminuem o LDL-c e, devido ao aumento compensatório da síntese hepática de VLDL-c, podem elevar os TG;

- Fibratos: estimulam os PPAR(s) e, conseqüentemente, estimulam a lipase lipoproteica; diminuem a captação de ácidos graxos para o fígado, com menor produção de VLDL; diminuem os TG e aumentam o HDL-c;

- Ácido Nicotínico: reduz a mobilização dos ácidos graxos nos hepatócitos com síntese defeituosa e a degradação de lipoproteínas com APO B-100, VLDL e LDL, diminui o LDL-c e os triglicérides, e aumenta o HDL-c;

- Ácidos Ômega-3: diminuem a produção do VLDL-c hepático com redução dos TG;

- Ezetimiba: inibição seletiva da absorção intestinal do colesterol da dieta e dos sais biliares por meio da inibição da proteína do estero. Não altera a absorção de triglicérides e vitaminas lipossolúveis. Está indicada para o tratamento de hipercolesterolemia, reduzindo os níveis de LDL-c, principalmente quando associada a estatinas;

- Orlistat: inibe as lipases intestinais impedindo a absorção dos lipídeos ingeridos, principalmente triglicerídeos;

- Rimonabant: É um antagonista do receptor canabinóide CB-1 que reduz a lipogênese e eleva os níveis de adiponectina. Reduz a circunferência abdominal e melhora o perfil lipídico, assim como o peso. Não está disponível para comercialização no Brasil.

As recomendações da *American Diabetes Association* estabelecem uma ordem de prioridades a ser seguidas na terapêutica da dislipidemia do diabético adulto<sup>34</sup>:

1) LDL-c elevado: modificações no estilo de vida; medicação de primeira escolha: inibidores da HMG-CoA-Redutase; outras opções medicamentosas: resinas de troca, inibidores da absorção de colesterol, fenofibrato<sup>(3)</sup> ou ácido nicotínico;

<sup>3</sup> O fenofibrato deve ser usado como primeira escolha entre os fibratos na hiperlipemia combinada, devido ao seu efeito redutor de LDL-c.

2) HDL-c diminuído: modificações no estilo de vida, medicamento de primeira escolha: fibratos ou ácido nicotínico<sup>4</sup>;

3) TG elevados: modificações no estilo de vida, controle da glicemia, medicação de primeira escolha: fibratos (genfibrozil ou fenofibrato), ácido nicotínico<sup>1</sup> ou altas doses de estatinas (nas elevações concomitantes do LDL-c);

4) Hiperlipemia combinada: 1ª escolha: melhora do controle glicêmico e altas doses de inibidores da HMG-CoA Redutase; 2ª escolha: melhora do controle glicêmico e associação de estatinas com fibratos<sup>5</sup>; 3ª escolha: melhora do controle glicêmico e associação de estatinas com ácido nicotínico.

## Risco cardiovascular (estudos controlados) LDL e doença cardiovascular

O impacto para a redução do LDL-c foi mensurado no *Heart Protection Study* utilizando-se sinvastatina, durante um período observacional de cinco anos, em 5 963 diabéticos, avaliando-se prevenção primária e secundária de DAC. O RCV estimado foi de 22,0% de novos eventos. O uso de sinvastatina *versus* placebo reduziu significativamente o RCV (20,0% *versus* 25,1% respectivamente)<sup>35</sup>.

A recorrência de eventos coronarianos graves relacionados às concentrações de LDL-c pôde ser analisada em um subgrupo de 202 diabéticos e 4 242 não-diabéticos com DAC, extraídos do estudo 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*)<sup>36</sup>. Doses de 20 e 40mg de sinvastatina foram comparadas ao placebo por um período médio de 5,4 anos. O RR de mortalidade total foi de 0,57 em diabéticos tratados e 0,71 em não diabéticos, e o desenvolvimento de eventos coronarianos graves foi de 0,45 em diabéticos tratados e 0,68 em não diabéticos. Concluiu-se que a redução do LDL-c diminuiu significativamente

a recorrência de eventos coronarianos graves, o mesmo ocorrendo com eventos fatais.

O estudo *Cholesterol and Recurrent Events* (CARE) avaliou 4 159 indivíduos, dentre os quais 586 diabéticos. Os indivíduos diabéticos desenvolveram mais eventos cardiovasculares que os não diabéticos (37% *versus* 25%, respectivamente). A terapêutica com pravastatina resultou em redução de 25% de eventos cardiovasculares, assim como uma taxa de recorrência de eventos cardiovasculares 50% mais baixa<sup>37</sup>.

Um total de 2 838 pacientes diabéticos sem doença cardiovascular prévia foi avaliado no estudo *Collabotative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS). Observou-se uma redução de 37% nos eventos cardiovasculares em pacientes tratados com atorvastatina com relação ao placebo ( $p=0,001$ )<sup>38</sup>.

O estudo *Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin* (STELLAR) comparou a eficácia da utilização de 10mg de rosuvastatina com 10mg de atorvastatina, 20mg de sinvastatina e 20mg de pravastatina, para se atingir a meta de LDL-c inferior a 100mg/dL. Observou-se que o objetivo foi alcançado em 53%, 44%, 14% e 3% dos pacientes utilizando as drogas supracitadas, respectivamente. Comparou-se ainda a resposta na redução de LDL-c utilizando-se doses máximas dos hipolipemiantes. Os pacientes foram tratados com 40mg ao dia de rosuvastatina, 80mg ao dia de atorvastatina, 80mg ao dia de sinvastatina e 40mg ao dia de pravastatina, e apresentaram uma redução nos níveis de LDL-c de 80%, 70%, 53% e 8%, respectivamente. Assim sendo, nem sempre é possível atingir a meta na redução do LDL-c com a monoterapia; em alguns casos é necessária a combinação de estatinas a outros hipolipemiantes<sup>39</sup>.

As evidências com relação à redução do LDL-c e sua associação com a redução do RCV apontam para a importância do uso de estatinas no controle da dislipidemia, principalmente em pacientes com maior risco para DAC, como os diabéticos.

<sup>4</sup> O ácido nicotínico associa-se à piora do controle glicêmico e à presença de muitos efeitos colaterais<sup>39</sup>. Entretanto, doses inferiores a 2g/dia podem ser usadas em diabéticos sem prejuízo no controle glicêmico, que pode ser ajustado com o aumento da dose de antidiabéticos orais.

<sup>5</sup> A associação de estatinas e fibratos (principalmente o genfibrozil) está relacionada ao alto risco de miosite, em especial em diabéticos com nefropatia.



## HDL-c e triglicérides na doença cardiovascular

O *Helsinki Heart Study* apresentou como meta avaliar a prevenção primária de eventos cardiovasculares em 4 081 pacientes, dentre os quais 135 (3,3%) eram diabéticos, utilizando genfibrozil (600mg duas vezes ao dia). A elevação dos níveis de HDL-c e redução dos níveis de LDL-c foram preditivas de redução de RCV, com diminuição do RR em 34,0%<sup>40</sup>.

A importância do HDL-c no RCV foi o objetivo do *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT). Foram observados, durante um tempo médio de 5,1 anos, 2 531 indivíduos com HDL-c menor que 40mg/dL, LDL-c menor que 140mg/dL e TG iguais ou inferiores a 300mg/dL, possuidores de DAC. Os indivíduos foram randomizados quanto ao uso de genfibrozil e placebo e foram mesurados o Infarto do Miocárdio (IM) não fatal e as mortes decorrentes de DAC. A terapêutica produziu uma elevação de 6% no HDL-c e uma redução de 31% nos TG. A redução de RR de eventos cardiovasculares foi 22% menor no grupo tratado ( $p=0,006$ )<sup>41</sup>.

O estudo *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) analisou 9 795 pacientes portadores de *diabetes mellitus* tipo 2, dos quais 2 131 apresentavam doenças cardiovasculares e 7 664 não apresentavam, por cinco anos. Observou-se redução de 24,0% em IM não fatal, diminuição de 13,9% para 12,5% nos eventos cardiovasculares, assim como de 21,0% no número de revascularizações miocárdicas (RVM). Como conclusão do estudo, não houve redução significativa na ocorrência de eventos coronarianos ( $p=0,16$ ). Entretanto ocorreram menos eventos cardiovasculares, pela redução de IM não fatal, assim como RVM. Contudo, 5,9% dos pacientes utilizando placebo fizeram uso de estatinas, o que pode ter minimizado os benefícios do uso de fibratos<sup>42</sup>.

Haffner et al.<sup>42</sup> avaliaram a recidiva de infarto do miocárdio (IMr) e de infartos novos (IMn) em 1 059 diabéticos Tipo 2 versus 1 373 não diabéticos. Após sete anos, os IMn ocorreram em 3,5% dos casos em não diabéticos e 20,0% em diabéticos. Os IMr

corresponderam a 18,8% dos casos em não diabéticos e 45,0% em diabéticos. A razão entre o risco de mortalidade por DAC em diabéticos sem IM prévio, comparada a não diabéticos com IM prévio, não é significativamente diferente de 1,0. Essa observação sustenta a recomendação de que a terapêutica na prevenção primária da DAC em diabéticos deve ser tão agressiva quanto a da prevenção secundária em não diabéticos.

A dislipidemia, entendida como fator de risco independente e associado ao diabetes mellitus, ou ainda como um dos componentes da síndrome metabólica, requer medidas terapêuticas racionais e efetivas que reduzam o desenvolvimento acelerado da doença cardiovascular e de seu impacto sobre os indicadores de saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Wingard DL, Barret-Connor E. Family history of diabetes and cardiovascular disease risk factors and mortality among euglycemic, borderline hyperglycemic, and diabetic adults. *Am J Epidemiol*. 1987; 125(6):948-58.
2. Wajchenberg BL. Disfunção endotelial no diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2002; 46(4):514-9.
3. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes [Technical review]. *Diabetes Care*. 1988; 21:160-78.
4. Borggreve SE, De Vries R, Dullaart PP. Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 *diabetes mellitus*: role of lipolytic enzymes, lecithin cholesterol acyl transferase and lipid transfer proteins. *Eur J Clin Invest*. 2003; 33(12):1051-69.
5. Goldberg IJ. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2001; 86(3):965-70.
6. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *Jama*. 1996; 276(11):875-81.
7. Rhodes CJ, White MF. Molecular insights into insulin action and secretion. *Eur J Clin Invest*. 2002; 32(3):3-13.

8. Montagnani M, Ravichandran LV, Chen H, et al. Insulin stimulated activation of eNOS is independent of CA2+ but requires phosphorylation by Akt at Ser (1179). *J Biol Chem.* 2001; 276(32):30392-8.
9. Chen H, Montagnani M, Funahashi T. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells through AMPK-dependent phosphorylation of eNOS at Ser 1179. *Diabetes.* 2003; 53(2):1839-45.
10. Mineo C, Yuhanna IS, Quon MJ, Shaul PW. High density lipoprotein-induced endothelial nitric-oxide synthase activation is mediated by Akt and MAP kinases. *J Biol Chem.* 2003; 278(11):9142-9.
11. Pittas AG, Joseph NA, Greensberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2004; 89(2):447-52.
12. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent *diabetes mellitus*: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ.* 1998; 316(7134):823-8.
13. Brown AS. Lipid management in patients with *diabetes mellitus*. *Am J Cardiol.* 2005; 96(Suppl):26E-32E.
14. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne Parikka Y, et al. Prevention of type 2 *diabetes mellitus* by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344(18):1343-50.
15. American Diabetes Association. Physical Activity/Exercise and diabetes [Position Statement]. *Diabetes Care.* 2004; 27(1):58-62.
16. American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes [Position Statements]. *Diabetes Care.* 2004; 27(1):36-65.
17. The diabetes and nutrition study group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Recommendations for the nutritional management of patients with *diabetes mellitus*. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 3(12):725-31.
18. Krauss RM, Eckel RH, Howard B. AHA dietary guidelines: revision 2000 a statement for health care professionals from the Nutrition Committee. *Am Heart Assoc Circ.* 2000; 102(18):2284-99.
19. Dietary supplementation with N-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione Trial. Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio. *Lancet.* 1999; 354(9177):447-55.
20. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR, et al. For UK. Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 59: Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factor for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25(5):894-9.
21. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes (UKPDS 66). *Diabetes Care.* 2004; 27(1):201-7.
22. DECODE Study Group on Behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2003; 26(3):688-96.
23. Desfaits AC, Serri O, Renier G. Normalization of plasma lipid peroxides monocytes adhesion, and tumor necrosis factor production in niddm patients after gliclazide Treatment. *Diabetes Care.* 1998; 21(4):487-93.
24. Effects of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS 34. *Lancet.* 1998; 352(9131):854-65.
25. Abassi F, Chu JW, McLaughlin T, Lamendola O, Leary ET, Reaven GM. Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 *diabetes mellitus*. *Metabolism.* 2004; 53(2):159-64.
26. Chiasson JL, Jose RG, Gomis R, Manefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM Trial. *Jama.* 2003; 290(4):486-94.
27. Mimura K, Umeda, Hiramatsu S, Taniguchi S, Onoy N, et al. Effects of a new oral hypoglycaemic agent (CS O45) on metabolic abnormalities and insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 1994; 11(7):685-91.
28. Gerich JE. Redefining the clinical management of type 2 diabetes: matching therapy to pathophysiology. *Eur J Clin Invest.* 2002; 32(3):46-53.
29. Hsueh WA, Law RE: PPAR gamma and atherosclerosis: effects on the cell growth and movement. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21(12):1891-5.
30. Guo Q, Sahoo SP, Wang PR, Milot DP, Ippolito MC, WU MS, et al. A novel peroxisome proliferator activated receptor alpha/gamma dual agonist demonstrates favorable effects on lipid homeostasis. *Endocrinology.* 2004; 145(4):1640-8.
31. Olansky L, Maichetti A, Lay H. Multicenter retrospective assessment of thiazolidinedione monotherapy and

- combination therapy in patients with type 2 diabetes: comparative subgroup analyses of glycemic control and blood lipid levels. *Clin Ther.* 2003; 25(B):64-80.
32. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AI, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with merformin in the treatment of type 2 *diabetes mellitus*: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther.* 2000; 22(12):1395-409.
33. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. American Diabetes Association: dyslipidemia management in adults with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care.* 2004; 27(1):68-71.
34. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MCR/BHF heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5.963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet.* 2003; 361(9374):2205-16.
35. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care.* 1997; 20(4):614-20.
36. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moyé LA, Howard BV, Howard WJ, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation.* 1998; 98(23):2513-9.
37. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364(9435):685-96.
38. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, Cain VA, Bryzinski BS, Blasetto JW. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin.* 2003; 19(8):689-98.
39. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Maänttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. *Impl Treatment Circulation.* 1992; 85(1):37-45.
40. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, Schaefer EJ, Elam MB, Anderson JW, et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL intervention trial (VA-HIT). *Diabetes Care.* 2003; 26(5):1513-7.
41. Keech A, Simes RJ, Barter P. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 *diabetes mellitus* (the FIELD study): randomized controlled trial. The FIELD investigators. *Lancet.* 2005; 366(9500):1849-61.
42. Haffner SM, Lehto S, Ronemaat, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2, diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339(4):229-34.

Recebido em: 14/3/2007

Aprovado em: 6/11/2007





## Metástase de carcinoma de células transicionais da bexiga para valva aórtica: relato de caso com necropsia

### *Transitional cell carcinoma with metastasis to the aortic valve: case report with necropsy*

Maria Aparecida Barone TEIXEIRA<sup>1</sup>  
Camila Motta VENCHIARUTTI<sup>2</sup>  
Ralcyon Francis Azevedo TEIXEIRA<sup>3</sup>  
Luciana SACILOTTO<sup>4</sup>  
Carlos Osvaldo TEIXEIRA<sup>1</sup>

### RESUMO

A neoplasia primária da bexiga urinária é o tumor mais comum do trato urinário e tem como principal sintoma a hematúria macroscópica. O tipo histológico mais freqüente é o carcinoma de células transicionais. Em 20% dos casos ocorre progressão do tumor com invasão da lâmina própria, o que está associado a um alto índice de metástase por contigüidade, linfática e hematogênica. Neste artigo descreve-se o caso de um paciente de 65 anos com episódios de hematúria recorrente secundária a um carcinoma de células transicionais da bexiga urinária que, devido ao alto grau de indiferenciação e ao estadió avançado, somente foi diagnosticado *post mortem*, por meio de estudo necroscópico no qual também foi encontrada metástase para coração, na valva aórtica, sítio de metástase ainda não descrito pela literatura.

**Termos de indexação:** Metástase linfática. Metástase neoplásica. Neoplasias da bexiga urinária. Neoplasias urológicas. Necropsia.

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Faculdade de Medicina, Grupo de Estudo em Correlação Anátomo-Clinica. Av. John Boyd Dunlop, s/n., Jd. Ipaussurama, 13059-904, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: M.A.B.TEIXEIRA. E-mail: <gecac.puc@gmail.com>.

<sup>2</sup> Residente em Clínica Médica, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Residente em Infectologia, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Residente em Cardiologia, Instituto do Coração, Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

## ABSTRACT

*Bladder cancer is the most common neoplasm of the urinary tract and its main symptom is gross hematuria. The most frequent histological presentation is transitional cell carcinoma and 20% of these cases spread to a thin layer of connective tissue (called lamina propria) which is associated with higher risk of spreading by contiguity and hematogenous and lymph node metastasis. This paper describes a case of a 65-year-old patient with recurring episodes of gross hematuria secondary to transitional cell carcinoma of the bladder. The neoplasm and metastasis to the aortic valve were only diagnosed post mortem during a necropsy, probably because of the poor cell differentiation and advanced stage. Transitional cell carcinoma metastasis to a heart valve has not been previously mentioned in the literature.*

**Indexing terms:** *Lymphatic metastasis. Neoplasm metastasis. Urinary bladder neoplasms. Urologic neoplasms. Necropsy.*

## INTRODUÇÃO

A neoplasia primária da bexiga urinária é o tumor mais comum do trato urinário, correspondendo a 6,5% de todos os casos de câncer anualmente<sup>1</sup>. A incidência aumenta com a idade, especialmente após os 60 anos<sup>2</sup>. Cerca de 75,0% dos pacientes com câncer de bexiga são do sexo masculino. Um dos fatores de risco estabelecidos é o tabagismo: os fumantes possuem quatro vezes mais chances de desenvolver neoplasia de bexiga que a população geral<sup>3</sup>. O principal sintoma do câncer de bexiga é a hematúria macroscópica, que aparece em 80,0% dos casos e, menos freqüentemente, o aumento da freqüência urinária, que aparece em cerca de 20,0% dos casos<sup>2,4</sup>.

Cerca de 15% a 20% dos casos de câncer de bexiga progride com invasão da lâmina própria, o que está associado a um alto índice de metástase linfática para linfonodos regionais, e hematogênica<sup>1</sup>, principalmente para fígado, pulmão e ossos<sup>2,5</sup>. O tipo histológico que corresponde a 90% dos casos de neoplasia de bexiga é o carcinoma de células transicionais, sendo o grau celular de diferenciação do tumor um importante fator prognóstico na progressão para tumor invasivo<sup>5-6</sup>. Segundo estudos necroscópicos, o acometimento do coração por metástases provenientes de carcinoma de bexiga é raro, ocorrendo em apenas 6% dos casos<sup>7</sup>. A presença de sinais ao exame físico que indiquem presença de metástases cardíacas aparece em

poucos casos e depende do tamanho e da localização do tumor; ocorre principalmente nos casos em que o pericárdio é acometido, sendo a manifestação mais comum o tamponamento cardíaco<sup>7</sup>.

## Relato do Caso

Paciente de 65 anos, pardo, internado para investigação e controle clínico de episódios recorrentes de hematúria intensa e emagrecimento de 10kg em um ano e três meses. Como antecedente pessoal relevante, havia sido tabagista de vinte cigarros por dia durante 35 anos. Ao exame físico encontrava-se descorado +++, com linfonodos palpáveis em cadeia inguinal esquerda com cerca de 1cm de diâmetro, de consistência endurecida e aderidos a planos profundos; e a próstata encontrava-se endurecida, com lobo esquerdo aumentado. A Urina I mostrou hematúria, leucocitúria e proteinúria, e o hemograma acusou anemia microcítica hipocrômica com hemoglobina de 4,6g/dL. Apresentava uréia de 133mg/dL e creatinina de 6,3mg/dL. A conduta foi transfusão de concentrado de hemácias, introdução de antibioticoterapia, controle hemodinâmico e hidroeletrolítico. Foi enviado material para urocultura e antibiograma. A cistoscopia não forneceu elucidação diagnóstica devido à presença de grande coágulo aderido à parede vesical, impossível de ser extraído durante o procedimento.

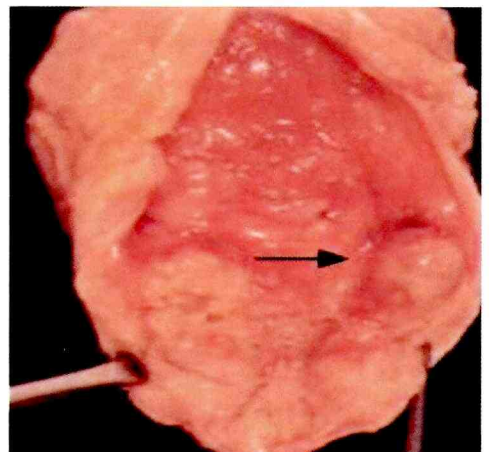
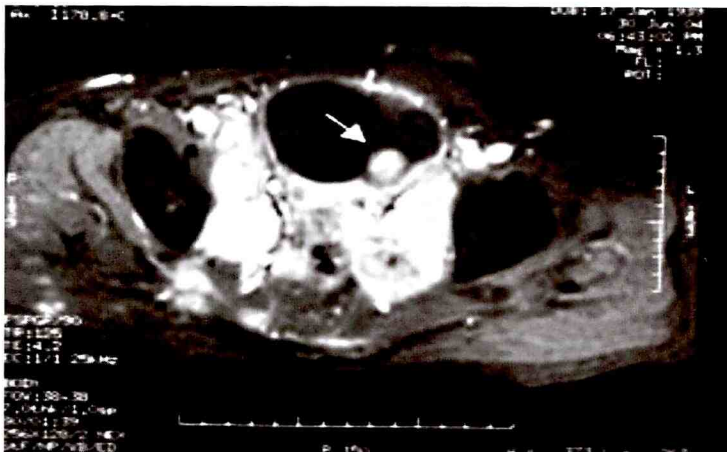
O paciente foi então submetido a Ressonância Nuclear Magnética (RNM), que revelou extensa linfonodomegalia retroperitoneal e pélvica, deslocamento da aorta e veia cava inferior, anteriormente e ureteres lateralmente, além de acentuada hidronefrose bilateral com início no meato ureteral. A próstata fora descrita com tamanho aumentado e captação heterogênea do contraste, com componentes de partes moles acometendo o assoalho da bexiga urinária (Figura 1) e parede anterior do reto, o que levou ao provável diagnóstico de câncer de próstata com extensa linfonodomegalia metastática e infiltração vesical. Para confirmação diagnóstica, a próstata e três linfonodos inguinais foram biopsiados e foi encontrada na próstata apenas hiperplasia benigna; em todos os linfonodos foi encontrado carcinoma indiferenciado não definido pela imunohistoquímica. Foi utilizado o kit: 35BH11, 34BE12, CK7, CK20, EMA, CEA, Ca19.9, Vimetina, HMB-45, PSA, Fetoproteína, PLAPH e CD30.

Devido ao aumento dos níveis de uréia e creatinina, o paciente foi submetido a diálise e, posteriormente, a nefrostomia à esquerda, para minimizar a insuficiência pós-renal. A urocultura foi positiva para *Escherichia coli*. Permaneceu internado por mais 14 dias e apresentou piora clínica, com hipotermia, hipotensão, taquicardia e hemograma com grande leucocitose e desvio à esquerda; evoluiu

para óbito, atribuído a choque séptico secundário à infecção do trato urinário, que não cedeu com a antibioticoterapia prescrita.

Na macroscopia, a bexiga urinária apresentava mucosa irregular, edemaciada, com áreas hemorrágicas e vários nódulos, sendo o maior deles vegetante e infiltrativo, medindo cerca de 2.0 X 2.0 x 2.0 centímetros (Figura 1), que a microscopia revelou tratar-se de carcinoma de células transicionais de bexiga grau III (Figura 2). As demais regiões da bexiga estavam acometidas na análise histológica, incluindo região de trigono vesical, o que levou a invasão bilateral da porção distal dos ureteres. Esses achados constituem o substrato anatômico responsável pelo quadro de hematúria recorrente e não responsiva ao tratamento clínico instituído. A próstata encontrava-se aderida à bexiga pela invasão tumoral; o aspecto macroscópico era de hiperplasia benigna, com múltiplos nódulos bem definidos em região periuretral, confirmada pelo estudo histológico.

Havia disseminação linfática do tumor com grande massa retroperitoneal formada por linfonodos coalescentes envolvendo aorta na emergência das artérias renais até a bifurcação das artérias ilíacas. Microscopicamente, a estrutura dos linfonodos encontrava-se totalmente substituída por células carcinomatosas. Além da invasão proximal do ureter, havia também



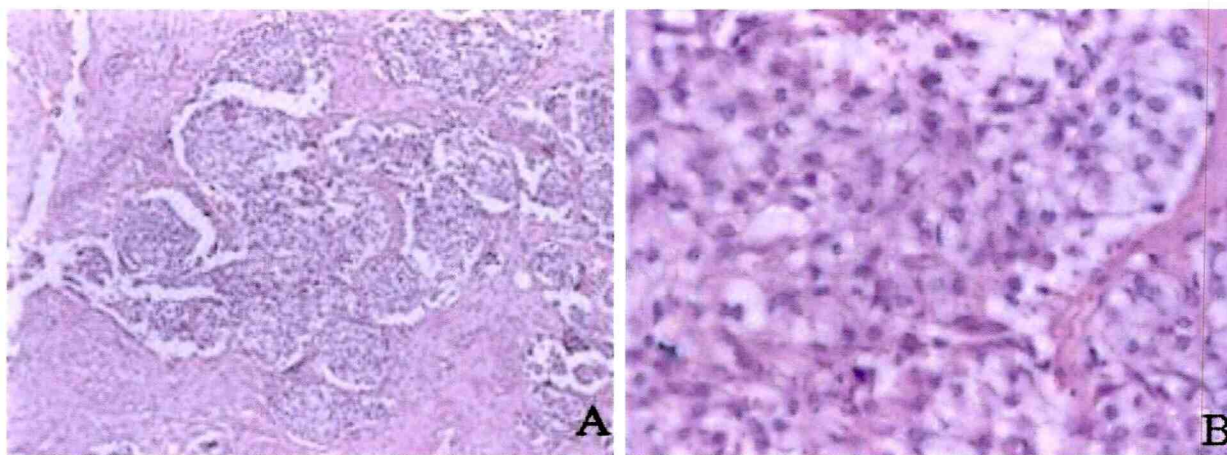
**Figura 1.** A) Ressonância nuclear magnética da bexiga mostrando invasão da parede vesical e B) bexiga aberta pela face anterior mostrando nódulo vesical (seta).

compressão de ureteres pelos linfonodos acometidos pelo tumor, levando à obstrução e dilatação ureteral com correlação fiel ao achado radiológico encontrado na ressonância nuclear magnética (Figura 3), o que justificou a insuficiência pós-renal.

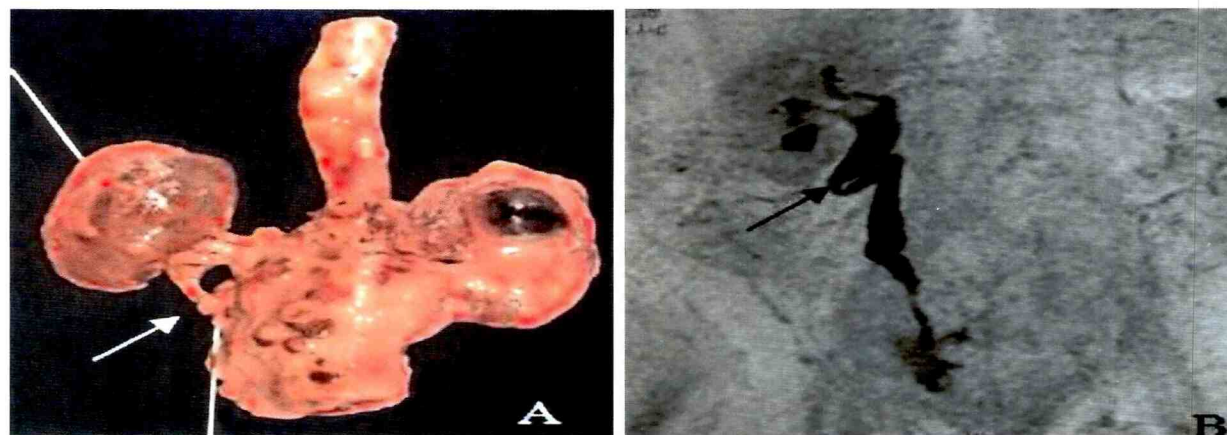
No rim esquerdo foram encontrados 50mL de líquido purulento em pelve, espessamento da cápsula renal, e o pólo superior encontrava-se invadido pela massa tumoral por contigüidade. Na microscopia foi encontrada também pielonefrite aguda, justificando a septicemia.

Durante a análise macroscópica do coração, observou-se vegetação aderida à lascínea ântero-interna da valva aórtica, com áreas de perfuração (Figura 4). Microscopicamente, havia células da neoplasia vesical associadas a colônias de bactérias (Figura 5). Não havia substrato clínico correspondente a este achado. As demais regiões foram examinadas e não foi encontrada neoplasia em miocárdio e pericárdio.

O presente relato cumpre os princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki<sup>8</sup> e as normas da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)<sup>9</sup>.

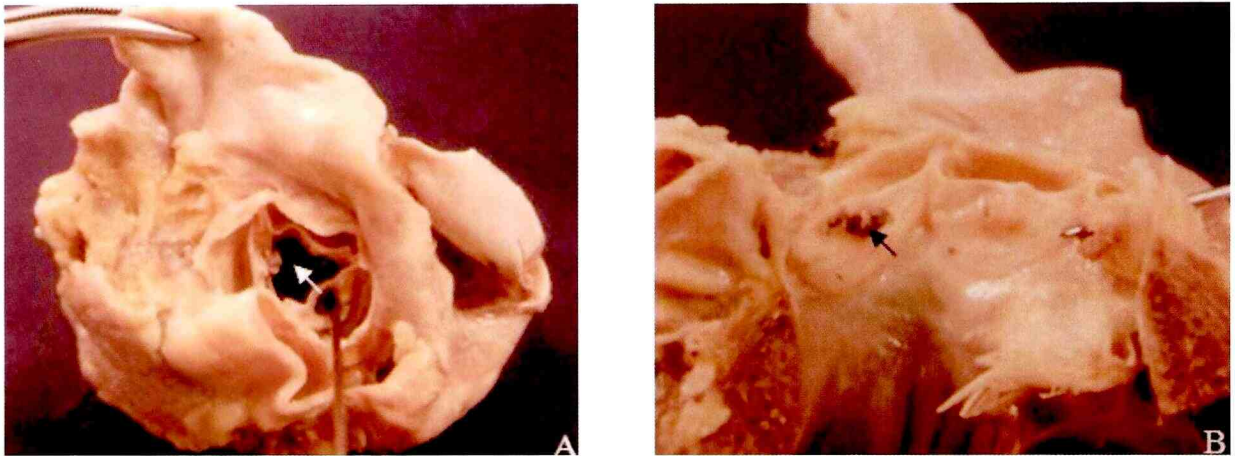


**Figura 2.** Fotomicrografia de fragmento do nódulo vesical que revelou carcinoma urotelial grau III, coloração hematoxilina-eosina. A) Aumento original de 100x e B) aumento original de 400x.

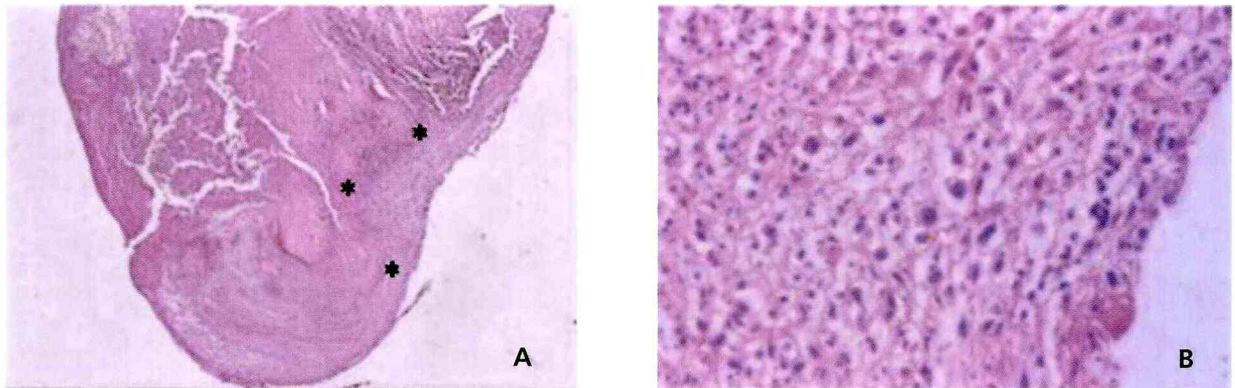


**Figura 3.** A) vista anterior da aorta que se encontrava envolvida por linfonodos coalescentes. O estilete está “cateterizando” o ureter direito que estava obstruído pela massa tumoral (seta) correlação fiel com B) Ressonância nuclear magnética mostrando dilatação do terço médio de ureter por obstrução ureteral.





**Figura 4.** A) vista superior do coração mostrando vegetação aderida a lascínea ântero-interna (seta) e perfuração em lascínea ântero-externa cateterizada por estilete. B) aorta aberta pela face anterior evidenciando a vegetação (seta) e a perfuração (estilete).



**Figura 5.** A) Fotomicrografia da vegetação aderida em valva aórtica com presença de tecido fibroso infiltrado por células tumorais provenientes do carcinoma urotelial de bexiga (\*), coloração hematoxilina-eosina, aumento original de 40x. B) Pormenor da área infiltrada por células tumorais, coloração hematoxilina-eosina, aumento original de 400x.

## DISCUSSÃO

O estadió avançado da doença, com disseminação tumoral intensa tanto por via linfática como por contigüidade, impossibilitou o diagnóstico do sítio primário do tumor em vida, mesmo sendo utilizadas a cistoscopia e a RNM. Devido ao alto grau de indiferenciação do carcinoma de células transicionais de bexiga, a biópsia de linfonodo não foi conclusiva para elucidação do caso. Segundo a literatura, as metástases hematogênicas ocorrem

predominantemente nos casos em que existe invasão tumoral local e linfática intensas, como neste, e seu mecanismo fisiopatológico consiste na embolização através da artéria aorta e veia cava com posterior implante de células neoplásicas em órgãos distantes do sítio primário, neste caso a valva aórtica.

Segundo estudos necroscópicos, tumores cardíacos primários são raros, sendo encontrados em 0,0017% a 0,28% das necropsias<sup>10</sup>; por outro lado, metástases para o coração ocorrem em 1,5% a 21,0% dos pacientes portadores de

neoplasia<sup>11</sup>. O local mais acometido é o epicárdio<sup>12</sup>. As neoplasias que mais metastatizam para esse órgão são melanoma<sup>7</sup>, linfoma e câncer de pulmão, e acometem principalmente o pericárdio, nos linfomas, e o miocárdio, nos casos de câncer de pulmão. O paciente não apresentava sintomas clínicos de metástase cardíaca, o que é concordante com a literatura, uma vez que apenas 0,1% das neoplasias que não envolvem o pericárdio são sintomáticas<sup>7</sup>.

O diagnóstico ainda em vida é auxiliado por exames complementares, como ressonância magnética e tomografia computadorizada para os casos de suspeita de metástase intramiocárdica ou pericárdica, e ecocardiograma transtorácico e transesofágico nos casos de suspeitas de metástases intracavitárias<sup>13-14</sup>. Neste caso, nenhum desses exames foi realizado.

A metástase cardíaca do carcinoma transicional de bexiga é um evento extremamente raro, citado em apenas quatro casos na literatura, e os locais acometidos foram o miocárdio<sup>14,15</sup>, pericárdio<sup>16</sup> e artéria pulmonar<sup>17</sup>. Não há relato de casos de metástases de carcinoma de bexiga para endocárdio valvar, e autores relatam apenas sete casos de metástases para endocárdio valvar provenientes de outros tumores primários: Melanoma<sup>18,19</sup>, Sarcoma Sinovial<sup>20</sup>, Tumor de Wilms, Hipernefroma<sup>21</sup>, Câncer de Pulmão e Câncer de Pâncreas<sup>22</sup>.

A divulgação deste caso serve para alertar sobre a importância da necropsia ao revelar apresentações incomuns das doenças e, neste caso, confirmar a origem do tumor indiferenciado, que apesar de todos os exames complementares realizados não foi elucidada em vida.

## REFERÊNCIAS

1. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 1995; 45(1):8-30.
2. Greemlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2000; 50(1):7-33.
3. Van der Meijden APM. Bladder cancer: fortnight review. *BMJ.* 1998; 317(7169):1366-9.
4. Kantoff PW, Zietman LA, Wishnow K. Bladder Cancer. American Cancer Society. 2005. [cited 2007 Feb 28]. Available from: <http://www.cancer.org>
5. Hering FLO. Urologia diagnóstico e tratamento. In: Hering FLO. Câncer de bexiga. São Paulo: Rocca; 1998.
6. Pinto MA. Practical guide of urology. Society Brazilian of Urology, 115:388 [e-journal] 2003; [cited 2007 Feb 28]. Available from: [http://www.sbu.org.br/socios/guia\\_pratico/secao7e.pdf](http://www.sbu.org.br/socios/guia_pratico/secao7e.pdf)
7. Roberts WC. Neoplasms involving the heart, their simulators, and adverse consequences of their therapy. *BUMC Proceed.* 2001; 14(4):358-76.
8. World Medical Association. Declaration of helsinki. Edinburg, Scotland: 52 nd General Assembly: WMA. 2000/Oct; [cited 2007 Feb 28]. Available from: <http://www.wma.net>
9. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep). [acesso 2007 fev 28]. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/comissao/eticapesq.htm>
10. Flipse TR, Tazelaar HD, Holmes DR. Diagnosis of malignant cardiac disease by endomyocardial biopsy. *Mayo Clin Proc.* 1990; 65(11):1415-22.
11. Canver CC, Lajos TZ, Bernstein Z, DuBois DP, Mentzer Jr RM. Intracavitary melanoma of the left atrium. *Ann Thorac Surg.* 1990; 49(2):312-3.
12. Nakamura A, Suchi T, Mizuno Y. The effect of malignant neoplasms on the heart. A study on the electrocardiographic abnormalities and the anatomical findings in cases with and without cardiac involvement. *JPN Circ J.* 1975; 39(5):531-42.
13. Butany J, Nair V, Nassemuiddin A, Catton C, Yau T. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2005; 6(4):219-28.
14. Malde DJ, Gall Z, George N. Ventricular rupture secondary to cardiac metastasis of transitional cell carcinoma of the bladder. *Scand J Urol Nephrol.* 2006; 40(2):170-1.
15. Rabkova LM. Metastasis of urinary bladder cancer. *Vopr Onkol.* 1969; 15(12):26-30.
16. Fabozzi SJ, Newton JR Jr, Moriarty RP, Schellhammer PF. Malignant pericardial effusion as initial solitary site of metastasis from transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology.* 1995; 45(2):320-2.

17. Scheppach W, Krenn V, Eck M, Menzel T, Burrows G, Langenfeld H. Tumor cell embolism to pulmonar arteries. *Z Gastroenterol.* 2001; 39(8):583-6.
18. Rosario RT, DiMaio DJ, Lapham RL, Sweeney M, Smalling RMD, Barasch E. Metastatic ocular melanoma to the left ventricle inducing near-syncope attacks in an 84-year-old woman. *Chest.* 2000; 118(2):551-3.
19. Bryant J, Vuckovic G. Metastatic tumors of the endocardium: report of three cases. *Arch Pathol Lab Med.* 1978; 102(4):206-8.
20. Khoo V, Ngan S, Guiney M, Lim-Joon D. Acute vascular embolus resulting from metastatic endocardial involvement with synovial sarcoma: report of a case and review of the literature. *Australas Radiol.* 1997; 41(1):49-52.
21. Caldrony RD, Elliott EC. Secondary carcinoma involving the left atrium. *CA Cancer J Clin.* 1984; 34(1):40-3.
22. Schoen FJ, Hausner RJ, Howell JF, Beazley HL, Titus JL. Porcine heterograft valve replacement in carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981; 81(1):100-5.

Recebido em: 10/8/2007

Versão final reapresentada em: 11/12/2007

Aprovado em: 21/1/2008



## Glans necrosis

### *Necrose de glande*

Lísias Nogueira CASTILHO<sup>1</sup>  
Pedro Luiz Macedo CORTADO<sup>2</sup>  
José Francisco Salles CHAGAS<sup>3</sup>  
Thiago Mussato CARCINONI<sup>4</sup>  
Carlos Augusto Bastos VARZIM<sup>4,5</sup>

#### ABSTRACT

Ischemic necrosis of the glans penis is a rare entity. To this day, roughly fifteen cases have been described. Certain physiological abnormalities are commonly found in association with this condition, including diabetes, chronic renal failure and peripheral vascular disease. Usually the penile lesion suffers black-mummy-shaped necrosis or liquefaction and progresses from dry to wet gangrene. Correct diagnosis and early treatment are essential for a successful treatment.

**Indexing terms:** Ischemia. Necrosis. Penile disease. Renal dialyses.

#### RESUMO

*Necrose isquêmica do pênis é uma situação rara. Atualmente há cerca de 15 casos relatados na literatura. Distúrbios fisiológicos estão comumente associados aos*

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Hospital e Maternidade Celso Pierro, Serviço de Urologia. Campinas, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Real e Benemerita Sociedade Portuguesa de Beneficência, Hospital São Joaquim. São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Universidade Federal de São Paulo, Hospital Heliópolis, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. São Paulo, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Residentes do 3º ano em Urologia, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Hospital e Maternidade Celso Pierro. Av. John Boyd Dunlop, s/n., Jd Ipaussurama, 13060-904, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: C.A.B. VARZIM. E-mail: <cabvarzim@uol.com.br>.

<sup>5</sup> Mestrando, Universidade Federal de São Paulo, Hospital Heliópolis, Pós-Graduação em Ciências da Saúde. São Paulo, SP, Brasil.

*episódios de necrose de glânde, como diabetes, insuficiência renal crônica e doença vascular periférica. Frequentemente a lesão peniana se mumifica, porém ela pode evoluir com liquefação tecidual, progredindo para lesão peniana úmida. O diagnóstico correto e intervenção precoce são essenciais para o sucesso do tratamento.*

**Termos de indexação:** *Isquemia. Necrose. Doenças do pênis. Diálise renal.*

## INTRODUCTION

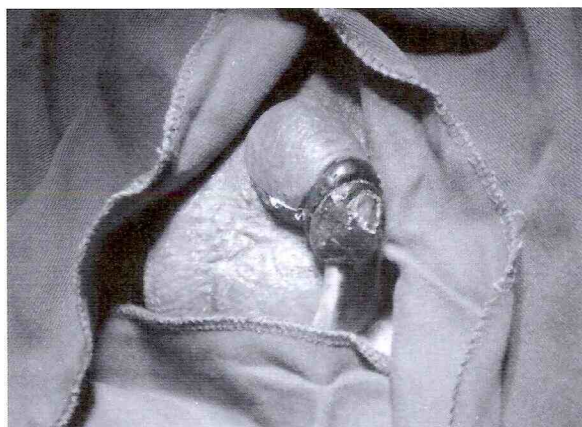
Ischemic necrosis of the glans penis is a rare entity. Until 1994 only three cases had been reported in the literature. To this day, roughly fifteen cases have been described<sup>1</sup>. Certain physiological abnormalities are commonly found in association with this condition, including diabetes, chronic renal failure and peripheral vascular disease. Urethral catheterization may predispose to ischemia of the glans and necrosis<sup>2</sup>. Usually the penile lesion suffers black-mummy-shaped necrosis or liquefaction and progresses from dry to wet gangrene<sup>3</sup>. The resolution of this disease requires accurate and early diagnosis followed by partial or total penectomy.

## Case Report

*First case:* The patient was a 57-year-old man with insulin-dependent *diabetes mellitus* since age 47 years and undergoing hemodialysis for diabetic nephropathy for the last four years. He had severe peripheral vascular disease that required partial leg

amputation despite three revascularizations. While in the hospital for cardiovascular surgery, his urethra had to be catheterized because of a urinary retention. Two days later, he complained of glans pain where there was a small darkening lesion that affected the entire glans within nine days, when a partial penectomy was indicated (Figure 1). The pathology report showed ischemic necrosis and arterial and venous thrombosis. He died three months later due to a myocardial infarction.

*Second case:* The patient was a 63-year-old male with diabetic nephropathy who had undergone hemodialysis since age 58 years. He had had many macro- and microvascular diabetic complications such as retinopathy and peripheral neuropathy. During a hemodialysis session, he presented a small, painful, purple dot in the glans penis, medicated with analgesics. The lesion and the pain increased substantially over four days, when the lesion became wet and the patient developed fever and leukocytosis. He was submitted to partial penectomy and antimicrobial therapy (Figure 2). Nevertheless, he developed sepsis and died four days after surgery.



**Figure 1.** Penile with black-mummy necrosis.



**Figure 2.** Initial penile lesion.

## DISCUSSION

Distal penile necrosis associated with renal failure is a rare entity that can be associated with infection, trauma or ischemia<sup>4</sup>. Some diseases are usually found in association with this condition, including advanced diabetes, renal failure, hyperparathyroidism and peripheral vascular disease.

Stein et al.<sup>1</sup>, reported seven cases of penile necrosis. Five patients were treated expectantly with analgesic and antibiotics, with gangrene resolution in 2 and disease stabilization in 3. Three of the 5 patients recovered as expected and two who underwent penectomy died within 3 months. Hakim et al.<sup>4</sup> concluded that there is no advantage in treating penile gangrene associated with renal failure aggressively with surgery, since the outcome is quite similar. Therefore, expectant treatment of the affected patients may be the best option<sup>1</sup>. Nevertheless this is not a consensus. Bali et al.<sup>5</sup> concluded that there is an association between uremia in diabetics and predisposition to an ischemic-infectious lesion of the penis that fails to respond to antimicrobial therapy, since micro- and macrovascular disease prevents efficient antibiotic concentration in the tissue<sup>5</sup>.

In 1999, Kosar et al.<sup>6</sup> reported a case of glans penis necrosis in a 69-year-old man who had been submitted to a transurethral resection of the prostate for benign prostate hyperplasia, followed by urethral catheter traction<sup>6</sup>. Another way to treat penile ischemia may be to perform an arteriovenous interposition bypass graft between the common femoral artery and the deep dorsal vein of penis. This option was successful in a case where retrograde flow into the corpus spongiosum resulted in immediate pain relief and healing of the ischemic lesions<sup>7</sup>. Kumbkarni et al.<sup>8</sup> report a case of unilateral penile gangrene associated with ipsilateral partial stenosis of the common iliac artery, treated with partial penectomy.

## CONCLUSION

Glans necrosis is a rare entity, frequently associated with diabetes, micro- and macrovascular disease and renal failure. Correct diagnosis and early treatment are essential to prevent its high morbidity and mortality.

## REFERENCES

1. Stein M, Anderson C, Lerner SE, Ricciardil R, Chamberlin JW. Penile gangrene associated with chronic renal failure: report of 7 cases and review of the literature. *J Urol.* 1994; 152(6):2014-16.
2. Nacey JN, Neale TJ, Chrisp JM, Delahunt B. Ischaemic necrosis of the glans penis: a complication of urethral catheterization in a diabetic man. *Aust N Z J Surg.* 1990; 12(10):819-21.
3. Nomura T, Sakamoto F. A case of penile necrosis in a patient with *diabetes mellitus*. *Nippon H G Zasshi.* 1992; 3(7):1138-41.
4. Hakim NS, Haritopoulos KN. Two cases of penile necrosis in diabetics with end-stage renal failure. *Int Surg.* 2001; 11(3):169-72.
5. Bali I, Abdu AF, Nitti VW, Gloster ES, Friedman EA. Penectomy in diabetic patients undergoing maintenance dialysis. *Am J Nephrol.* 1995; 23(2):152-6.
6. Kosar A, Serel TA, Ozturk A, Dogruer K, Tahoglu M. Penile necrosis: unexpected complication following transurethral resection of the prostate. *Scan J Urol Nephrol.* 1999; 10(6):418-9.
7. Tu D, Rashid M, Hunter GC, Orihuela E. Arterialization of deep dorsal vein of penis for penile ischemia. *Urology.* 2005; 288(1):174.
8. Kumbkarn Y, Magsino Junior CH, Dandona P. A diabetic patient with a black penile tip. *J Diabetes Complications.* 1999; 13(5-6):316-9.

Received on: 7/5/2007

Final version resubmitted on: 21/8/2007

Approved on: 19/2/2008





## Diagnóstico precoce do hipotireoidismo congênito: desafio na prática clínica frente a um teste de triagem neonatal normal

*Early diagnosis for congenital hypothyroidism: clinical practice challenge in face of a normal neonatal screening test*

Silvia Diez CASTILHO<sup>1</sup>  
Natália Amaral COSTA<sup>2</sup>

### RESUMO

A inclusão do exame para detectar o hipotireoidismo congênito no teste de triagem neonatal mudou a história natural desta doença que, se não tratada precocemente, pode determinar prejuízos permanentes e irreversíveis ao crescimento e desenvolvimento da criança. Este relato descreve o caso de um menino com hipotireoidismo congênito não detectado na triagem neonatal (amostra colhida no sexto dia de vida) e que só foi diagnosticado meses após o nascimento, embora apresentasse sinais clínicos compatíveis com a doença. A triagem negativa não afasta a possibilidade do hipotireoidismo congênito, cabendo ao pediatra vigiar clinicamente a criança e solicitar novos exames (T4 e TSH) diante de qualquer sintoma sugestivo, para que as conseqüências sejam as menores possíveis.

**Termos de indexação:** Crescimento e desenvolvimento. Hipotireoidismo congênito. Retardo mental. Triagem neonatal.

---

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Faculdade de Medicina. Av. John Boyd Dunlop, s/n., Jd. Ipaussurama, 13060-904, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: S.D. CASTILHO. E-mail: <sdiezcast@puc-campinas.edu.br>; <sdiezcast@hotmail.com>.

<sup>2</sup> Acadêmica, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Faculdade de Medicina. Campinas, SP, Brasil.

## ABSTRACT

*The screening of newborn babies for congenital hypothyroidism has changed the natural history of this disease, which, if not treated early, leads to permanent stunting and/or impaired development. We describe the case of a male child with congenital hypothyroidism not detected by neonatal screening (collected 6 days after birth) and only diagnosed during the second semester of life, despite having shown clinical signs. A newborn screening normal for congenital hypothyroidism does not preclude the development of the disease. Clinical follow-up must be maintained and new exams (T4 and TSH determinations) requested when suggestive symptoms appear in order to avoid irreversible damages.*

**Indexing terms:** *Growth and development. Congenital hypothyroidism. Mental retardation. Neonatal screening.*

## INTRODUÇÃO

Desde a década de 1960 recomenda-se a realização de Teste de Triagem Neonatal (TTN) com o intuito de selecionar na população grupos de crianças com probabilidade elevada para determinadas doenças. Inicialmente Guthrie, nos Estados Unidos, introduziu a dosagem da fenilalanina para detectar a fenilcetonúria<sup>1,2</sup>. Em 1976 esse teste começou a ser realizado pela Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) em São Paulo<sup>2,3</sup>.

A segunda doença adicionada à triagem precoce para erros inatos do metabolismo foi o Hipotiroidismo Congênito (HC). Esta doença é uma das causas mais comuns de retardo mental passível de prevenção; tem incidência de 1:4000 nascidos-vivos, é geralmente assintomática ao nascimento e pode ter sua história natural substancialmente alterada pela introdução de tratamento em sua fase pré-clínica<sup>2-4</sup>.

No Brasil, a dosagem de hormônio tireoideano foi incluída no TTN em 1983, quando sua coleta passou a ser obrigatória por lei em todas as crianças nascidas em hospitais e maternidades do Estado de São Paulo. Essa rotina foi expandida para todo território nacional na década de 1990. Apesar da legislação, sua implantação ocorreu por iniciativa particular, em poucos estados, o que determinou falta de integração entre os serviços, ausência de rotinas uniformes e baixa cobertura populacional<sup>2</sup>.

Em 2001, o Ministério da Saúde lançou o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) com o objetivo de ampliar a triagem existente (fenilcetonúria e HC) incluindo outras doenças congênitas, como as hemoglobinopatias e a fibrose cística, e lançar as bases para a detecção oportuna, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento dos acometidos, tendo como meta atingir uma cobertura de 100% dos recém-nascidos (RN) em todo o País<sup>2,5</sup>.

Para que a resolubilidade e efetividade na identificação e tratamento do HC sejam satisfatórias é necessário que o exame seja colhido adequadamente, a triagem realizada, os casos positivos reconvocados para coleta de nova amostra, o diagnóstico confirmado ou não (verdadeiro-positivo x falso-positivo), o tratamento instituído oportunamente (de preferência até a segunda semana de vida) com doses adequadas de hormônio e o paciente adequadamente acompanhado<sup>2,6</sup>.

Apesar dos avanços ocorridos, o diagnóstico precoce de doenças passíveis de detecção pelo TTN ainda representa um desafio. Em relação ao HC, uma pequena (mas não inexpressiva) porcentagem (5% a 10%) dos RN pode ter resultado falso-negativo (FN), quer tenham sido avaliados o T4, o TSH ou ambos<sup>2,3,7</sup>.

Nesse contexto pretende-se, com este relato de caso, alertar os pediatras para o fato de que um resultado negativo no TTN para o HC não afasta

essa possibilidade diagnóstica, cabendo a eles, na presença de sinais clínicos, solicitar nova avaliação laboratorial de modo a minimizar os danos causados pela doença mediante a pronta instituição de reposição hormonal nos casos confirmados.

## RELATO DO CASO

Menino nascido em 13/2/1997 em Catanduva (SP), de parto normal a termo sem complicações, pesando 3800g, com 49cm de estatura, 36cm de perímetro cefálico e sem qualquer característica que chamasse a atenção dos médicos (RN normal). Pais saudáveis, não consangüíneos. Mãe não fumante ou usuária de drogas refere que a criança chorou logo ao nascer e não apresentou icterícia prolongada. Alta hospitalar 30 horas após o nascimento. O TTN colhido na Unidade Básica de Saúde, no sexto dia de vida, relata: Origem: Ersa-30/Catanduva; PKU: 1,8mg% (normal até 4mg%); T4 neo: 14,3mcg% (normal acima de 6,5mcg%); TSH: dosagem não realizada. Resultado recebido em 6/3/1997 e emitido em 17/3/1997.

A mãe notou desde os primeiros dias que a criança era apática, dormia muito e raramente chorava. Quando estimulada reagia pouco, com discretas expressões faciais, diferindo do comportamento de seu primeiro filho. Mamava com dificuldade devido a obstrução nasal. Tinha pele ressecada, descamação na orelha, cabelo quebradiço e constipação intestinal. A mãe comparecia mensalmente à consulta de puericultura com o filho. Insistia estranhar o comportamento apático da criança e o fato de não sustentar a cabeça; o médico, no entanto, dizia que "tudo estava bem". Aos seis meses de idade foi levantada a hipótese de "problema neurológico". Os pais procuraram o Hospital de Base, em São José do Rio Preto, onde foi diagnosticado HC por agenesia de tireóide pelo ultra-som, cintilografia e dosagem hormonal. Após a investigação iniciou-se a reposição hormonal. Não engatinhou, a erupção do primeiro dente ocorreu com um ano e três meses, sentou com um ano e seis meses, andou com dois anos. Apresenta déficit auditivo, não

adquiriu a fala, não tem controle esfinteriano. Com dez anos e cinco meses, pesa 59kg e mede 146,8cm (obeso com estatura mediana), tem retardo mental grave e freqüente a APAE de sua cidade.

Este relato de caso teve parecer favorável do Comitê de Ética da PUC-Campinas e o consentimento livre e esclarecido do pai da criança (protocolo 592/07).

## DISCUSSÃO

Trata-se de um caso de HC por agenesia de tireóide, não diagnosticado pelo TTN (falso-negativo), que pela demora da suspeita clínica determinou retardo mental importante e irreversível em um menino que poderia ter um prognóstico melhor caso o quadro tivesse sido identificado e tratado mais cedo.

O objetivo do TTN para HC é assegurar que o RN receba tratamento apropriado, a tempo e em dose suficiente, de tal forma que os efeitos da falta do hormônio não causem dano importante e irreversível à criança<sup>8</sup>. O ideal é que a reposição hormonal seja iniciada até a segunda semana de vida (para que não haja comprometimento do quociente de inteligência) com dose de 9,5mcg/kg ou mais por dia. Quando esta se iniciar após os dois meses de idade, a recuperação física e estatural podem ser satisfatórias, mas a criança não terá desenvolvimento neurológico normal<sup>2,4</sup>.

O eixo hipotálamo-hipófise-tireóide do feto começa a funcionar por volta do sexto mês de gestação e está maduro no RN a termo. Se o feto desenvolver hipotiroidismo, alguns órgãos, como o sistema nervoso central e o esqueleto, podem ser afetados, mas em geral o RN tem aparência normal ao nascimento, pois está protegido pela passagem transplacentária do hormônio tireoidiano materno. Nesses bebês o aumento da iodotironina deiodinase no cérebro transforma o T4 materno em T3. Essa conversão é suficiente para que as concentrações cerebrais de T3 sejam próximas ao normal<sup>9</sup>. Assim, a detecção e o tratamento precoce podem reverter a maioria dos casos de HC.

O Guia de Recomendações da Academia Americana de Pediatria para a Triagem do HC, emitido em 1993, recomendava que o exame fosse colhido entre o segundo e o sexto dia de vida<sup>9</sup>. Na atualização dessas recomendações (2006) orienta-se que o exame seja coletado entre o segundo e o quarto dia de vida, de modo a permitir que o resultado seja comunicado a tempo - sete dias para os resultados positivos e dez a 14 dias para todos os resultados (confirmação do verdadeiro-positivo e o resultado negativo) - e a reposição hormonal iniciada até duas semanas após o nascimento<sup>4</sup>.

A criança em questão teve o exame colhido dentro do prazo e rotinas preconizados na época. Ward et al.<sup>10</sup> referem que na década de 1990 existiam duas estratégias para o diagnóstico precoce do HC. O programa recomendado pela Comissão de HC da Sociedade de Endocrinologia e Metabologia utilizava a dosagem do TSH no sangue do cordão, reservando a dosagem de T4 para a confirmação do diagnóstico, e o programa recomendado pela APAE empregava a dosagem de T4 por punção do calcanhar, seguida da dosagem do TSH, na mesma amostra, como segundo exame. O resultado, no entanto, demorou muito para ser emitido (34 dias após o nascimento). Esta demora, na falta do hormônio, é suficiente para prejudicar o desenvolvimento cognitivo da criança.

O Ministério da Saúde, desde 2004, recomenda que o TTN para o HC seja colhido entre o quinto e o sétimo dia de vida, quando existe estabilização da função hormonal do RN e possibilidade de diagnosticar e iniciar o tratamento precoce dos casos positivos<sup>2</sup>. O manual de normas técnicas e rotinas operacionais do PNTN determina que nos casos positivos a família seja reconvocada rapidamente, via hospital, para nova coleta de material, enquanto os resultados negativos são enviados pelo correio e chegam às mãos da família após sessenta dias<sup>2</sup>. Essa rotina está longe de ser ideal. Muitos pais deixam de retirar o exame e/ou o pediatra interpreta o resultado como "ausência de HC", esquecendo-se da possibilidade do falso-negativo. Esse resultado pode ocorrer tanto por erros de coleta (sangue insuficiente), identificação do material e processamento laboratorial (embora sejam

escolhidas técnicas com alta confiabilidade), ou emissão do resultado (digitação ou troca de exames), quanto em situações em que a criança apresenta T4 normal pela passagem transplacentária de hormônio materno ou doença compensada (T4 normal e TSH elevado)<sup>2,4</sup>.

Embora a dosagem simultânea de T4 e TSH tenha maior sensibilidade para a detecção do HC, o custo impede sua realização de rotina. Muitos serviços optam pela dosagem do T4, sendo o TSH solicitado só quando o T4 estiver abaixo do normal. Outros preferem a dosagem primária de TSH, dado às altas taxas de falso-positivos que a dosagem do T4 apresenta<sup>4</sup>. As duas estratégias são válidas de acordo com as normas do Ministério da Saúde<sup>2</sup> que, como procedimento de triagem, estabelece a medida do TSH em amostra colhida em papel filtro nos primeiros sete dias de vida, seguido de dosagem de T4 livre e TSH em amostra de soro quando o TSH for >20mUI/L, ou a medida de T4, seguida de TSH na mesma amostra quando o T4 for < que o percentil 10 (considerado suficientemente baixo para minimizar os casos falso-positivos e alto para detectar as crianças afetadas). Adverte, no entanto, que resultados falso-positivos e falso-negativos podem ocorrer em qualquer laboratório, independentemente dos procedimentos adotados<sup>2</sup>.

No caso em questão em que foi solicitado apenas o T4, um resultado normal (falso-negativo) eliminou a possibilidade de se detectar aumento do TSH, que apontaria para uma anomalia da tireóide. Caso o TSH estivesse normal poderíamos ainda estar frente a um atraso na maturação do eixo hipotálamo-hipófise.

É importante ressaltar que mesmo na ausência de erros humanos ou técnicos, 5 a 10% dos RN com HC apresentam concentrações normais de hormônio no TTN, segundo a Academia Americana de Pediatria, quer tenha sido dosado o T4 ou o TSH<sup>2,4,7</sup>. Esse fato determinou que o teste de triagem, em alguns estados americanos, seja coletado em dois períodos. O primeiro na alta hospitalar, entre o segundo e o quarto dias, e uma nova amostra após duas semanas de vida<sup>4</sup>. A incidência adicional de HC detectado na segunda amostra é de 1:30000 e, em geral, o diagnóstico é feito em crianças com

baixo peso ou com atraso na elevação do TSH por imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise<sup>4</sup>. Os médicos, portanto, devem conhecer as limitações de cada método de triagem para o HC e estar alertas para aspectos clínicos que podem levar à suspeita de resultado falso-negativo.

Durante seis meses, a mãe compareceu a todas as consultas de puericultura, mostrando-se preocupada com o comportamento do filho desde os primeiros dias de vida; no entanto, nenhuma conduta foi tomada. É importante observar que a criança com HC pode não apresentar qualquer manifestação ao nascimento ou apresentar sintomas que, muitas vezes, não são reconhecidos como manifestação da doença, como nesta criança, que dormia muito, não se interessava pelas mamadas, apresentava obstrução nasal, constipação intestinal, pele seca e descamativa e reagia pouco aos estímulos. Outro sinal que deve ser considerado é a persistência de hiperbilirrubinemia indireta prolongada, não presente neste caso. Após a constatação de que o desenvolvimento neuro-psicomotor da criança estava atrasado, novas dosagens hormonais confirmaram o detectado pelo ultra-som e a cintilografia; a criança era portadora de agenesia de tireóide. O comprometimento intelectual e adaptativo revela que a introdução tardia do tratamento, embora não tenha comprometido a estatura de modo importante, determinou dano mental irreversível na criança, que sentou e andou tardiamente e não adquiriu controle esfinteriano e fala.

## CONCLUSÃO

O pediatra deve permanecer atento ao exame clínico mesmo tendo em mãos um resultado normal para a avaliação de HC no TTN. Uma criança com teste negativo pode apresentar a doença, pois esta pode manifestar-se tardiamente ou até mesmo ser adquirida após o nascimento. A possibilidade de erros humanos cometidos na coleta, identificação do material e notificação do resultado, bem como erros intrínsecos ao teste também precisa ser considerada. Diante de sintomas clínicos sugestivos, o médico deve solicitar prontamente novas dosagens hormonais, na tentativa de minimizar as conseqüências da doença.

## REFERÊNCIAS

1. Therrel BL, Adams J. Newborn screening in North America. *J Inher Metab Dis*. 2007; 30(4):447-65.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal. 2a. ed. Ampliada. Brasília; 2004. [acesso 2008 dez. 22]. Disponível em: [http://dtr2001.saude.gov.br/editora/produtos/livros/pdf/04\\_0808\\_M1.pdf](http://dtr2001.saude.gov.br/editora/produtos/livros/pdf/04_0808_M1.pdf)
3. Souza CFM, Schwartz IV, Giugliani R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2002; 7(1):129-37.
4. American Academy of Pediatrics, Rose SR, Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Association, Brown RS, Public Health Committee, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006; 117(6):2290-303.
5. Marini de Carvalho T, Pimentel dos Santos H, dos Santos ICGP, Vargas PR, Pedrosa J. Newborn screening: a national public health programme in Brazil. *J Inher Metab Dis*. 2007; 30(4):615.
6. Desposito F, Lloyd-Puryear MA, Tonniges TF, Rhein F, Mann M. Survey of pediatrician practices in retrieving statewide authorized newborn screening results. *Pediatrics*. 2001; 108(2):E22 ;e22.
7. Yunis KA, Nasr MR, Lepejian G, Najjar S, Daher R. False-negative primary neonatal thyroid screening: the need for clinical vigilance and secondary screening. *J Med Screen*. 2003; 10(1):2-4.
8. American Academy of Pediatrics, Newborn Screening Task Force. Serving the family from birth to the medical home: newborn screening a blueprint for the future. *Pediatrics*. 2000; 106(2):389-427.
9. American Academy of Pediatrics. Section on Endocrinology and Committee on Genetics. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics*. 1993; 91(6):1203-9.
10. Ward LS, Maciel RMB, Magalhães RF, Kunii IS, Kurazawa GK, Matsumura LK, et al. Comparação de duas estratégias para a detecção precoce do hipotiroidismo congênito. *Rev Ass Med Bras*. 1998; 44(2):81-6.

Recebido em: 6/11/2007

Versão final reapresentada em: 4/1/2008

Aprovado em: 11/2/2008



## ÍNDICE DE AUTORES

<b>A</b>		<b>F</b>	
ABDALLAH, Vânia Olivetti Stephen	71	FERNANDES, Michelle	209
ALMEIDA, Ana Carolina Conde	121	FERRAZ, Cristiane Leal de Morais e Silva	109
ALMEIDA, Ana Paula Fernandes de	267	FERREIRA, Maria Cristina Furian	193
ALMEIDA, Elizabeth Crepaldi de	31	FERREIRA, Maria de Lourdes da Silva Marques	5
ALVARENGA, Marcelo	193	FIGUEIREDO, Vanessa Catherina Neumann	97
AQUINO, Luana	209	FONSECA, Jakeline Godinho	109
ARRUDA, Lúcia Helena Favaro de	121, 187	FONSECA, Lineu Corrêa	145
AXIOTES, Eudes Clistenes Guerra	257	FRAGA, Andréa de Melo Alexandre	79
		FRIGÉRIO, Rafaela Narega	187
<b>B</b>		<b>G</b>	
BARROS, Alcidézio Luiz Sales de	151	GONTIJO FILHO, Paulo Pinto	71
BARROS, Keylla Marinho Albuquerque	257	GUANAIS, Maria Adelina Biondi	175
BASSO, Débora Fernanda	221	GUSMON, Carla Cristina	193
BELLUOMINI, Fernando	79		
BERNARDES, Thiago	15	<b>I</b>	
BERTOLINI, Patrícia Fernanda Roesler	175	IKARI, Thaís Emi	233
BIONDI FILHO, Oswaldo	175		
BORGES, Fernanda	209	<b>K</b>	
BRANDÃO, Marcelo Barciella	79	KREISNER, Paulo Eduardo	251
BRISIGHELLI NETO, Atílio	57	KUPEK, Emil	221
BRITO, Denise von Dolinger de	71		
<b>C</b>		<b>L</b>	
CAETANO, Samira Montorsi	57	LAGO, Carlos Augusto	127
CARCINONI, Thiago Mussato	285	LEITE SEGUNDO, Airton Vieira	23, 257
CARRARD, Vinícius Coelho	51	LIPAY, Maíra Somenzari	31
CARMO, Elaine Dias do	245		
CASTILHO, Lísias Nogueira	285	<b>M</b>	
CASTILHO, Sílvia Diez	289	MACHADO, Marcella Jardim da Franca	109
CHAGAS, José Francisco	193	MANTELLI, Melissa	233
CHAGAS, José Francisco Salles	285	MARMO, Denise Barbieri	79
CHAVES, Fátima Regina	267	MIGUELEZ, Maria Carolina de Abreu Sampaio	187
CORRÊA FILHO, Heleno Rodrigues	233	MONTEIRO, Maria Inês	233
CORREA, Carlos Roberto da Silveira	161	MOURA, Lucas	267
CORSO, Arlete Catarina Tittoni	221		
CORTADO, Pedro Luiz Macedo	285	<b>N</b>	
COSTA, Natália Amaral	289	NASCIMENTO, Elisabet Pereira Lelo	161
		NASCIMENTO, Mirella Marques Mercês do	127
<b>D</b>		NASCIMENTO, Tamara Camarota	15
DANESI, Cristiane Cademartori	51	NIERO, Bruna Ganzarolli	175
DEWIETTE, Fernanda Galvão	251		

NOGUEIRA JUNIOR, Elizardo	145	<b>S</b>	
NOGUEIRA, Carla	209	SACILOTTO, Luciana	279
NOGUEIRA, Ricardo Viana Bessa	127	SANT'ANA FILHO, Manoel	51
NOVAES, Luiz Carlos Garcez	87	SARACENI, Cintia Helena Coury	175
NOVAES, Maria Rita Carvalho Garbi	87	SGARBI, Flávia Celina	245
NOZAWA, Márcia Regina	161	SILVESTRE, Fellipe Henrique D'Ottaviano Soares	15
		SIMIONI, Gláucia Silva	121
<b>O</b>		SOARES, Juliana Parreira	71
OLIVEIRA, Karla Cybele Vieira de	151	SORRENTI, Rafael	57
OLIVEIRA, Márcia Gaiger de	51	SOUZA, Gisele	209
OLIVEIRA, Marília Gerhardt de	251	SOUZA, Gleicy Fátima Medeiros de	151
		SPLENDRE, Solimar Maria Ganzarolli	175
<b>P</b>		<b>T</b>	
PAES, Carina	209	TAVEIRA, Vanessa Cunha	87
PASCOAL, Maria Beatriz Nogueira	193	TEDRUS, Gloria Maria Almeida Souza	145
PAULISCH, Eduardo da Silva	251	TEIXEIRA, Carlos Osvaldo	279
PEREIRA, Ana Cláudia Lustosa	251	TEIXEIRA, Maria Aparecida Barone	279
PINHEIRO, Roberto Tiago	127	TEIXEIRA, Ralcyon Francis Azevedo	279
PINHEIRO, Sérgio Luiz	15	TONOLI, Cristiane	193
POMÍLIO, Arnaldo	175	TRAPÉ, Ângelo Zanaga	97
PORTO, Gabriela Granja	43		
		<b>V</b>	
<b>Q</b>		VARONI, Andreza Cristina Camacho	193
QUEIROZ, Rachel Alvarenga de	79	VARZIM, Carlos Augusto Bastos	285
		VASCONCELOS, Belmiro Cavalcanti do Egito	23, 43, 127
<b>R</b>		VENCHIARUTTI, Camila Motta	279
RADOS, Pantelis Varvaki	51		
RAMALHO, Andréa	209	<b>Z</b>	
REIS, Marcelo Conrado dos	79	ZAMBON, Mariana Porto	79
RIBEIRO, Mariângela Cagnoni	15	ZANIBONI, Mariana Colombini	121
RICCETTO, Adriana Gut Lopes	79	ZERBINI, Carolina Okada	187
ROMALDINI, João Hamilton	267	ZIMMERMANN, Rogério Dubosselard	257
ROSA, Luiz Eduardo Blumer	245		



## ÍNDICE DE ASSUNTOS

<b>A</b>		<b>E</b>	
Adesivos dentinários	15	Emergências	79
Adolescente	221	Endoscopia/métodos	127
Agaricus	87	Epidemiologia	151
Agentes antibacterianos	15	Epilepsia	145
Anquilose	43	Estesioneuroblastoma olfatório	193
Anticoncepção	175	Ética	257
Antioxidantes	209	Exame de Papanicolaou	5
Articulação temporomandibular	43		
Ascite fetal	57	<b>F</b>	
Asma	221	Fatores de risco	71
Atenção à saúde	161	Febre	121
Auto-exame de mama	5	Fisioterapia	233
		Fonoaudiologia	31
<b>B</b>		Fraturas zigomáticas	127
Bacteremia	71		
		<b>G</b>	
<b>C</b>		Gengivite	175
Carcinógenos ambientais	245		
Células-tronco	25	<b>H</b>	
Cianeto	98	Hipotireoidismo congênito	289
Cirurgia vídeo-assistida	127	História	161
Cirurgia	43		
Cognição	151	<b>I</b>	
Crescimento e desenvolvimento	289	Idoso	151
Criança	79	Insuficiência respiratória	109
		<i>Isquemia</i>	285
<b>D</b>			
Degeneração hepatolenticular	187	<b>L</b>	
Dentística	15	Lesões por esforço repetitivo	233
Dermatopatia	187		
<i>Diabetes mellitus</i>	267	<b>M</b>	
Diagnóstico	51	Mandíbula	257
Diagnóstico precoce	5	Memória	151
Diagnóstico pré-natal	57	Metástase linfática	279
<i>Diálise renal</i>	285	Metástase neoplásica	279
Dislipidemias	267	Micronutrientes	209
Distrofia muscular de Duchenne	109		
Distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho	233	<b>N</b>	
Doenças cardiovasculares	267	<i>Necrose</i>	285
<i>Doenças do pênis</i>	285	<i>Necropsia</i>	279

Neoplasias	87	Recidiva	51
Neoplasias cutâneas	245	Retardo mental	289
Neoplasias da bexiga urinária	279	Riscos ocupacionais	98
Neoplasias de cabeça e pescoço	193		
Neoplasias nasais	193	<b>S</b>	
Neoplasias urológicas	279	Saúde do trabalhador	233
Neurocisticercose	145	Saúde pública	31
Neutrófilos	121	Seios paranasais	193
		Serviços de saúde	161
<b>O</b>		Síndrome de Sweet	121
Obesidade	209, 221	Síndrome metabólica	209
Observação	79	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	71
Odontologia	25	Suplementação nutricional	87
Osteorradionecrose	251		
		<b>T</b>	
<b>P</b>		Tecido elástico	187
Penicilamina	187	Terapia respiratória	109
Periodontia	175	Testemunhas de Jeová	257
Peritonite meconial	57	Tomografia computadorizada	145
Procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos	127	Trabalho de parto prematuro	175
Promoção da saúde	31	Trabalho do trabalhador	98
Proteínas morfogenéticas ósseas	25	Transfusão sanguínea	257
Puberdade	175	Tratamento	233
		Triagem neonatal	289
<b>R</b>		Tumores odontogênicos	51
Radiação solar	245		
Radioterapia	251	<b>U</b>	
Recém-nascido	71	Unidades de internação	79

## Agradecimentos

## Acknowledgements

A Revista de Ciências Médicas contou com a colaboração de especialistas ad hoc para a avaliação dos trabalhos a ela submetidos em 2007.

Aarão Mendes Pinto-Neto	Unicamp
Adele Schwartz Benzaken	Fundação Alfredo da Mata – Manaus/AM
Albina Messias de Almeida MilaniAltemani	Unicamp
Ana Maria Cervato	USP
Ana Raimunda Dâmaso	Unifesp
Anamarli Nucci	Unicamp
Antônio Celso de Moraes	PUC-Campinas
Athanase Billis	Unicamp
Belmiro C. E. Vasconcelos	Faculdade de Odontologia de Pernambuco
Carolina De Oliveira Tocalino Walter Porto	Unesp
Cecília Amélia Fazzio Escanhoela	Unicamp
Cecília Maria Resende Gonçalves de Carvalho	UFPI
Célso Luiz Caldeira	USP
Clara Virgínia de Queiróz Pinheiro	Universidade de Fortaleza
Cláudia Maria Simões Martinez	UFScar
Cleide Enoir Petean Trindade	Unesp
Cristina Broglia Feitosa de Lacerda	Unimep
Denise Engelbrecht Zantut Wittmann	Unicamp
Edison Capp	UFRGS
Eduardo Dall'Magro	Univ. de Passo Fundo
Egberto Reis Barbosa	USP/FM
Elemir Macedo de Souza	Unicamp
Élida Azevedo Hennington	Unisinos
Elizabeth Maria A. Barasnevicius Quagliato	Unicamp
Fábio Ancona Lopez	Unifesp/EPM
Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira	Unifesp
Fernando Medina da Cunha	Unicamp
Francisco Ricardo Lins Vieira de Melo	UFRN
Giesela Fleischer Ferrari	Unesp
Gilles Landman	Faced ABC
Gladys Gripp Bicalho	PUC-Campinas
Heitor Pons Leite	Unifesp/EPM
Helena Müller	Santa Casa de São Paulo
Homero Oliveira de Arruda	FM/Jundiai
Janir Alves Soares	UFVJM

Januário de Andrade	USP/FSP
Jean Nunes dos Santos	UFBA
João Bosco Lopes Botelho	UFA
José Carlos Menegoci	Puc-Sorocaba
José Eduardo Martinez	Puc-Sorocaba
José Fernando Casquel Monti	Instituto Lauro de Souza Lima
Jose Francisco Salles Chagas	PUC-Campinas
José Goldberg	Unesp
José Guilherme Cecatti	Unicamp
José Roberto Fioretto	Unesp/FM
José Roberto Provenza	PUC-Campinas
Julio Cesar Bisinelli	Puc-PR
Kátia Borgia Barbosa Pagnano	Unicamp
Lêda Maria Bocchi de Souza	Cons. Particular
Maria Cláudia N. Zerbini	USP
Maria Júlia Paes da Silva	USP
Maria Rita Zoêga Soares	UEL
Mario Fernando Ribeiro de Miranda	UFPA
Milton Helfeinstein	Unifesp/EPM
Nelson de Queiroz Mistura	Unisa
Nelson Lourenço Maia Filho	Fm/Jundiai
Nilce Piva Adami	UFSP
Pasqual Barreti	Unesp
Ricardo Fakhouri	UFS e UNIT
Ricardo Saraiva Goldman	Inst Goldman
Rogério Bonassi Machado	FMJ
Rogério Miranda Pagnoncelli	Puc-RR
Rosé Colom Toldrá	PUC-Campinas
Roseli Esquerdo Lopes	UFScar
Silas de Tulio	PUC-Campinas
Silvia Maria Franciscato Cozzolino	USP
Sonia Maria Conti	USP/FO

## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

A *Revista de Ciências Médicas* publica artigos originais relacionados com as diversas áreas da saúde, buscando incentivar a produção de trabalhos interdisciplinares, nas seguintes categorias: **Artigos originais:** contribuições destinadas a divulgar resultados de pesquisa original inédita que possam ser reproduzidos. **Revisão:** síntese crítica de conhecimentos disponíveis sobre determinado tema, mediante análise e interpretação de bibliografia pertinente, de modo a conter uma análise crítica e comparativa dos trabalhos na área, que discuta os limites e alcances metodológicos. Serão publicados até dois trabalhos por fascículo. **Atualização:** destinada a relatar informações publicadas sobre tema de interesse para determinada especialidade. **Notas Prévias:** notas relatando resultados prévios ou preliminares de pesquisas em andamento. **Opinião:** opinião qualificada sobre tópico específico em medicina e ciências correlatas e **Relatos de casos.**

Os conceitos emitidos nos artigos e na comunicação são de total responsabilidade dos autores. Não serão aceitos ensaios terapêuticos.

### Pesquisas envolvendo seres humanos

Resultados de pesquisas relacionadas a seres humanos devem ser acompanhados de cópia do parecer do Comitê de Ética da Instituição de origem, ou outro credenciado junto ao Conselho Nacional de Saúde. Além disso, deverá constar, no último parágrafo do item Métodos, uma clara afirmação do cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (2000), além do atendimento a legislações específicas do país no qual a pesquisa foi realizada.

Nos experimentos com animais devem ser seguidos os guias da Instituição dos Conselhos Nacionais de Pesquisa sobre o uso e cuidado dos animais de laboratório.

### Registros de Ensaios Clínicos

Artigos com resultados de pesquisas clínicas devem apresentar um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

### Procedimentos editoriais

#### 1) Avaliação de manuscritos

A revisão dos textos submetidos à Revista, que atenderem à política editorial, só terá início se os manuscritos encaminhados estiverem de acordo com as Instruções aos Autores. Caso contrário, **serão devolvidos para adequação às normas**, inclusão de carta ou de outros documentos eventualmente necessários.

Recomenda-se fortemente que o(s) autor(es) busque(m) assessoria linguística profissional (revisores e/ou tradutores

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

The "*Revista de Ciências Médicas*" publishes articles related to the several fields of health, with the purpose of stimulating the production of interdisciplinary works, in the following categories: **Original articles:** contributions to disseminate results of inedited original research that can be reproduced. **Review:** article including the available knowledge about a particular subject, through the analysis and interpretation of the relevant bibliography so as to contain a critical and comparative analysis to works done in the area that discuss the methodological limits. Only 2 papers/ issue will be published. **Current Comments:** article reporting information published about a subject of interest to a particular specialty. **Previous Notes:** notes reporting previous or preliminary results of researches in progress. **Opinion:** qualified opinion on a specific topic in medicine and correlated sciences and **Case Reports.**

The concepts emitted in the articles and communication are of total responsibility of the authors. Therapeutic essays will not be accepted.

### Research involving living beings

Results of research including living beings should be accompanied by a copy of the opinion of the Research Ethics Committee of the Institution of origin or another certified National Council of Health. Furthermore, the last paragraph of the item Methods should contain a clear affirmation of abiding by the ethical principles contained in the Declaration of Helsinki (2000) and of being in agreement with the specific legislation of the country where the research took place.

Experiments with animals should follow the institutional guides of the National Councils of Research on the use and care of laboratory animals.

### Records of Clinical Assays

Articles with results of clinical researches should present a number of identification in one of the Records of Clinical Assays validated by the World Health Organization (WHO) criteria and the *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) criteria whose addresses are available at the ICMJE site. The identification number should be located at the end of the abstract.

### Editorial procedures

#### 1) Manuscript assessment

Texts submitted to the journal for review that are in agreement with the editorial policy will only start if they are also in agreement with the "instructions for authors." If not, **they will be returned so that they can be formatted according to the rules** or to include a letter or other documents that may become necessary.

It is strongly recommended that the authors seek for professional linguistic advisement (certified reviewers or translators

certificados em língua portuguesa e inglesa) antes de submeter(em) originais que possam conter incorreções e/ou inadequações morfológicas, sintáticas, idiomáticas ou de estilo. Devem ainda evitar o uso da primeira pessoa "meu estudo...", ou terceira pessoa do plural "percebemos...", pois em texto científico o discurso deve ser impessoal, sem juízo de valor e na terceira pessoa do singular.

Originais identificados com incorreções e/ou inadequações morfológicas ou sintáticas **serão devolvidos antes mesmo de serem submetidos à avaliação** quanto ao mérito do trabalho e à conveniência de sua publicação.

Aprovados nesta fase, os manuscritos serão encaminhados aos revisores *ad hoc* selecionados pelos editores. Cada manuscrito será enviado para dois revisores de reconhecida competência na temática abordada. Em caso de desacordo, o original será enviado para uma terceira avaliação.

O processo de avaliação por pares é o sistema de *blind review*, em procedimento sigiloso quanto à identidade tanto dos autores quanto dos revisores. Por isso os autores deverão empregar todos os meios possíveis para evitar a identificação de autoria do manuscrito.

No caso da identificação de conflito de interesse da parte dos revisores, o Comitê Editorial encaminhará o manuscrito a outro revisor *ad hoc*.

Os pareceres dos consultores comportam três possibilidades: a) aceitação integral; b) aceitação com reformulações; c) recusa integral. Em quaisquer desses casos, o autor será comunicado.

A decisão final sobre a publicação ou não do manuscrito é sempre dos editores, aos quais é reservado o direito de efetuar os ajustes que julgarem necessários. Na detecção de problemas de redação, o manuscrito será devolvido aos autores para as alterações devidas; o trabalho reformulado deve retornar no prazo máximo determinado.

**Manuscritos aceitos:** manuscritos aceitos poderão retornar aos autores para aprovação de eventuais alterações, no processo de editoração e normalização, de acordo com o estilo da Revista.

**Provas:** serão enviadas provas tipográficas aos autores para a correção de erros de impressão. As provas devem retornar ao Núcleo de Editoração na data estipulada. Outras mudanças no manuscrito original não serão aceitas nesta fase.

## 2) Submissão de trabalhos

Serão aceitos trabalhos acompanhados de carta assinada por todos os autores, com descrição do tipo de trabalho e área temática, declaração de que o trabalho está sendo submetido apenas à Revista de Ciências Médicas e de concordância com a cessão de direitos autorais.

Caso haja utilização de figuras ou tabelas publicadas em outras fontes, deve-se anexar documento que ateste a permissão para seu uso.

**Autoria:** o número de autores deve ser coerente com as dimensões do projeto. O crédito de autoria deverá ser baseado em contribuições substanciais, tais como concepção e desenho, ou análise e interpretação dos dados. Não se justifica a inclusão de nome de autores cuja contribuição não se enquadre nos critérios acima, podendo, neste caso, figurar na seção Agradecimentos.

*of Portuguese and English) before they submit articles that may contain errors and/or morphological, syntax, idiomatic or stylistic inadequacies. The use of the first person of the singular or plural should be avoided since scientific discourses should be impersonal and not contain judgment of value.*

*Original articles identified with errors or morphological and syntax inadequacies **will be returned even before they are submitted to assessment regarding** the merit of the work and the convenience of its publication.*

*The manuscripts that are approved in this phase will be sent to ad hoc referees (reviewers) selected by the editors. Each manuscript will be sent to two reviewers of known competence in the selected theme. If they are not in agreement, the manuscript will be sent to a third referee.*

*The peer review assessment is the blind review system where the identity of the authors and the referees are kept secret. Thus, the authors should do everything possible to avoid the identification of the authors of the manuscript.*

*If there is a conflict of interest on the part of the referees, the Editorial Committee will send the manuscript to another ad hoc referee.*

*The opinions of the referees consist of three possibilities: a) full acceptance; b) accepted with reformulations; c) fully refused. They authors will be notified whatever the case.*

*The final decision regarding the publishing of the article is always from the editors and they are allowed to make any adjustments they find necessary. If there are essay problems, the text will be returned to the authors so that corrections are made within the maximum stipulated period.*

**Accepted manuscripts:** *accepted manuscripts can be returned to the authors for approval of changes that were made in the editing and formatting processes, according to the style of the journal.*

**Copies:** *typographical copies will be sent to the others for correction of printing errors. The copies should return to the Núcleo de Editoração on the stipulated deadline. Other changes in the original manuscript will not be accepted during this phase.*

## 2) Submission of works

*Works must be accompanied by a letter signed by all authors describing the type of work and thematic area, declaring that the manuscript is being presented only to the Journal of Medical Sciences and agreeing to transfer the copyright to the journal.*

*If figures and tables published elsewhere are used, the authorization for their use must also be attached to the manuscript.*

**Authorship:** *the number of authors must be coherent with the dimensions of the project. Authorship credit must be based on substantial contributions, such as conception and design, or data analysis and interpretation. Including the names of authors who do not fit within the parameters listed above is not justified. Other contributors may be cited in the Acknowledgement section.*

Os manuscritos devem conter, na página de identificação, explicitamente, a contribuição de cada um dos autores.

### 3) Apresentação do manuscrito

Enviar os manuscritos para o Núcleo de Editoração da Revista em quatro cópias, preparados em espaço duplo com fonte Arial 11, acompanhados de cópia em disquete ou CD-ROM. O arquivo deverá ser gravado em editor de texto similar ou superior à versão 97-2003 do *Word (Windows)*. Os nomes do autor e do arquivo deverão estar indicados no rótulo do disquete ou CD-ROM.

Das quatro cópias descritas no item anterior, três deverão vir sem nenhuma identificação dos autores, para que a avaliação possa ser realizada com sigilo; porém, deverão ser completas e idênticas ao original, omitindo-se apenas esta informação. É fundamental que o escopo do artigo **não contenha qualquer forma de identificação da autoria**, o que inclui referência a trabalhos anteriores do(s) autor(es), da instituição de origem, por exemplo.

O texto deverá ter de 15 a 20 laudas. As folhas deverão ter numeração personalizada desde a folha de rosto (que deverá apresentar o número 1). O papel deverá ser de tamanho A4, com formatação de margens superior e inferior (no mínimo 2,5cm), esquerda e direita (no mínimo 3cm).

**Versão reformulada:** a versão reformulada deverá ser encaminhada em três cópias completas, em papel, e em disquete ou CD-ROM etiquetado, indicando o número do protocolo, o número da versão, o nome dos autores e o nome do arquivo. **É expressamente proibida a devolução da versão eletrônica anterior.**

O texto do artigo deverá empregar fonte colorida (cor azul) para todas as alterações, juntamente com uma carta ao editor, reiterando o interesse em publicar nesta revista e informando quais alterações foram processadas no manuscrito. Se houver discordância quanto às recomendações dos revisores, o(s) autor(es) deverão apresentar os argumentos que justificam sua posição. O título e o código do manuscrito deverão ser especificados.

#### Página de título: deve conter:

a) título completo – deve ser conciso, evitando excesso de palavras, como “avaliação do....”, “considerações acerca de...” “estudo exploratório....”;

b) *short title* com até 40 caracteres (incluindo espaços), em português (ou espanhol) e inglês;

c) nome de todos os autores por extenso, indicando a filiação institucional de cada um. Será aceita uma única titulação e filiação por autor. O(s) autor(es) deverá(ão), portanto, escolher, entre suas titulações e filiações institucionais, aquela que julgar(em) a mais importante.

d) Todos os dados da titulação e filiação deverão ser apresentados por extenso, sem siglas.

e) Indicação dos endereços completos de todas as universidades às quais estão vinculados os autores;

f) Indicação de endereço para correspondência com o autor para a tramitação do original, incluindo fax, telefone e endereço eletrônico;

*The identification page of the manuscripts should contain explicitly how each one of the authors contributed.*

### 3) Presentation of the manuscript

*Please send four copies of the manuscript to the Núcleo de Editoração of the Journal formatted with double spacing between the lines and font Arial 11. The material should also be sent in floppy disc or CD-ROM. The file should be saved in a text editor similar or above version 97-2003 of MSWord (Windows). The names of the authors or file should be printed on the label of the floppy disc or CD-ROM.*

*Of the four copies mentioned above, three should come without any identification of the authors so that the assessment can be done secretly; however they should be complete and identical to the original manuscript, omitting only the authorship. It is essential that the scope of the article **does not contain any form of identification of the authors**, which includes, for example, references to previous works of one or more of the authors or the institution where the work was done.*

*The text should contain from 15 to 20 pages. The pages must have personalized numbering starting with the cover page which should be number 1. The paper must be size A4 with at least 2.5cm of upper and lower margins and 3cm of left and right margins.*

**Reformulated version:** *the reformulated version must be sent in three complete copies, in paper and in a floppy disc or CD-ROM with a label indicating the number of the protocol, the version number, the name of the authors and the name of the file. It is absolutely forbidden to return the previous version.*

*The text of the article must use a colored font (blue) for all changes, together with a letter to the editor confirming the interest in publishing in this journal and informing what changes were made in the manuscript. If there is disagreement regarding the recommendations of the referees, the authors should present the arguments that justify their stance. The manuscript title and code should be specified.*

#### The title page: should contain:

a) *full title - must be concise, avoiding excess words such as “assessment of...”, “considerations on...”, “exploratory study...”;*

b) *short title with up to 40 characters in Portuguese (or Spanish) and English;*

c) *full name of all the authors indicating where each one works. Each author is allowed one employee and one title. The authors should therefore choose among their titles and employees those that they judge to be most important.*

d) *All data regarding titles and employees should be presented in full, without abbreviations.*

e) *List the full addresses of all the universities with which the authors have affiliations;*

f) *Indicate an address to exchange correspondence, including the manuscript, with the author, including facsimile, telephone and e-mail address;*

**Observação:** esta deverá ser a única parte do texto com a identificação dos autores.

**Resumo:** todos os artigos submetidos em português ou espanhol deverão ter resumo no idioma original e em inglês, com um mínimo de 150 palavras e máximo de 250 palavras.

Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de resumo em português, além do *abstract* em inglês.

Para os artigos originais, os resumos devem ser estruturados destacando objetivos, métodos básicos adotados, informação sobre o local, população e amostragem da pesquisa, resultados e conclusões mais relevantes, considerando os objetivos do trabalho, e indicar formas de continuidade do estudo.

Para as demais categorias, o formato dos resumos deve ser o narrativo, mas com as mesmas informações.

O texto não deve conter citações e abreviaturas. Destacar no mínimo três e no máximo seis termos de indexação, utilizando os descritores em Ciência da Saúde - DeCS - da Bireme, <http://decs.bvs.br>

**Texto:** com exceção dos manuscritos apresentados como Revisão, Atualização, Relatos de Casos e Notas Prévias, os trabalhos deverão seguir a estrutura formal para trabalhos científicos:

**Introdução:** deve conter revisão da literatura atualizada e pertinente ao tema, adequada à apresentação do problema, e que destaque sua relevância. Não deve ser extensa, a não ser em manuscritos submetidos como Artigo de Revisão.

**Métodos:** deve conter descrição clara e sucinta do método empregado, acompanhada da correspondente citação bibliográfica, incluindo: procedimentos adotados; universo e amostra; instrumentos de medida e, se aplicável, método de validação; tratamento estatístico.

Informar que a pesquisa foi aprovada por Comitê de Ética credenciado junto ao Conselho Nacional de Saúde e fornecer o número do processo.

Ao relatar experimentos com animais, indicar se as diretrizes de conselhos de pesquisa institucionais ou nacionais - ou se qualquer lei nacional relativa aos cuidados e ao uso de animais de laboratório - foram seguidas.

**Análise estatística:** os autores devem demonstrar que os procedimentos estatísticos utilizados foram não somente apropriados para testar as hipóteses do estudo, mas também corretamente interpretados. Os níveis de significância estatística (ex.  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) devem ser mencionados.

**Resultados:** sempre que possível, os resultados devem ser apresentados em tabelas ou figuras, elaboradas de forma a serem auto-explicativas e com análise estatística. Evitar repetir dados no texto.

Tabelas, quadros e figuras devem ser limitados a cinco no conjunto e numerados consecutiva e independentemente com algarismos arábicos, de acordo com a ordem de menção dos dados, e devem vir em folhas individuais e separadas, com indicação de sua localização no texto. **É imprescindível a informação do local e ano do estudo.**

**Observation:** this should be the only part of the text with identification of the authors.

**Abstract:** all articles submitted in Portuguese or Spanish should have an abstract in the original language and English, with at least 150 words and at most 250 words.

The articles submitted in English should contain the abstract in Portuguese or Spanish and in English.

For original articles, the abstracts must be structured highlighting objectives, basic methods adopted, information on the location, population and sample of the research, most relevant results and conclusions, considering the objectives of the work and indicating ways to continue the study.

For the remaining categories, the format of the abstract must be narrative but with the same information.

The text should not contain citations and abbreviations. Highlight at least three and at most six keywords using the descriptors of Health Science - DeCS - of Bireme, <http://decs.bvs.br>

**Text:** except for manuscripts presented as Review, Current comments, Previous Notes and Case Reports, the works should follow the formal structure for scientific works:

**Introduction:** must contain current literature review and pertinent to the theme, adequate to the presentation of the problem and that highlights its relevance. It should not be extensive unless it is a manuscript submitted as Review.

**Methods:** must contain a clear and brief description of the method employed along with the correspondent bibliography, including: adopted procedures, universe and sample; measurement instruments and if applicable, validation method; statistical treatment.

Inform that the research was approved by an Ethics Committee certified by the National Council of Health and inform the number of the procedure.

If experiments with animals are reported, indicate if the directives of the institutional or national research councils - or any law regarding the care and use of laboratory animals - were followed.

**Statistical analysis:** The authors must demonstrate that the statistical procedures employed were not only appropriate to test the hypotheses of the study but have also been correctly interpreted. Do not forget to mention the level of significance adopted (e.g.  $p < 0.05$ ;  $p < 0.01$ ;  $p < 0.001$ ).

**Results:** whenever possible, the results should be presented in tables and figures and constructed in a way as to be self-explanatory and contain statistical analysis. Avoid repeating the data within the text.

Tables, charts and figures together should be limited to five and numbered consecutively and independently with Arabic characters according to the order in which data is mentioned and must come in individual and separate sheets. Their locations should be indicated in the text. **Information on the location and year of the study is absolutely necessary.**



A cada um se deve atribuir um título breve. Os quadros e tabelas terão as bordas laterais abertas.

O autor se responsabiliza pela qualidade das figuras (desenhos, ilustrações, tabelas, quadros e gráficos), que deverão permitir redução sem perda de definição, para os tamanhos de uma ou duas colunas (7 e 15cm, respectivamente), **pois é expressamente proibido o formato paisagem**. Figuras digitalizadas deverão ter extensão JPEG e resolução mínima de 300 DPI.

A publicação de imagens coloridas, após avaliação da viabilidade técnica de sua reprodução, será custeada pelo(s) autor(es). Em caso de manifestação de interesse por parte do(s) autor(es), a Revista de Ciências Médicas providenciará um orçamento dos custos envolvidos, que poderão variar de acordo com o número de imagens, sua distribuição em páginas diferentes e a publicação concomitante de material em cores por parte de outro(s) autor(es).

Uma vez apresentado ao(s) autor(es) o orçamento dos custos correspondentes ao material de seu interesse, este(s) deverá(ão) efetuar depósito bancário. As informações para o depósito serão fornecidas oportunamente.

**Discussão:** deve explorar, adequada e objetivamente, os resultados, discutidos à luz de outras observações já registradas na literatura.

**Conclusão:** apresentar as conclusões relevantes, considerando os objetivos do trabalho, e indicar formas de continuidade do estudo. **São expressamente proibidas citações bibliográficas nesta seção.**

**Agradecimentos:** podem ser registrados agradecimentos, em parágrafo não superior a três linhas, dirigidos a instituições ou indivíduos que prestaram efetiva colaboração para o trabalho.

**Anexos:** deverão ser incluídos apenas quando imprescindíveis à compreensão do texto. Caberá aos editores julgar a necessidade de sua publicação.

**Abreviaturas e siglas:** deverão ser utilizadas de forma padronizada, restringindo-se apenas àquelas usadas convencionalmente ou sancionadas pelo uso, acompanhadas do significado, por extenso, quando da primeira citação no texto. Não devem ser usadas no título e no resumo.

## Referências de acordo com o estilo Vancouver

**Referências:** devem ser numeradas consecutivamente, seguindo a ordem em que foram mencionadas a primeira vez no texto, conforme o estilo *Vancouver*.

Nas referências com dois até o limite de seis autores, citam-se todos os autores; acima de seis autores, citam-se os seis primeiros autores, seguido de *et al.*

As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados deverão estar de acordo com o *Index Medicus*.

**Não serão aceitas** citações/referências de **monografias** de conclusão de curso de graduação, **de trabalhos** de Congressos, Simpósios, Workshops, Encontros, entre outros, e de **textos não publicados** (exemplos, aulas, entre outros).

Se um trabalho não publicado de autoria de um dos autores do manuscrito for citado (ou seja, um artigo *in press*), será necessário incluir a carta de aceitação da revista que publicará o referido artigo.

*Each element should have a brief title. Tables and charts must have open side borders.*

*The author is responsible for the quality of the figures (drawings, illustrations, tables, charts and graphs). It must be possible to reduce their size to one or two columns (7 and 15 cm respectively) without loss of sharpness. **Landscape format is absolutely forbidden.** Digital figures should have the jpeg extension and a minimum resolution of 300 DPI.*

*Printing of colored images when this printing is possible is paid by the authors. If the authors are interested, the Journal of Medical Sciences will inform them of the costs which will vary according to the number of images, their distribution in different pages and the concomitant publication of colored material by other authors.*

*Once the costs are presented to the authors, these are asked to deposit the amount in a bank account. The information regarding the account will be disclosed when necessary.*

**Discussion:** *should explore adequately and objectively the results and discuss them in light of other observations already registered in the literature.*

**Conclusion:** *present the relevant conclusions taking into account the objectives of the work and indicate ways that the study can be continued. **Bibliographical citations in this section are absolutely forbidden.***

**Acknowledgements:** *acknowledgments are accepted in a paragraph with no more than three lines and may contain the names of institutions or individuals who actually collaborated with the research.*

**Attachments:** *include attachments only when they are absolutely essential for the understanding of the text. The editors will determine if their publication is necessary.*

**Abbreviations:** *these must be used in the standard manner and restricted to the usual or sanctioned ones. They should be followed by their full meaning when first cited in a text. They should not be used in the title and abstract.*

## References according to the Vancouver Style

**References:** *must be numbered consecutively according to the order in which they were first mentioned in the text, according to the Vancouver Style.*

*In references with two or up to the limit of six authors, all authors are cited; references with more than six authors, the first six should be mentioned and the remaining referred to as et al.*

*The abbreviations of the titles of mentioned journals should be in agreement with the Index Medicus.*

*Citations/references of **senior research papers, works of congresses, symposiums, workshops, meetings, among others and unpublished texts will** (examples, classes among others) **not be accepted.***

*If an unpublished work of one of the authors of the study is mentioned (that is, an article in press) it is necessary to include the letter of acceptance of the journal who accepted the article for publication.*

Se dados não publicados obtidos por outros pesquisadores forem citados pelo manuscrito, será necessário incluir uma carta de autorização, do uso dos mesmos por seus autores.

**Citações bibliográficas no texto:** deverão ser colocadas em ordem numérica, em algarismos arábicos, meia linha acima e após a citação, e devem constar da lista de referências. Se forem dois autores, citam-se ambos ligados pelo "&"; se forem mais de dois, cita-se o primeiro autor, seguido da expressão *et al.*

**A exatidão e a adequação das referências a trabalhos que tenham sido consultados e mencionados no texto do artigo são de responsabilidade do autor.** Todos os autores cujos trabalhos forem citados no texto deverão ser listados na seção de Referências.

### Exemplos

#### Books

Adolfi M. *A terapia familiar*. Lisboa: Editorial Veja; 1982. (*Clássicos Médicos*, 20).

#### Capítulo de Livros

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p.93-113.

#### Dissertações e Teses

Silva LCB. Aspectos da fotoestimulação intermitente em pacientes com epilepsia: Teófilo Otoni [dissertação]. Campinas: Pontifícia Universidade Católica de Campinas; 2000.

#### Artigos de periódicos

Attenhofer Jost CH, Connolly HM, O'Leary PW, Warnes CA, Tajik AJ, Seward JB. Left heart lesions in patients with Ebstein anomaly. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80(3):361-8.

#### Trabalhos de Congressos, Simpósios, Encontros, Seminários e outros

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

#### Material eletrônico

#### Periódicos eletrônicos, artigos

Sabbatini RME. A história da terapia por choque em psiquiatria. *Cérebro & Mente* [periódico online] dez. 1997/fev. 1998 [acesso em 12 ago. 2000]; (4). Disponível em: <<http://www.epub.org.br/cm/n04/historia/shock.htm>>.

#### Monografia em um meio eletrônico

São Paulo (Estado). Secretaria do Meio Ambiente. *Entendendo o meio ambiente* [monografia online]. São Paulo; 1999 [acesso em 8 mar. 1999]; v.1. Disponível em: <<http://www.bdt.org.br/sma/entendendo/atal.htm>>.

Para outros exemplos recomendamos consultar as normas do *Committee of Medical Journals Editors* (Grupo Vancouver) (<http://www.icmje.org>).

*If unpublished data obtained by other researchers are cited in the manuscript, it is necessary to include a letter authorizing the disclosure of the data by their authors.*

**Bibliographical citations in the text:** they should be placed in numerical order, in Arabic characters, half a line above and after the citation and must be included in the list of references. If there are only two authors, both are mentioned and separated by a "&"; if more than two, only the first one is mentioned followed by the expression "et al."

**The exactness and adequateness of the references to works that have been consulted and mentioned in the text of the article are of responsibility of the authors.** All authors whose works are cited in the text should be listed in the "References" section.

### Examples

#### Books

Adolfi M. *A terapia familiar*. Lisboa: Editorial Veja; 1982. (*Clássicos Médicos*, 20).

#### Chapters in a book

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p.93-113.

#### Dissertations and thesis

Silva LCB. Aspectos da fotoestimulação intermitente em pacientes com epilepsia: Teófilo Otoni [dissertação]. Campinas: Pontifícia Universidade Católica de Campinas; 2000.

#### Articles of periodicals

Attenhofer Jost CH, Connolly HM, O'Leary PW, Warnes CA, Tajik AJ, Seward JB. Left heart lesions in patients with Ebstein anomaly. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80(3):361-8.

#### Papers presented in congress, symposiums, meetings, seminars and others

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

#### Electronic documents

#### Electronic periodicals, articles

Sabbatini RME. A história da terapia por choque em psiquiatria. *Cérebro & Mente* [periódico online] dez. 1997/fev. 1998 [acesso em 12 ago. 2000]; (4). Disponível em: <<http://www.epub.org.br/cm/n04/historia/shock.htm>>.

#### Monograph

São Paulo (Estado). Secretaria do Meio Ambiente. *Entendendo o meio ambiente* [monografia online]. São Paulo; 1999 [acesso em 8 mar. 1999]; v.1. Disponível em: <<http://www.bdt.org.br/sma/entendendo/atal.htm>>.

*Consultation of the rules of the Committee of Medical Journals Editors (Grupo Vancouver) is recommended for other examples* (<http://www.icmje.org>).

## LISTA DE CHECAGEM

- Declaração de responsabilidade e transferência de direitos autorais assinada por cada autor.
- Enviar ao editor quatro vias do original (um original e três cópias) e um disquete ou CD, etiquetado com as seguintes informações: nome dos autores e nome do arquivo. Na reapresentação incluir o número do protocolo.
- Verificar se o texto, incluindo resumos, tabelas e referências, está reproduzido com letras *Arial*, corpo 11 e espaço duplo, e com formatação de margens superior e inferior (no mínimo 2,5cm), esquerda e direita (no mínimo 3cm).
- Verificar se estão completas as informações de legendas das figuras e tabelas.
- Preparar página de rosto com as informações solicitadas.
- Incluir o nome de agências financiadoras e o número do processo.
- Indicar se o artigo é baseado em tese/dissertação, colocando o título, o nome da instituição, o ano de defesa e o número de páginas.
- Incluir título do manuscrito, em português e inglês.
- Incluir título abreviado (*short title*), com 40 caracteres, para fins de legenda em todas as páginas
- Incluir resumos estruturados para trabalhos e narrativos, para manuscritos que não são de pesquisa, com até 150 palavras nos dois idiomas, português e inglês, ou em espanhol, nos casos em que se aplique, com termos de indexação
- Verificar se as referências estão normalizadas segundo estilo *Vancouver*, ordenadas na ordem em que foram mencionadas a primeira vez no texto e se todas estão citadas no texto
- Incluir permissão de editores para reprodução de figuras ou tabelas publicadas
- Parecer do Comitê de Ética da Instituição.

## DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE E TRANSFERÊNCIA DE DIREITOS AUTORAIS

Cada autor deve ler e assinar os documentos (1) Declaração de Responsabilidade e (2) Transferência de Direitos Autorais.

Primeiro autor:

Autor responsável pelas negociações: Título do manuscrito:

1. Declaração de responsabilidade: todas as pessoas relacionadas como autores devem assinar declarações de responsabilidade nos termos abaixo:

- certifico que participei da concepção do trabalho para tornar pública minha responsabilidade pelo seu conteúdo, que não

## CHECKLIST

- *Declaration of responsibility and transfer of copyright signed by each author.*
- *Send four copies of the original to the Editor (one original and three copies) and a floppy disc or CD-ROM labeled with the following information: name of the authors and name of the file. If it is a second or more version, include the number of the protocol.*
- *Verify if the text, including abstract, tables and references, is written with Arial font size 11 and double spaced. The upper and lower margins should have at least 2.5 cm and the lateral margins should have at least 3 cm.*
- *Verify if the information of the legends of the figures and tables is complete.*
- *Prepare a cover page with the requested information.*
- *Include the name of the sponsors and the number of the proceeding*
- *Indicate if the article is based on a thesis/dissertation placing the title, name of the institution, year of defense and number of pages.*
- *Include the title of the manuscript in Portuguese and in English.*
- *Include a short title with 40 characters at most for the legend of each page.*
- *Include structured abstracts for works and narratives for manuscripts that do not regard research with up to 150 words, in Portuguese or Spanish and English, and keywords when applicable.*
- *Verify if the references are listed according to the Vancouver Style, ordered in the way they were first mentioned in the text and if they are all cited in the text.*
- *Include permission of the editors for tables and figures that have been published before.*
- *Include the opinion of the Ethics Committee of the Institution.*

## DECLARATION OF RESPONSIBILITY AND COPYRIGHT TRANSFER

Each author must read and sign the documents (1) Declaration of Responsibility and (2) Copyright Transfer.

First author:

Author responsible for the negotiations: Title of the manuscript:

1. Declaration of responsibility: all the persons mentioned as authors must sign the declarations of responsibility in the terms mentioned below:

- I certify that I have participated in the creation of this work and render public my responsibility for its content; I have not

omiti quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias que possam ter interesse na publicação deste artigo;

- certifico que o manuscrito é original e que o trabalho, em parte ou na íntegra, ou qualquer outro trabalho com conteúdo substancialmente similar, de minha autoria, não foi enviado a outra Revista e não o será, enquanto sua publicação estiver sendo considerada pela Revista de Ciências Médicas, quer seja no formato impresso ou no eletrônico.

Assinatura do(s) autores(s)                      Data        /        /

2. Transferência de Direitos Autorais: "Declaro que, em caso de aceitação do artigo, a Revista de Ciências Médicas passa a ter os direitos autorais a ele referentes, que se tornarão propriedade exclusiva da Revista, vedado a qualquer reprodução, total ou parcial, em qualquer outra parte ou meio de divulgação, impressa ou eletrônica, sem que a prévia e necessária autorização seja solicitada e, se obtida, farei constar o competente agradecimento à Revista".

Assinatura do(s) autores(s)                      Data        /        /

omitted any affiliations or financial agreements between the authors and companies that may be interested in the publication of this article;

- I certify that the manuscript is original and the work, in part or in full, or any other work with a substantially similar content of my authorship was not sent to another journal and will not be sent to another journal while its publication is being considered by the Journal of Medical Sciences, whether in the printed or electronic format.

Signature of the author(s)                      Date        /        /

2. Copyright transfer: "I declare that, if this article is accepted, the Journal of Medical Sciences will have its copyright and exclusive ownership and any reproduction, in part or in full, printed or electronic, is forbidden without the previous and necessary consent of this journal. If the consent is granted, I will include my thanks for this journal."

Signature of the author(s)                      Date        /        /

Toda a correspondência deve ser enviada à Revista Ciências Médicas no endereço abaixo  
All correspondence should be sent to Journal of Medical Sciences at the address below

Núcleo de Editoração SBI/CCV - Campus II  
Av. John Boyd Dunlop, s/n. - Prédio de Odontologia - Jd. Ipaussurama - 13060-904 Campinas, SP, Brasil.  
Fone/Fax: +55-19-3343-6875  
E-mail: [ccv.revistas@puc-campinas.edu.br](mailto:ccv.revistas@puc-campinas.edu.br)  
Web: <http://www.puc-campinas.edu.br/centros/ccv>

**Revista de Ciências Médicas**

**Journal of Medical Sciences**

Capa impressa em papel supremo 250g/m<sup>2</sup> e miolo no papel couchê fosco 90g/m<sup>2</sup>

**Capa/Cover**

Katia Harumi Terasaka

**Editoração/Composition**

TOQUE FINAL - Editoração Eletrônica

**Impressão/Printing**

Gráfica Editora Modelo Ltda

**Tiragem/Edition**

1000

**Distribuição/Distribution**

Sistema de Bibliotecas e Informação da PUC-Campinas.  
Serviço de Publicação, Divulgação e Intercâmbio

## ARTIGOS ORIGINAIS ■ ORIGINAL ARTICLES

- Perfil de consumo de nutrientes antioxidantes em pacientes com síndrome metabólica ■ *Profile of antioxidant nutrient intake in patients with metabolic syndrome*

## REVISÃO ■ REVIEW

- Associação entre obesidade e asma ■ *Association between obesity and asthma*
- Tratamento de ler/dort: intervenções fisioterápicas ■ *Treatment of the work related musculoskeletal disorders: therapy interventions*

## ATUALIZAÇÃO ■ CURRENTS COMMENTS

- Radiação ultravioleta e carcinogênese ■ *Ultraviolet radiation and carcinogenesis*
- Osteorradionecrose em mandíbula ■ *Mandibular osteoradionecrosis*
- Aspectos éticos e legais na abordagem de pacientes Testemunhas de Jeová ■ *Ethical and legal aspects when treating Jehovah's Witnesses*
- Dislipidemias e *diabetes mellitus*: fisiopatologia e tratamento ■ *Dyslipidemia and diabetes mellitus: pathophysiology and treatment*

## RELATOS DE CASO ■ CASE REPORTS

- Metástase de carcinoma de células transicionais da bexiga para valva aórtica: relato de caso com necropsia ■ *Transitional cell carcinoma with metastasis to the aortic valve: case report with necroscopic*
- Necrose de glande* ■ *Glans necrosis*
- Diagnóstico precoce do hipotireoidismo congênito: desafio na prática clínica frente a um teste de triagem neonatal normal ■ *Early diagnosis for congenital hypothyroidism: clinical practice challenge in face of a normal neonatal screening test*