



## SUMÁRIO



Observação sobre a epidemiologia de dengue em Araguaína, Tocantins.....05 CARDOSO, FDP; BATISTA, HL; ARAÚJO, BM; NUNES, RM.	05
Controle dos comunicantes de pacientes com tuberculose pulmonar em uma unidade de tratamento de São Luís (MA) em 2008 e 2009.....15 WAKIYAMA, TP; PINHEIRO, AN; SANTOS, AM.	15
Efeito do tratamento com nimesulida sobre a inflamação granulomatosa em camundongos.....21 BATISTA, VA; COSTA, GC; ASSUNÇÃO, AKM; SILVA, MCP; ARAUJO, MAR; SILVA, LA; GUERRA, RNM; NASCIMENTO, FRF.	21
Aspectos imunológicos e clínicos da Leishmaniose Tegumentar Americana: Uma revisão.....30 PIRES, AMS; COSTA, GC; GONÇALVES, EGR; ALVIM, AC; NASCIMENTO, FRF.	30
Portadores de polpa viva: uma revisão da literatura.....40 CARVALHO, CN; FREIRE, LG; NAKAMURA, V; GAVINI, G.	40
O Implate dentário como uma alternativa para pacientes periondontais: uma revisão de literatura.....53 FLORENTINO FILHO, ATC; ATAÍDE, WS; PEREIRA, AFV.	53
Função sexual feminina, sintomas de ansiedade e depressão em mulheres após cirurgia bariátrica.....60 BARROQUEIRO, RSB; ARAÚJO, FLSM; BARROQUEIRO, ESB; ARAÚJO, GF; GARCIA, JBS.	60
Análise descritiva dos sinais e sintomas que relacionam síndrome de eagle e dtm: um estudo retrospectivo..68 SANTANA, IL; GONÇALVES, RH; FRANCO, MMP; RAPOSO, CC; LAGE, LM; PEREIRA, AFV.	68
Avaliação da ação analgésica do extrato hidroalccólico de <i>Chenopodium ambrosioides</i> L. em ensaios pré-clínicos.....73 SOUSA, LHA; RIOS, CEP; ASSUNÇÃO, AKM; FIALHO, EMS; COSTA, GC; NASCIMENTO, FRF.	73
Normas para publicação.....83	83



---

REVISTA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
REVISTA OFICIAL DO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
E DA SAÚDE (CCBS)

---

**EDITORA-CHEFE**

Profa. Dra. Flávia Raquel F. Nascimento  
Universidade Federal do Maranhão

**EDITORES ASSOCIADOS**

Prof. Dr. Cláudia Maria Coelho Alves (Odontologia)  
Prof. Dr. Elba Gomide Mochel (Enfermagem)  
Prof. Dr. Flávia Maria M. Amaral (Farmácia)  
Prof. Dr. Ivan Figueiredo (Medicina)  
Prof. Dr. José Macário Rebelo (Biologia)  
Profa. Dra. Marilene de Oliveira R. Borges (Ciências Fisiológicas)  
Prof. Dr. Valério Monteiro Neto (Patologia)  
Prof. Dr. Vinícius Nina (Medicina)

**CONSELHO EDITORIAL**

Profa. Dra. Ana Vitória Imbronito (APCD/SP)	Prof. Dr. Lino João da Costa (UFPB)
Prof. Dr. Antonio Carlos Bombana (USP/SP)	Profa. Dra. Maristela Gomes da Cunha (UFPA)
Prof. Dr. Antônio Carlos L. de Castro (UFMA)	Profa. Dra. Maria Nilce S. Ribeiro (UFMA)
Prof. Dr. Antônio Carlos Romão Borges (UFMA)	Prof. Dr. Richardt Landgraff (UNIFESP)
Prof. Dr. Alexandre de Castro Keller (UNIFESP)	Prof. Dr. Rodivan Braz da Silva (UPE)
Profa. Dra. Cecília Cláudia C. Ribeiro (UFMA)	Profa. Dra. Rosane Nassar M. Guerra (UFMA)
Prof. Dr. Emanuel Sávio de Souza Andrade (UPE)	Profa. Dra. Roseana de Almeida Freitas (UFRN)
Prof. Dr. Florentino Assenço Filho (UFMA)	Profa. Dra. Silma Regina Pereira (UFMA)
Prof. Dr. José Guilherme Soares Maia (UFPA)	Profa. Dra. Thelma Leite de Araujo (UFCE)

**PRODUÇÃO GRÁFICA**

Imprensa Universitária (UFMA)

**DISTRIBUIÇÃO**

Biblioteca Central da UFMA

**NORMALIZAÇÃO E DIAGRAMAÇÃO**

André Jorge Silva Fonsêca

**TIRAGEM**

400 exemplares

---

A Revista de Ciências da Saúde é a publicação oficial do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) da UFMA e tem por objetivo a divulgação de trabalhos originais produzidos nas áreas de Ciências Biológicas e Ciências da Saúde, por pesquisadores desta Instituição e de outras congêneres.

A publicação da revista é semestral e os exemplares são distribuídos gratuitamente aos autores dos artigos, departamentos, coordenações de cursos de graduação e pós-graduação, aos demais centros da UFMA e a bibliotecas de Universidades e Institutos de pesquisa do Brasil.

Atualmente a Revista do CCBS é classificada pela CAPES como qualis B5 e os trabalhos são avaliados por consultores *ad hoc* da UFMA e de outras instituições de ensino e pesquisa do Brasil.

---

Os conceitos e idéias emitidos nos artigos da Revista de Ciências da Saúde são de inteira responsabilidade dos seus autores.

---

## EDITORIAL

Abril é um mês caro à nossa memória. Neste momento mergulhemos no tempo e nos reportemos aos idos de 1972, portanto, há 40 anos, quando um grupo de professores do Departamento de Parasitologia e Microbiologia e do Departamento de Patologia desta Universidade, sob a inspiração da profa. Maria Augusta Brahuna Alvim, se reuniu, para fundar a Sociedade de Parasitologia e Doenças Tropicais do Maranhão.

Se voltarmos nossa vista a esse passado, a História nos mostrará uma organização universitária sem vida acadêmico-científica. As promoções acadêmicas eram exíguas e pontuais. O que nos permite afirmar que a Sociedade de Parasitologia e Doenças Tropicais do Maranhão foi um divisor de tempo, na medida em que nos permitimos analisar o antes e o depois da sua fundação.

A participação da comunidade universitária, no campo de atualização de conhecimentos e do pensar científico, encontrou novas vertentes criadas pelas opções que a Sociedade passou a oferecer. Cursos de atualização, de revisão, dentre outros, deram início à mobilização da classe acadêmica que acorria em massa e com grande frequência. Os professores, iniciando por estes Departamentos, hoje reunidos do Departamento de Patologia, começaram a desenvolver seus primeiros projetos de pesquisa com o envolvimento da participação de estudantes. Assim, uma nova realidade surgiu e novas expectativas passaram a sustentar os sonhos de professores e alunos desta Universidade.

Em 1975, os primeiros trabalhos começaram ser apresentados em eventos nacionais. Dessa vez, foi no XI Congresso Brasileiro de Medicina Tropical, ocorrido no Rio de Janeiro. A partir desse marco inicial, e nos anos que se seguiram, a participação do Maranhão se fez cada vez mais efetiva até nossos dias.

A Instituição e os nossos pesquisadores passaram a ser reconhecidos, no meio científico do país como um estímulo à participação de novos grupos. Outro estímulo para a melhoria da qualidade do nosso ensino foi o incentivo a novos professores para buscar cursos de pós-graduação em nível de mestrado.

Os primeiros cursos de Extensão e de Especialização e Aperfeiçoamento se tornaram mais frequentes, o que muito melhorou o ensino, principalmente, prático-laboratorial, e a qualificação de muitos profissionais da comunidade. E foi assim que um expressivo número de produções acadêmicas começou a se espalhar, no âmbito da Universidade, com resultados bastante positivos para os professores e também para os alunos. Os cursos de atualização oferecidos, na década de 1970, chegaram a mobilizar um bom contingente de profissionais não somente da capital como do interior do Estado. Foi, portanto, um movimento que deixou, realmente, bons registros para a história da Sociedade e da Universidade.

Em 1978, seis anos após a fundação, alcançamos o ponto máximo das atividades cultural-científicas da Sociedade com a realização da I Jornada de Parasitologia e Medicina Tropical do Maranhão que registrou uma frequência de 416 inscritos, entre estudantes e profissionais da área da saúde e de áreas afins não somente de São Luís como de outros municípios do Estado. Nessa Jornada tivemos a apresentação de 18 trabalhos desenvolvidos por professores e estudantes. As Jornadas foram se sucedendo e o número de trabalhos foi crescendo ao longo dos anos até nossos dias. São muitos os frutos já produzidos com o estímulo inicial dado pela Sociedade.

Permitam-me, prestar homenagem aos pioneiros que conosco conviveram, neste Departamento, e daqui já partiram deixando com a sua memória o amálgama do seu trabalho na consolidação desta Sociedade: Antônio Salim Duailibe, Astrolábio Caldas Marques, Francisco Benedito Oliveira de Moraes, Geraldo Melo, Léa Sylvia Fiquene Barbosa, Liana Maria Fiquene Couto, Maria Augusta Brahuna Alvim, Raimundo Carlos Lemos Neto, Salomão Fiquene, Wellington da Silva Mendes e William Soares de Brito.

Na trajetória exitosa das ações da nossa entidade, uma nova organização social surge, em 2011, neste Departamento: a Sociedade Maranhense de História da Medicina. Em um primeiro momento parece algo discordante com o objetivo a que nos propusemos, mas se analisarmos bem, vamos verificar que o fulcro da História da Medicina tem sido a busca da origem das doenças. Neste contexto, encontramos o nexos que respalda a criação dessa Sociedade, neste Departamento. A doença como resultante das ações interativas do homem com o seu ambiente, encontrou, nas doenças infecciosas e parasitárias, a dimensão maior das suas causas, nas pressões que o ambiente físico-químico-biológico-social exerce sobre o indivíduo.

São ocorrências como essas que nos orgulham por nos fazerem agentes de um processo de grande relevância para o desenvolvimento científico-cultural da nossa terra. A participação de cada um, professor, profissional ou estudante, vivifica as nossas Sociedades

Profa. Dra. Andrea Marques S. Pires  
Presidente da Sociedade de Parasitologia e Doenças Tropicais do Maranhão



## OBSERVAÇÕES SOBRE A EPIDEMIOLOGIA DE DENGUE EM ARAGUAÍNA, TOCANTINS

CARDOSO, Franciano Dias Pereira<sup>1\*</sup>

BATISTA, Hebert Lima<sup>2</sup>

ARAÚJO, Bruno Medrado<sup>3</sup>

NUNES, Rosângela Magalhães<sup>4</sup>

**Resumo:** A dengue infere expressivamente sobre a saúde pública do Brasil. São diversos os Estados atingidos, dentre eles o Tocantins, cujos índices de notificações são significativos com destaque para o município de Araguaína. Em virtude disso, o objetivo deste estudo foi analisar o comportamento epidemiológico da dengue em Araguaína entre o período de Janeiro de 2000 a Dezembro de 2009. A presença endêmica do agravo na região contribuiu para os altos índices de confirmação, com destaque para 2008, ano de surto epidemiológico, com aumento de 91,5% de casos confirmados com relação ao ano anterior. Apesar de elevados os casos confirmados, apenas vinte indivíduos apresentaram Febre Hemorrágica da Dengue, sem nenhuma ocorrência de óbito. Em relação aos índices anuais de infestação predial e breteau, o município de Araguaína se manteve em estado de alerta entre os anos de 2007 a 2009. Mudanças no tempo de vistoria dos imóveis contribuíram na redução de 82% dos casos em 2009. Dentro dessa perspectiva de controle é necessário incentivar à participação da sociedade para que o programa de controle da dengue possa ser de qualidade e eficaz.

**Descritores:** Medicina Tropical; Saúde Pública; Vigilância Epidemiológica.

**Abstract: Observations on the epidemiology of dengue in Araguaína, Tocantins.** Dengue infers significantly on public health in Brazil. A number of affected states, including the Tocantins, whose indices are significant reports highlighting the city of Araguaína. The aim of this study was to analyse the epidemiological behavior of dengue in Araguaína from January 2000 to December 2009. The presence of endemic disease in the region contributed to the high levels of confirmation, especially for 2008, year of outbreak epidemiology, an increase of 91.5% of confirmed cases in the previous year. Although high-confirmed cases, just twenty individuals had Dengue Hemorrhagic Fever, with no deaths. Compared to the annual building infestation and Breteau, the municipality of Araguaína remained on alert between the years 2007 to 2009. Changes in the time of inspection of the property contributed to the reduction of 82% of cases in 2009. Within this framework of control is necessary to encourage the participation of society for the dengue control program can be effective and quality.

**Descriptors:** Tropical Medicine; Public Health; Epidemiologic Surveillance.

### INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença infecciosa aguda, transmitida vetorialmente pelo culicídeo *Aedes aegypti*, cuja etiologia pertencente à família *Flaviridae*, de genoma RNA, com variação de quatro sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4<sup>14</sup>.

Uma doença de importância para saúde pública apresenta amplo espectro clínico, desde formas oligossintomáticas como febre e algesia, até quadros graves como hemorragia e choque, podendo evoluir ao óbito<sup>25</sup>.

Estima-se que 50 milhões de infecções por dengue ocorrem anualmente e aproximadamente 2,5 bilhões de pessoas vivem em áreas endêmicas. Durante o período de 2001 a 2007, mais de 30 países das Américas notificaram um total de 4.332.731 casos de dengue, sendo 106.037 por febre hemorrágica e 1.299 resultaram em óbito<sup>24</sup>.

Os diferentes sorotipos circulantes contribuem para ocorrência de picos de epidemia e a incidência das formas mais graves da doença<sup>12</sup>. É importante a realização de inquéritos epidemiológicos, de maneira que possa verificar mudanças no comportamento epidemiológico e avaliar a eficácia de medidas de controle<sup>19</sup>.

São diversos os municípios do Estado do Tocantins acometidos pela dengue, com destaque para Araguaína que apresentou alta incidência de dengue nos últimos anos, sendo considerado prioritário para o Programa Nacional de Controle da Dengue<sup>4</sup>.

Araguaína é cidade pólo na região norte do estado do Tocantins, um elo entre estados do Pará, Maranhão e Bahia, servindo de um importante corredor migratório com principal acesso para disseminação de doenças, dentre elas a reintrodução de diferentes sorotipos de dengue, aliado às condições

<sup>1</sup> Laboratório de Saúde Pública de Araguaína/LACEN-TO.

<sup>2</sup> Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Tocantins.

<sup>3</sup> Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos.

<sup>4</sup> Centro de Controle de Zoonoses de Araguaína.

ambientais propícias, confluem para que o agravo seja endêmico na região.

Levando em consideração a repercussão da dengue sobre a saúde pública do município de Araguaína/TO, optamos por realizar este estudo com o objetivo de descrever e analisar suas características epidemiológicas. Analisando sua distribuição em função das variáveis sócio-demográficas, clínico-laboratoriais e correlacionar entre os índices de infestação predial e breteau.

## MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado no município de Araguaína, situado no estado do Tocantins, pertencente à região norte do país, com coordenadas geográficas de 07°11'28" para latitude e 48°12'26" para longitude a 277 metros de altitude. A região apresenta o cerrado como vegetação predominante, clima úmido com precipitação média anual de 1800 mm<sup>3</sup> e temperatura média anual de 28 °C com máxima de 32°C e a mínima de 20°C<sup>6</sup>.

No município de Araguaína, a presença de fronteira agropecuária, serve de importante pólo econômico e de saúde, sendo entroncamento rodoviário para região norte e nordeste do país. É considerada a segunda maior cidade do Estado do Tocantins em população, com 150.484 mil habitantes<sup>6</sup>.

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo retrospectivo a partir de dados do Sistema de Informação Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) e do Sistema de Informação de Febre Amarela e Dengue (SISFAD), ambos provenientes da Vigilância Epidemiológica Municipal, localizada no Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) da Secretaria Municipal de Saúde de Araguaína-TO.

Os dados disponíveis para análise do SINAN foram entre o período de Janeiro de 2000 a Dezembro de 2009, enquanto no SISFAD estava disponível entre Janeiro de 2007 a Dezembro de 2009, considerando a melhor qualidade dos dados para esses períodos.

Para critério de inclusão e exclusão foi utilizado à definição de caso suspeito e confirmado utilizado pelo Ministério da Saúde<sup>8</sup>.

Os dados meteorológicos como média mensal de temperatura (máxima e mínima) e precipitação pluviométrica foram fornecidas pela Estação Meteorológica de Araguaína vinculada ao Instituto

Nacional de Meteorologia (INMET), localizada a 15 km da sede municipal, instalada no campus da Universidade Federal do Tocantins.

As estimativas populacionais para o período de 2000 a 2009 foram empregadas para cálculo da taxa de incidência da doença, obtidos no Departamento de Informática e Informação do Sistema Único de Saúde (DATASUS)<sup>4</sup>.

Essa pesquisa não apresenta conflitos de interesse e obteve aprovação no Comitê de Ética de Pesquisa (CEP) da Fundação de Medicina Tropical do Tocantins (FMT-TO) em Março de 2010, sob processo de nº 24/2010, estando de acordo com as normas da resolução nº 196 de 1996 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), Declaração de Helsinki (1965) e suas revisões.

Os dados advindos do SINAN foram divididos entre dois períodos em virtude da alteração de sua ficha de investigação para dengue, o que resultou em um banco de dados entre o período de 2000 a 2006 e outro entre 2007 a 2009. Utilizou o *software* Excel versão 2007 para a construção do banco de dados utilizado na pesquisa.

Para a distribuição espacial dos casos confirmados da dengue e seus níveis de infestação utilizou-se o mapa de Araguaína cedido pela Secretaria de Planejamento do Município. Foi empregado o *software* AutoCAD versão 2007 como ferramenta para construção dos mapas temáticos.

Os dados foram analisados utilizando os *softwares*: Epi. info versão 3.5.1 e Statica versão 7 para análise estatística e gráfica, envolvendo análise de distribuição, teste de qui-quadrado ( $\chi^2$ ), correlação de *Person* com nível de significância de 95%, a fim de determinar associação e correlação respectivamente entre as variáveis<sup>23</sup>.

## RESULTADOS

Durante o período analisado de 2000 a 2009, o município de Araguaína-TO apresentou a ocorrência de 12.636 casos suspeitos de dengue em residência, dos quais 4.553 (36,0%) foram confirmados como positivos para o vírus da dengue correspondendo a uma média de 455 casos para cada ano (Tabela 1), com apenas duas ocorrências de óbito por outras razões.



**Tabela 1** - Número de casos confirmados e o coeficiente de incidência de dengue. Araguaína-Tocantins, 2000 a 2009.

Ano	Mês												Total Casos	Incidência Anual*
	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D		
2000	7	8	5	2	5	2	-	1	-	4	17	28	79	69,8
2001	24	17	40	21	59	38	13	24	2	7	35	38	318	274,4
2002	88	56	12	3	-	4	1	-	1	1	3	4	173	146,6
2003	40	44	15	25	35	12	12	4	1	7	14	14	223	185,5
2004	42	46	57	62	44	20	10	11	12	23	57	91	475	387,9
2005	142	139	86	19	16	9	4	-	-	-	-	4	419	328,6
2006	30	24	93	77	147	44	9	7	6	8	18	29	492	378,2
2007	47	104	120	117	119	69	38	24	10	14	26	40	728	548,7
2008	112	330	323	376	103	42	10	5	5	17	21	50	1.394	1.170,2
2009	55	70	32	58	11	9	7	-	1	-	2	7	252	210,6
<b>Total</b>	<b>587</b>	<b>838</b>	<b>783</b>	<b>760</b>	<b>539</b>	<b>249</b>	<b>104</b>	<b>76</b>	<b>38</b>	<b>81</b>	<b>193</b>	<b>305</b>	<b>4.553</b>	

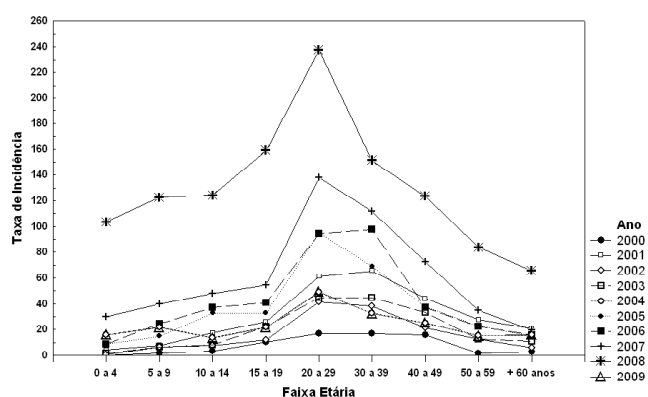
\* Incidência por 100.000 habitantes. Os Cálculos de incidência foram realizados com base em estimativa e/ou contagem população com relação ao respectivo ano, obtidos no IBGE, disponibilizados pelo DATASUS.

Para os casos confirmados, 98,2% (4.470/4.553) dos indivíduos residiam em zona urbana e apenas 0,3% (16/4.553) relacionados a caso ocupacional. Constatou-se que 46,7% (n = 2.124) dos casos ocorreram no sexo masculino e 53,3% (n=2.429) no feminino, não sendo encontrada significância estatística com relação ao sexo.

Oito gestantes se mostraram infectadas pelo vírus da dengue, três casos confirmados no ano de 2007 e cinco em 2008. Entre os anos de 2000 a 2006 não foi possível visualizar esta condição, visto que a ficha de notificação utilizada pelo SINAN neste período não existia tal variável, que só foi incluída em 2007 após sua reformulação.

Com relação à distribuição da doença por idade (Figura 1), foi observada a ocorrência de casos em todas as faixas etárias, inclusive em crianças menores de um ano de idade, sendo a maior taxa de incidência entre os indivíduos com idade igual e/ou superior a 15 anos, principalmente na faixa de 20 a 39 anos com 43,8% (1.954/4453) de positividade sobre as demais faixas etárias.

Não se identificou mudança substancial no comportamento da doença com relação à distribuição da incidência por faixa etária em todo o período analisado, 2000 a 2009 (Figura 1), apesar de existir um aumento na taxa de incidência nas faixas etárias de 15 a 19 até 50 a 59 anos.



**Figura 1** - Incidência de casos notificados de dengue (por 100.000 habitantes) por faixa etária, Araguaína-TO, 2000 a 2009.

Para critério de confirmação e/ou descarte de dengue 60,3% (7.624/12.636) foram realizados mediante critérios clínico-epidemiológico e 39,7% (5.012/12.636) por meio laboratorial, dos quais 39,0% (1.957/5.012) das amostras foram confirmadas sorologicamente pela técnica MAC-ELISA (*IgM-capture Enzyme-Liked Immunosorbent Assay*).

Os casos que procederam ao isolamento viral apenas quatro amostras foram identificadas os sorotipos, sendo uma amostra no ano de 2001 para o sorotipo 2 (DENV-2) e três em 2004 para o sorotipo 1 (DENV-1).

A classificação dos casos positivos (n = 4.553) para vírus da dengue procedeu-se sobre os critérios do Ministério da Saúde<sup>8</sup> em consonância aos adotados pela Organização Mundial de Saúde<sup>3</sup>. Constatou-se que em sua grande maioria, 98,7% (n = 4492) eram de dengue clássica, 0,9% (n = 41) apresentaram complicações e apenas 0,4% (n = 20) eram de febre hemorrágica da dengue (FHD).

Vinte indivíduos apresentaram formas clínicas de FHD, 75% (15/20) com idade abaixo dos 15 anos, sendo a maioria (12/20) do sexo masculino. O número de casos para FHD foram distribuídos nos anos: 2003 (1 caso), 2004 (2), 2006 (3) e 2008 (14). Desses, 45% ocorreram no mês de Março e nenhuma ocorrência de óbito foi registrada durante este período.

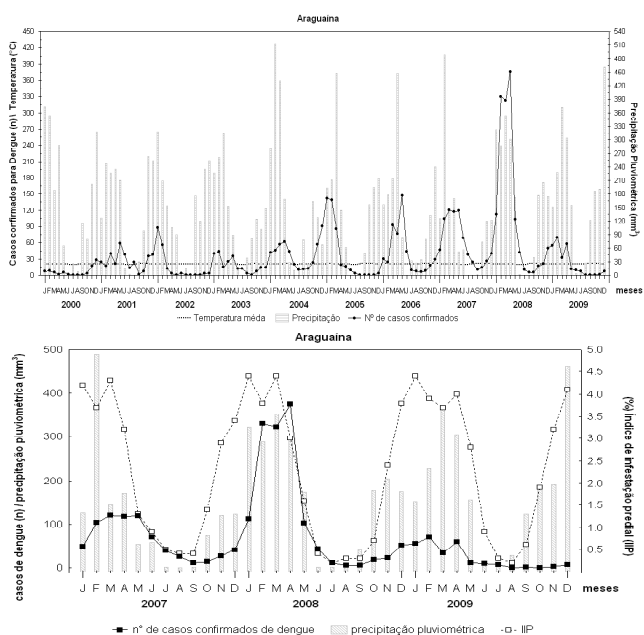
Entre 2000 a 2008 foi observado que as notificações partiram em sua grande maioria de hospitais, acima de 66%, o que demonstra a centralização das ações de notificações na rede hospitalar. A partir do ano de 2009 esse quadro foi sendo re-

vertido, resultando numa diminuição (54,3%) das notificações em unidades hospitalares.

Analisando as taxas de incidência anual (Tabela 1), os resultados demonstram que apenas em 2000 foi o ano que apresentou uma baixa incidência (menor que 100 casos por 100.000 habitantes<sup>10</sup>). Para os demais anos se mantiverem entre média e alta incidência, devendo ressaltar que durante os anos de 2004 a 2008 se manteve com alta incidência (maior que 300 casos por 100.000 habitantes<sup>10</sup>).

Com o propósito de comparar o padrão mensal de incidência de dengue com a variação sazonal da precipitação pluviométrica e da temperatura, foi observado na Figura 2, que o período de maior precipitação da região está entre os meses de Outubro a Abril (estação chuvosa), atingindo o pico em Janeiro e/ou Março.

A incidência para casos de dengue seguem um padrão similar apresentado pelo regime pluvial, aumentam logo após o início das chuvas e tende a se prolongar por dois meses após seu término sendo constatado decréscimo da incidência entre duas curvas epidêmicas geralmente entre Maio a Setembro retratando a sazonalidade da doença no município (Figura 2).



**Figura 2** – Análise de dispersão de casos confirmados para dengue, médias mensais de precipitação pluviométrica e índice de infestação predial para Araguaína, Tocantins.

No ano de 2000 e 2002 extrapola essa regra, fato esse que possivelmente pode estar associado à estratégia de melhor controle do vetor acarretando menor demanda aos serviços de assistência à saúde.

Os casos notificados de dengue relacionaram-se diretamente aos índices de precipitação pluviométrica (PPT) com significância ( $r = 0,36$  e  $p < 0,0001$ ) e expressivo aumento do casos a partir dos 200 mm de PPT; ao contrário da média diária de temperatura (média = 25,3 °C) que não demonstrou significância em virtude da sua pequena variação (coeficiente de variação = 2,4 %).

Analisando a distribuição dos casos de dengue por ano, há uma maior intensidade para o ano de 2008, com aumento significativo de 91,5% ( $n=1394$ ) de casos confirmados em relação ao ano anterior (Figura 2). Foi construído um diagrama de controle<sup>23</sup> para identificação de possíveis epidemias, o que ficou evidenciada apenas para o ano de 2008 nos meses de Janeiro a Abril.

Entre os anos de 2007 a 2009 foram inspecionados mais de um milhão de imóveis (1.075.680), com positividade para presença larval de *A. aegypti* de 2,1% (22.625/1.075.680). Quanto ao tipo de imóveis positivos (Tabela 2), as residências apresentaram maior percentual nos três respectivos anos: 2007 (81,3%); 2008 (79,6%) e 2009 (78,4%).

Foi inspecionado um total de 892.694 depósitos entre 2007 a 2009, dos quais 32.605 (3,6%) confirmaram presença da espécie *Aedes* spp., totalizando 190.744 larvas coletadas. Todas essas amostras foram processadas no Laboratório de Entomologia do CCZ do município e identificadas como sendo 100% *A. aegypti* (Tabela 2).

Ocorreu diferença significativa ( $\chi^2 = 117,2$ ;  $p < 0,0001$ ) quanto à presença de *A. aegypti* em relação ao tipo de criadouro, sendo 1,7 vezes maior nos depósitos artificiais (A1, A2, B, C, D1, D2) sobre os naturais (E).

Os Criadouros mais frequentados (2007-2009) pelo *A. aegypti* foram do tipo D2 (Índice de Recipiente > 50,0 %), sendo caracterizado como lixo segundo critério do Programa Nacional de Controle de Dengue<sup>10</sup>.

Com relação ao índice de infestação predial (IIP) anual para *A. aegypti* (Tabela 2), Araguaína



se manteve em estado de alerta nos anos de 2007 (IIP=2,2 %); 2008 (IIP=2,1%) e 2009 (IIP=2,2%) de acordo com normas e critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde<sup>10</sup>, que considera satisfatório menor que 1%, alerta entre 1% a 3,9% e surto acima de 3,9%.

**Tabela 2** – Número de imóveis inspecionados, recipientes e imóveis positivos e índices de infestação para *A. aegypti*. Araguaína, TO, 2007-2009.

	Ano					
	2007		2008		2009	
	N	%	N	%	N	%
<b>Imóveis Inspeccionados</b>	297.608		305.026		473.046	
<b>Imóveis +</b>	6.119	2,0	6.110	2,0	10.396	2,2
<b>Tipos de imóveis +</b>						
Residencial	4.978	81,3	4.866	79,6	7.764	78,4
Comercial	324	5,3	379	6,2	726	7,4
Terreno Baldio	684	11,2	719	11,8	1.206	12,2
Outros	133	2,2	146	2,4	202	2,0
<b>IIP</b>		2,2		2,1		2,2
<b>IB</b>		2,9		3,1		3,0
<b>IP</b>		6,3		10,1		20,8
<b>Depósitos Inspeccionados</b>	240.999		268.419		383.276	
<b>Depósitos +</b>	8.801		9515		14289	
<b>IR</b>		3,6		3,5		3,7
<b>Larvas Capturadas</b>	53.155		55.122		82.467	
<b>Tipos de depósitos* +</b>						
A1	40	0,4	30	0,3	25	0,2
A2	1.756	20,0	921	9,7	951	6,7
B	776	8,8	1.243	13,1	3.255	22,8
C	396	4,5	553	5,8	723	5,0
D1	1.272	14,4	1.254	13,2	1.930	13,5
D2	4.478	51,0	5.375	56,5	7.232	50,6
E	83	0,9	139	1,4	173	1,2

IIP = índice de infestação predial; IB = índice de Breteau; IR = índice de Recipiente. IP = índice de pendência. \* Tipos de depósitos segundo os critérios do Programa Nacional de Controle da Dengue<sup>10</sup>: A1 = depósito de água elevado; A2 = depósito de água ao nível do solo; B = depósitos móveis; C = depósitos fixos; D1 = pneus; D2 = lixo; E = depósitos naturais.

A figura 2 mostra variação do IIP considerando-se os três anos de registro (2007 a 2009) pelo sistema FAD do município. Observa-se um crescimento nos meses de Outubro, com elevada densidade entre Janeiro a Abril coincidindo com os maiores índices de precipitação pluviométrica e casos de dengue, com declínio a partir de Maio/Junho, demonstrando interdependência entre esses fatores.

Houve correlação positiva entre a taxa de incidência e o índice de infestação predial para os anos de 2008 ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,05$ ) e 2009 ( $r=0,68$ ,  $p < 0,05$ ). No ano de 2007 não houve correlação significativa.

O Índice de Breteau (IB) anual entre 2007 a 2009 sofreu pouca variação, apresentando valor médio de 3,0 - indicando a presença de três recipientes com larvas de *A. aegypti* em cada 100 imóveis pesquisados (Tabela 2).

A Figura 3 demonstra a base cartográfica do município de Araguaína, com divisões por setores e bairros. De um total de 2.374 casos confirmados de dengue referente ao período de 2007 a 2009, foi realizada a análise espacial de 86,2% (2.047). Com relação aos níveis de breteau, de um total de 97 áreas ativas no SISFAD, foi realizada a análise espacial de 69% (67/97).

As frequência apresentadas para análise espacial tanto para os casos confirmados de dengue, quanto para o índice de breteau não atingiram a sua totalidade dada à inexistência e/ou inadequação do endereço; a presença de bairros “novos”; loteamentos irregulares e povoados que não estão incluídos na base cartográfica atual do município.

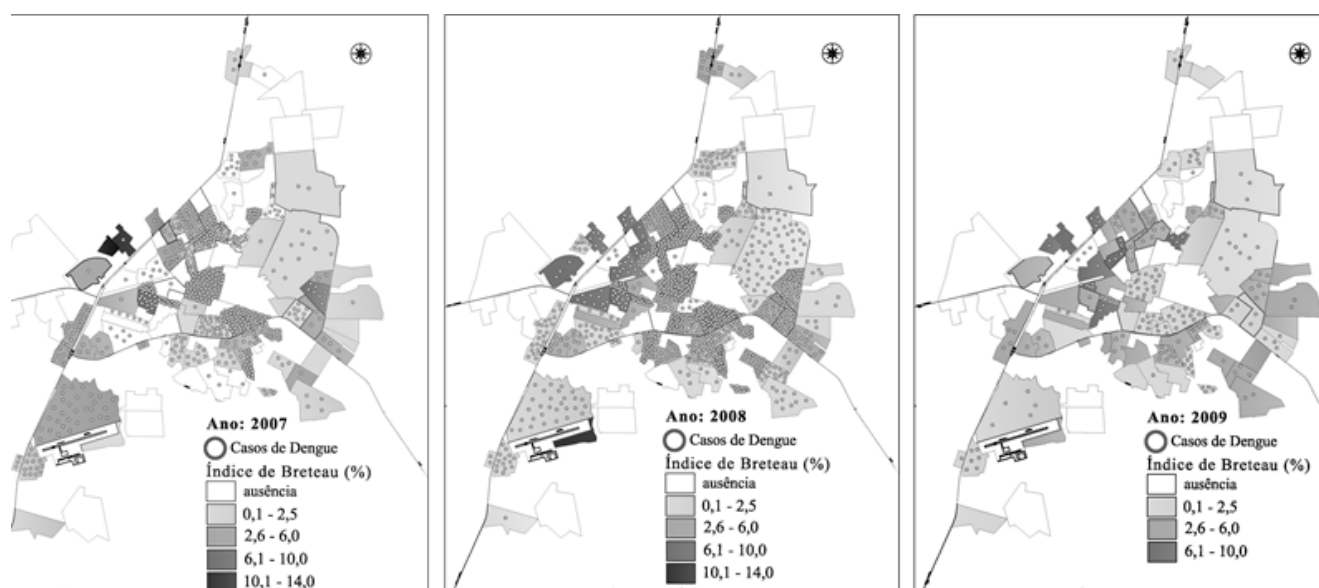
Nota-se que na distribuição espacial por setores no ano de 2007 e 2008 (Figura 3), a região central, centro-sul e noroeste da cidade apresentaram uma elevada concentração de casos confirmados de dengue que só veio a atenuar no ano de 2009.

Bairros como Centro, São João, Rodoviário, Senador e Noroeste, com histórico de alta incidência de dengue em períodos anteriores de têm maior possibilidade de ocorrência da doença no período subsequente, intensificado quando em período epidêmico (Figura 3).

Não foi significativa associação estatística ( $p > 0,05$ ) entre casos de dengue e níveis de infestação (IIP e IB) em relação à diferença de altitude (m) nos bairros de Araguaína.

Quando se analisou o IB segundo a distribuição por bairro (Figura 3) foi verificado a presença de índices superiores a 6 %, principalmente no ano de 2008, com aumento da frequência dos casos na periferia, que passaram a contribuir de forma significativa para incidência global, com aumento de 125,5% com relação ao ano anterior.

No ano de 2009 (Figura 3), apesar da taxa de incidência (244,9%) ser considerada de intensidade média, foi verificado uma maior frequência e distribuição de focos de *A. aegypti* através dos diversos IB por setores da cidade.



Fonte: Base cartográfica cedida pela Secretaria de Planejamento do município de Araguaína-To.

**Figura 3** – Análise espacial de casos confirmados de dengue e índice de breteau (IB) por setores no município de Araguaína nos anos de 2007 a 2009.

## DISCUSSÃO

Os primeiros casos de DENV-2 em Araguaína foram verificados em 1991 pelos estudos de Vasconcelos<sup>22</sup> et al (1993), o qual coincidiu com a primeira evidência de interiorização desse sorotipo, até então era restrito ao Rio de Janeiro.

A co-circulação de DENV-1 e DENV-2 em 26 estados ocasionaram mais 2,3 milhões casos notificados de dengue em 2001 em todo o país<sup>2</sup>. Neste período, Araguaína, evidenciou apenas a circulação do DENV-2, em função do pequeno número amostral analisado (Figura 2).

Em 2002, ano da implantação do Plano Nacional de Controle da Dengue, foi observado uma expressiva queda de incidência de dengue em Araguaína (Figura 2), tendência observada em todo o Brasil até o ano de 2004<sup>20</sup>.

A maior prevalência foi observada sobre o sexo feminino, também observado por Vasconcelos<sup>22</sup> et al (1993) e Monteiro<sup>11</sup> et al (2009), em função de maior exposição em permanecer no domicílio.

A taxa de incidência se mostrou maior na faixa de 20 a 39 anos, semelhantes ao de Ribeiro<sup>15</sup> et al (2006). Porém dados de outras regiões do Brasil<sup>11,13,16</sup>, revelam que o processo de endemização tem se alterado na distribuição etária, ocasionando aumento progressivo na incidência em menores de 15 anos, devido à ausência de imunidade prévia.

Apesar do baixo número de casos notificados com FHD em Araguaína, 75% destes indivíduos eram menores de 15 anos de idade. Uma tendência que se assemelha as incidências de FHD no Sudeste Asiático, cuja gravidade está predominantemente nessa faixa da população<sup>20</sup>.

O fato de não ocorrer óbitos associados à FHD, foi suficiente para que o município de Araguaína estivesse dentro do limite aceitável de até 1%, segundo critérios da Organização Mundial de Saúde<sup>25</sup>.

Esses quadros mais graves podem está associados a fatores como ao tipo de virulência da cepa epidêmica, infecções sequenciais por diferentes sorotipos e características individuais do hospedeiro<sup>18,20</sup>.

A ocorrência de epidemia no ano de 2008 pode estar relacionada à co-circulação de diferentes sorotipos em uma mesma área, com base em critérios utilizados para estabelecer uma epidemia de dengue de outros estudos<sup>2,7,21</sup>, visto que não foram realizadas identificações de sorotipos entre 2007 a 2009.

Existem poucos estudos sobre estimativas do impacto de dengue em termos econômicos e a maioria se refere a períodos epidêmicos, como o caso da Nicarágua, em 1994, cujo custo de hospitalização representou 64% de todo gasto em saúde no período epidêmico<sup>21</sup>.

Dessa forma é importante que recursos para pesquisa e controle da dengue devam ser alocados regionalmente de forma igualitária a outras doenças infecciosas que são geralmente consideradas mais importantes.

Em 2008, o aumento significativo dos casos nas regiões de periferia de Araguaína pode estar associado às questões de saneamento básico, coleta de lixo insuficiente e o despejo de lixo em terrenos baldios pela população. Estas condições podem ter influenciado na elevação dos índices de breteau e consequentemente os casos de dengue nestas regiões (Figura 3).

Aliado ao processo de urbanização desordenado com grande aglomeração populacional as condições socioambientais<sup>18</sup>, como baixa escolaridade, má distribuição de renda<sup>16</sup>, deficiências no suprimento de água, tratamento de esgoto inexistente ou inadequado e ausência de destino adequado do lixo<sup>1</sup>, contribuem para o agravamento da dengue em todo país.

Áreas Tropicais como é o caso de grande parte do território brasileiro apresentam fatores geográficos que colaboram para uma maior proliferação e disseminação da doença<sup>20</sup>.

O aumento significativo dos casos de dengue no primeiro semestre em Araguaína está correlacionado à maior ocorrência de chuvas que favoreceu as condições ideais na proliferação do vetor. Este padrão sazonal assemelha a outros estudos no país<sup>11,15,16</sup>.

A constatação no aumento dos casos de dengue, IIP e IB no ano de 2008, desencadearam mudanças nas medidas de controle do vetor, como o intervalo de vistoria aos imóveis (bimestral para mensal), mantendo sua regularidade, o que contribuiu no aumento de 55% em imóveis inspecionados, a elevação de 10% no índice de pendência e redução de 82% dos casos de dengue no ano subsequente.

Acredita-se também que a barreira imunitária formada pelos indivíduos infectados pelo vírus em 2008, tenha contribuído de forma significativa para queda da incidência no ano de 2009. Fenômeno similar ocorrido em São Luís-MA, 1997-1998, não descarta a possibilidade de problemas operacionais, como falha no sistema de notificação e deficiências estruturais na assistência das unidades de saúde<sup>13</sup>.

Uma parcela considerável de casos subnotificados pode existir em Araguaína, em razão daqueles indivíduos assintomáticos e/ou sintomas leves que fazem uso da automedicação e deixam de procurar atendimento médico nas unidades de saúde.

A busca de assistência médica na maioria das vezes decorre no agravamento do quadro de saúde, recorrendo principalmente a serviços de alta complexidade. Esta ocorrência explica o que mais da metade das notificações do município partiram de hospitais.

A predominância de 60,3% de diagnóstico confirmatório de dengue por critério clínico-epidemiológico sem confirmação laboratorial pode ter gerado uma superestimação na incidência de dengue, uma situação semelhante descrita por Monteiro<sup>11</sup> et al (2009).

O Ministério da Saúde<sup>9</sup> preconiza em períodos de epidemia a realização de sorologia para 10% dos casos suspeitos de dengue e 100% para os casos graves.

Segundo Lima<sup>7</sup> et al (1999) é importante que se faça concomitantemente a realização de diagnóstico laboratorial mesmo em situações de epidemia, visto que o diagnóstico clínico apresenta um baixo valor preditivo positivo, o que pode gerar informações com representatividade distorcida.

A dificuldade na identificação de sorotipos circulantes, uma base cartográfica desatualizada e a falta de automatização no processo de entrada e cruzamento de dados entomológicos e epidemiológicos, limitam o processo de vigilância da doença no município. Para Torres, Castro<sup>21</sup> (2007) o método passivo do sistema de vigilância, normalmente subestima o verdadeiro número de casos em qualquer região do mundo.

A espécie *A. aegypti* é capaz de realizar oviposição em diversos tipos de recipientes que contenham água<sup>18</sup>. No Brasil há variação entre as regiões quanto ao tipo predominante de recipiente usado por este vetor visto que uma mesma espécie possa diferir em suas características biológicas e comportamentais em diferentes áreas geográficas<sup>1</sup>.

Em Araguaína a diferença de altitude entre os bairros em média não ultrapassam os 100 metros, o que estatisticamente ( $p > 0.05$ ) não se mostrou fator limitante na reprodução de *A. aegypti*. Além

disso, já se ocorreu epidemia de dengue a 1.700 metros na cidade de Taxco, no México em 1988<sup>5</sup>.

Na região sudeste do Brasil é comum a presença de criadouros em vasos de plantas ornamentais<sup>3,17</sup>, enquanto no nordeste recipientes usados para armazenamento de água como tanques e barris são os mais frequentes<sup>11,13</sup>.

Quanto aos tipos de imóveis infestados as residências apareceram com preferência pelas fêmeas de *A. aegypti* para postura, resultado semelhante encontrado por Silva<sup>17</sup> et al (2006) no Rio de Janeiro, com maior positividade em ralos, vasos, garrafas e plásticos.

A alta concentração de positividade nas residências está associada à forma inadequada de descarte com grande concentração de utensílios e demais objetos, onde mais da metade era caracterizada lixo.

Isso demonstra a necessidade na resolução de problemas estruturais como uma coleta regular de lixo para todas as regiões, principalmente à periferia; e no desenvolvimento de atividades de comunicação e mobilização da sociedade, com objetivo de introduzir mudanças de comportamento, visto que se trata de depósitos passíveis de remoção.

O aumento significativo no índice de pendência principalmente no ano de 2009 significa dizer uma elevação expressiva de imóveis fechados que não receberam as devidas inspeções dos agentes de controle de endemias (ACE), podendo conter focos de mosquito não tratados/eliminados, comprometendo as ações de vigilância entomológica e favorecendo o surgimento de novas epidemias na região.

Dentro dessa perspectiva de controle, a atividade casa-casa é de grande importância, mas não deve ser vista isoladamente e nem baseada apenas na aplicação de larvicidas. É necessário que aja incentivo à participação da comunidade para que o sistema de controle possa ser de qualidade e eficaz.

Como a situação da dengue em Araguaína é tida como endêmica e a disponibilidade de uma vacina eficaz ainda é remota, a única alternativa prática seria realizar investimentos e melhorias nas atividades de campo, treinamento, manutenção do número efetivo de agentes de controle de endemias e aplicação de programas com participação da sociedade destinados a reduzir a presença do vetor.

Mediante a análise contextualizada da doença demonstrou-se alguns fatores associados a sua ocorrência no município de Araguaína, o que permite direcionar esforços e estratégias efetivas que ocasionem impacto positivo no controle da doença.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A principal limitação do estudo foi o uso de dados secundários para casos de dengue e infestação por *A. aegypti*. Durante o período estudado a maior frequência foi registrada da faixa etária de 20 a 39 anos, com tendência a aumento nas faixas etárias de 15 a 19 e de 50 a 59 para o sexo feminino.

O método diagnóstico confirmatório mais frequente foi o clínico – epidemiológico, com pequena quantidade de amostras identificadas pelo sorotipo, cujos resultados positivaram para DENV-2 em 2001 e DEVN-1 em 2004.

A taxa de incidência anual foi alta para todos os anos com exceção de 2000, com epidemia no ano de 2008 apesar do IIP e IB anual para todo o município ser moderado. Entretanto em alguns setores foi observado aumento desses indicadores que demonstram ter alta relação com os casos da doença, possibilitando assim, o surgimento de novas epidemias.

As ações da vigilância epidemiológica e entomológica de forma contínua e estratégica com base nos critérios epidemiológicos e sócio-ambientais da região aliado à participação da sociedade no combate ao vetor são essenciais para que novas epidemias de dengue possam ser evitadas.

## REFERÊNCIAS

1. Barcellos C, Pustai AK, Weber MA, Brito MRV. Identificação de locais com potencial de transmissão de dengue em Porto Alegre através de técnicas de geoprocessamento. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2005; 38(3):246-250.
2. Castro JAF, Andrade, HM, Monte SJH, Silva AS, Gomes KCBL, Amaral LFB et al. Dengue viruses activity in Piauí, Brazil. Mem Inst. Oswaldo Cruz 2003; 98(8):1021-1023.



3. Cunha SP, Alves JRC, Lima MM, Duarte JR, Barros LCV, Silva JL. Presença de *Aedes aegypti* em Bromeliácea e depósitos com plantas no município do Rio de Janeiro, RJ. Rev Saúde Pública 2002; 36(2):244-245.
4. Departamento de Informática e Informação do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Informações em saúde: demográficas e socioeconômicas [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2011 - [acesso em 21 mar 2011]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/>
5. Herrera-Basto E, Prevots DR, Zarate ML, Silva JL, Sepulveda-Amor J. First reported outbreak of classical dengue fever at 1,700 meters above the sea level in Guerrero State Mexico, June 1988. Am J Trop Med Hyg 1992; 46(6):649-653.
6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Cidades@ [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; c2011 - [acesso em 21 mar 2011]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/default.php/>.
7. Lima VLC, Figueiredo, LTM, Correa Filho HR, Leite OF, Rangel O, Vido AA et al. Dengue inquérito sorológico pós-epidêmico em zona urbana do Estado de São Paulo (Brasil). Rev Saúde Pública 1999; 33(6):566-574.
8. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde (Brasil). Dengue: diagnóstico e manejo clínico. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
9. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde (Brasil). Guia de vigilância epidemiológica. 6a.ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
10. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica (Brasil). Diretrizes Nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
11. Monteiro ESC, Coelho, ME, Cavalcante, MAS, Carvalho, FAA. Aspectos epidemiológicos e vetoriais da dengue na cidade de Teresina, Piauí – Brasil, 2002 a 2006. Epidemiol Serv. Saúde 2009; 18(4):365-374.
12. Nagao Y, Koelle K. Decreases in dengue transmission may act to increase the incidence of dengue hemorrhagic fever. PNAS 2008; 105(6):2238-2243.
13. Neto VSG, Rebêlo JMM. Aspectos epidemiológicos do dengue no município de São Luís, Maranhão, Brasil, 1997-2002. Cad. Saúde Pública 2004; 20(5):1424-1431.
14. Nishiura H, Halstead, SB. Natural history of dengue virus DENV-1 and DENV-4 infections: reanalysis of classic studies. J Infect Dis. 2007; 195:1007-1013.
15. Ribeiro AF, Marques, GRAM, Voltolini, JC. Associação entre incidência de dengue e variáveis climáticas. Rev Saúde Pública 2006; 40(4):671-676.
16. Rocha LA, Tauil PL. Dengue em criança: aspectos clínicos e epidemiológicos, Manaus, Estado do Amazonas, no período de 2006 e 2007. Rev Soc Bras Med Trop. 2009; 43(1):18-22.
17. Silva VC, Scherer PO, Falcão SS, Alencar J, Cunha SP, Rodrigues IM et al. Diversidade de criadouros e tipos de imóveis frequentados por *Aedes albopictus* e *Aedes aegypti*. Rev Saúde Pública 2006; 40(6):1106-1111.
18. Tauil PL. Urbanização e ecologia do dengue. Cad. Saúde Pública 2001; 17 Sup:S99-102.
19. Teixeira MG, Barreto ML, Costa MCN, Ferreira LDA, Vasconcelos PFC. Avaliação de impacto de ações de combate ao *Aedes aegypti* na cidade de Salvador, Bahia. Rev Bras Epidemiol 2002; 5(1):108-115.
20. Teixeira MG, Costa MCN, Barreto F, Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. Cad. Saúde Pública 2009; 25 Sup. 1:S7-18.



21. Torres JR, Castro J. The health and economic impact of dengue in Latin America. *Cad Saúde Pública* 2007; 23 Sup 1:S23-31.
22. Vasconcelos PFC, Travassos da Rosa ES, Travassos da Rosa JFS, Freitas RB, Da-Gallier N, Rodrigues SG et al. Epidemia de febre clássica de dengue causada pelo sorotipo 2 em Araguaína, Tocantins, Brasil. *Rev Inst. Med Trop. São Paulo*. 1993; 35(2):141-148.
23. Wassertheil-Smoller S. *Biostatistics and epidemiology: a primer for health and biomedical professionals*. 3th ed. New York: Springer; 2003.
24. World Health Organization. *Dengue Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control – New edition*. Geneva: WHO; 2009.
25. World Health Organization. *Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment and control*. 2nd ed. Geneva: WHO; 1997.

**\*Autor para correspondência:**

Franciano Dias Pereira Cardoso

**E-mail:** francianocardoso@yahoo.com.br

## CONTROLE DOS COMUNICANTES DE PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR EM UMA UNIDADE DE TRATAMENTO DE SÃO LUÍS (MA) EM 2008 E 2009

WAKIYAMA, Thweicyka Pinheiro<sup>1</sup>  
PINHEIRO, Alcimar Nunes<sup>2\*</sup>  
SANTOS, Alcione Miranda dos<sup>3</sup>

**Resumo:** Este é um estudo descritivo sobre as ações de controle dos comunicantes de pacientes com tuberculose pulmonar em uma unidade de tratamento de São Luís (MA) em 2008 e 2009. Foram utilizados dados secundários das fichas de controle de comunicantes. Dos comunicantes de casos novos de tuberculose pulmonar, apenas 17% foram examinados. Os exames solicitados a esses comunicantes foram: 85 baciloscopias de escarro (70,2%), 48 testes tuberculinicos (39,7%) e 4 radiografias de tórax (3,3%). A unidade de tratamento não atingiu a meta de quatro comunicantes examinados por caso diagnosticado de tuberculose pulmonar. Não houve diagnóstico de casos novos de tuberculose nesses comunicantes. A avaliação da unidade de saúde mostrou a fragilidade do Programa de Controle de Tuberculose em São Luís, evidenciando a necessidade de padronização de condutas de controle e reformulação periódica das ações.

**Descritores:** Tuberculose Pulmonar; Comunicante; Frequência.

**Abstract: Control of pulmonary tuberculosis patients' contacts in an unit of treatment of São Luis (MA) in 2008 and 2009.** It is a descriptive study about the control actions of pulmonary tuberculosis patients' contacts in a treatment unit of Sao Luis (MA) in 2008 and 2009. Secondary data were obtained from control chart of contacts. Among the contacts of new pulmonary tuberculosis cases, only 17% of them were examined. The required examinations to these contacts were 85 sputum smear microscopy (70.2%), 48 tuberculin skin tests (39.7%) and 4 chests X-ray (3.3%). The treatment unit has not achieved the goal of contacts examined per four diagnosed case of pulmonary tuberculosis. There were not new cases of TB diagnosed among those contacts. The evaluation of the health unit showed the fragility of the Tuberculosis Control Program in São Luís, highlighting the need for standard practices for controlling and periodic reformulation of the actions.

**Descriptors:** Pulmonary Tuberculosis; Contact; Frequency.

### INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é um problema de saúde pública prioritário no Brasil, pois é o décimo nono país do mundo em casos novos<sup>12</sup>. Estima-se que cerca de um terço da população mundial esteja infectada pelo bacilo<sup>6</sup>.

Anualmente, ocorrem aproximadamente oito milhões de casos novos, dos quais metade apresentará formas contagiantes<sup>13</sup>, e quase três milhões de mortes pela tuberculose<sup>6</sup>.

Embora, o número total de casos incidentes esteja aumentando em termos absolutos, devido o crescimento populacional, a taxa mundial de incidência *per capita* está caindo com menos de 1% ao ano<sup>22</sup>.

Estima-se que a tuberculose em 2010 foi responsável por 1,45 milhões de mortes no mundo<sup>21</sup>. Caso a gravidade desse quadro não seja revertida, um bilhão de pessoas serão infectadas, 200 milhões

adoecerão e 35 milhões poderão morrer até 2020<sup>4</sup>.

No Brasil, a taxa de incidência da tuberculose, por regiões, variou de aproximadamente 30 casos por 100.000 habitantes nas regiões sul e centro-oeste para aproximadamente 50 casos por 100.000 habitantes nas regiões norte, nordeste e sudeste<sup>20</sup>. Em 2010, foram notificados 71 mil novos casos de tuberculose<sup>12</sup>.

No Maranhão, em 2010, a taxa de incidência de tuberculose foi de aproximadamente 33 por 100.000 habitantes e em São Luís, de 60 por 100.000 habitantes<sup>3</sup>. Esse município é considerado como prioritário no Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT)<sup>3</sup>.

Diante da situação exposta, a investigação dos comunicantes é essencial para o controle da tuberculose. Seja de forma direta, através da detecção da fonte de infecção, ou de forma indireta, por meio da prevenção da ocorrência de novos casos.

<sup>1</sup> Graduanda de Medicina pela UFMA.

<sup>2</sup> Médico do Hospital Universitário Presidente Dutra e professor do curso de Medicina da UFMA.

<sup>3</sup> Professora do departamento de Saúde Pública, UFMA.

Geralmente, a fonte de infecção é um indivíduo infectado com a forma pulmonar que elimina bacilos para o meio externo. Durante um ano, ele pode infectar de dez a quinze pessoas em uma comunidade em que manteve contato<sup>18</sup>.

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose recomenda que todos os comunicantes, especialmente dos pacientes pulmonares positivos, devam comparecer a Unidade Básica De Saúde para exame<sup>10</sup>. Entretanto, na prática, não há o controle efetivo dos comunicantes para identificação de novos casos de tuberculose<sup>4</sup>.

Embora seja um sério problema de saúde pública no Brasil, há poucas pesquisas que abordam a avaliação dos comunicantes de pacientes com tuberculose. Em São Luís, essa situação se repete, evidenciando a importância desse trabalho para demonstrar a real situação local e comprovar ou não a situação que se escancara no Brasil: o relapso do sistema de saúde aos comunicantes de tuberculose, que são importantes componentes da cadeia epidemiológica dessa doença. Dessa forma, essa pesquisa tem como objetivo analisar as ações de controle dos comunicantes de doentes com tuberculose pulmonar em uma unidade de tratamento de São Luís (MA) nos anos de 2008 e 2009.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo descritivo, realizado com base no levantamento de análise documental nos registros dos pacientes notificados com tuberculose pelo Centro de Saúde Dr. Paulo Ramos, referência para tratamento de tuberculose de São Luís, no período de Janeiro de 2008 a Dezembro de 2009.

Os dados pesquisados foram apostos em duas fichas protocolos, desenvolvidos pelo pesquisador, contendo dados do caso novo e dos seus respectivos comunicantes. Esses dados foram colhidos nos seguintes registros: Registro de pacientes e acompanhamento de tratamento dos casos de tuberculose e Controle de comunicantes.

Os critérios para o controle de comunicantes do Guia de Vigilância Epidemiológico de 2005 foram utilizados como seguimento para os comunicantes examinados<sup>10</sup>. Esses foram divididos em

dois grupos na análise de dados: crianças até 15 anos e adultos (maiores de 15 anos).

A população do estudo é constituída por comunicantes de casos novos de tuberculose pulmonar notificados pelo Centro de Saúde Dr. Paulo Ramos no período de Janeiro de 2008 a Dezembro de 2009 no município de São Luís (MA).

O número de casos novos notificados pelo centro de saúde nesses anos foi de 200 pacientes, dos quais 23 com tuberculose extrapulmonar e 177 com TB pulmonar. O número de comunicantes registrados dos casos novos de TB pulmonar foi de 746 e de examinados, 156. Entretanto, só foram encontrados registros de 121 comunicantes examinados nas fichas de controle de comunicantes os quais foram incluídos no estudo. Aqueles cujos registros não foram encontrados e os contatos dos pacientes extrapulmonares não foram incluídos na pesquisa.

As variáveis quantitativas foram apresentadas por meio de média e desvio padrão e as qualitativas, por frequências e porcentagens. Os dados foram apresentados através de gráficos e tabelas. Os dados foram armazenados e analisados no programa *Epi-Info*, versão 3.4.1.

## RESULTADOS

O número de casos novos notificados pelo centro de saúde no período de Janeiro de 2008 e Dezembro de 2009 foi de 200 pacientes, dos quais 23 com tuberculose extrapulmonar e 177 com TB pulmonar. O número de comunicantes registrados dos casos novos de TB pulmonar foi de 746 e de examinados, 156. Entretanto, só foram encontrados registros de apenas 121 comunicantes examinados nas fichas de controle de comunicantes.

Dos 121 comunicantes examinados, 96 (79,3%) são do ano de 2008 e 25 (20,7%), de 2009. Além disso, 79 (65,3%) eram do sexo feminino e 42 (34,7%), do masculino. Com relação à variável idade, 29 encontravam-se entre 10 e 19 anos (24,0%), 21 tinham entre os 20 e 29 anos (17,4%), 13 entre 30 e 39 anos (10,5%), 19 entre 40 e 49 anos (15,7%) e 18, com 50 anos ou mais (14,9%). Observou-se que 53 comunicantes examinados estão entre 20 e 49 anos (43,8%).

Entre os comunicantes examinados, 34 eram filhos (as) (28,1%), 16 companheiro (as) (13,2%), 10 irmãos (ãs) (8,3%) e 14 mães (11,6%).

Em relação aos exames solicitados, dos comunicantes examinados, 85 realizaram baciloscopia de escarro (70,2%), sendo que todos apresentaram resultado negativo.

Dos comunicantes examinados, quatro utilizaram a radiografia de tórax (3,3%). Os quatro apresentavam as seguintes idades: 1 ano, 2 anos, 6 anos e 71 anos. Todas não apresentaram alterações radiológicas, sendo classificadas como normais.

Além disso, 48 comunicantes realizaram o teste tuberculínico (39,6%), sendo 16 resultados não reator (33,4%), 5 reator fraco (10,4%) e 27 reator forte (56,2%). Quinze comunicantes realizaram baciloscopia e teste tuberculínico (12,3%), um teste tuberculínico e radiografia (0,8%) e nenhum fez baciloscopia e radiografia de tórax.

Os comunicantes examinados são constituídos por 35 indivíduos com até 15 anos (28,9%) e 82 maiores de 15 anos (67,8%). Quatro comunicantes não apresentavam a idade na ficha de Controle (3,3%).

Observou-se que nas crianças até 15 anos, os exames realizados foram: 14 testes tuberculínicos (40,0%), 22 baciloscopias (62,8%) e 3 (8,5%) radiografias de tórax. Quatro (11,7%) fizeram baciloscopia e teste tuberculínico, um teste tuberculínico e radiografia (2,8%) e nenhum fez baciloscopia e radiografia.

Na faixa etária maior que 15 anos, os exames realizados foram: 33 fizeram teste tuberculínico (40,2%), 59 baciloscopia (71,9%) e uma radiografia de tórax (1,2%). Onze fizeram baciloscopia e teste tuberculínico (13,4%) e nenhum baciloscopia e radiografia ou teste tuberculínico e radiografia.

Apenas uma comunicante foi encaminhada para a quimioprofilaxia ou tratamento da infecção latente, apresentando radiografia normal de tórax e teste tuberculínico com resultado reator forte. Nenhum contato foi identificado com a tuberculose doença.

Em nenhuma ficha de Controle de comunicantes foi encontrado dados referentes à sintomatologia respiratória dos comunicantes. Todos os comunicantes examinados foram abordados pela

equipe de enfermagem. Os médicos não participam da abordagem inicial, apenas são solicitados quando há indicação de tratamento da infecção latente ou da doença Tuberculose.

## DISCUSSÃO

O Ministério da Saúde preconizou que todos os contatos de tuberculose, principalmente intradomiciliares, devem comparecer a uma unidade de saúde para exame e avaliação<sup>9</sup>. O Guia de Vigilância Epidemiológica enfatiza ainda que o controle seja indicado especialmente para os contatos que convivem com pacientes bacilíferos e adultos que convivem com doentes menores que 5 anos<sup>10</sup>.

O Ministério da Saúde com essa publicação normatizou o exame dos contatos, que é uma atividade epidemiológica do PNCT<sup>10</sup>. Contudo, esse exame não tem sido priorizado na unidade de tratamento estudada.

Estima-se que haja uma média de quatro comunicantes para cada caso diagnosticado de tuberculose<sup>13</sup>. Foram diagnosticados 177 casos novos de TB pulmonar, esperava-se que fossem examinados 708 comunicantes. Entretanto, apenas 121 foram examinados. Isso representa um percentual de 17%. Esse resultado demonstra que o serviço de controle de TB não está incorporando a avaliação dos comunicantes de forma sistemática.

É importante ressaltar que o controle de comunicantes através de exames e monitorização destaca-se como prevenção da TB pelo Ministério da Saúde<sup>5</sup>. Todavia, essa prevenção mostrou-se debilitada nessa unidade de saúde. Há necessidade que o serviço incorpore a vigilância epidemiológica de forma eficiente, identificando os comunicantes, examinando-os, realizando os exames e orientando-os de forma preventiva.

O resultado de uma investigação de comunicantes de doentes com tuberculose em um município de médio porte no sudeste do Brasil demonstrou que houve um percentual de 37% de comunicantes examinados e que a faixa etária produtiva predominou entre os contatos: 58% estavam na faixa entre 20 e 59 anos. Com relação ao sexo, não houve predominância entre os sexos: 49,4% para o masculino e 50,6% para o feminino<sup>14</sup>.

No nosso estudo, a faixa etária predominante entre os comunicantes examinados foi entre 16 e 59 anos (67,7%). Houve predominância do sexo feminino (65,3%) sobre o masculino (34,7%). Isso pode ser devido à maior procura do sexo feminino ao sistema de saúde.

Identificou-se que quanto ao grau de parentesco, a categoria filhos (28,1%) foi a mais exposta aos focos contaminantes, demonstrando o grande risco de essa categoria ser infectada. Além disso, 14 filhos apresentam idade até 15 anos (40,0%). Isso mostra a suscetibilidade dessa faixa etária quando os pais são fontes de infecção.

Somente 5-10% dos adultos infectados irão adoecer durante suas vidas contra 43% em menores de 1 ano, 24% em crianças entre 1 e 5 anos e 15% entre adolescentes de 11 e 15 anos<sup>15</sup>.

A segunda categoria mais frequente entre os comunicantes foi a de companheiros (13,2%), evidenciando uma maior chance de se contaminarem caso sejam esposos (as) ou companheiros (as) do caso novo.

A probabilidade de indivíduo, cujo companheiro (a) tem tuberculose, é de duas a 40 vezes maior do que a população em geral, mostrando que a proximidade é essencial para a transmissão do bacilo<sup>2</sup>.

O risco de um indivíduo desenvolver a doença, não depende apenas da idade, da carga bacteriológica da fonte ou do tempo decorrido desde a infecção<sup>2</sup>, mas também da imunidade e da presença de infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV)<sup>11</sup>.

Nesse estudo, nenhum comunicante apresentava na ficha de controle a sintomatologia respiratória ou a confirmação de sintomáticos respiratórios.

A intensidade do contato é um dos fatores que permitem a proliferação da TB em grandes concentrações urbanas com precárias condições de infraestrutura, sendo frequente em periferias urbanas. Além disso, a baixa renda das famílias, que favorece um elevado número de indivíduos convivendo em casas pequenas, com pouca iluminação e úmidas, facilita a transmissão de *Mycobacterium tuberculosis*<sup>8</sup>.

Em 2005, o Ministério da Saúde estabeleceu dois fluxogramas para seguimento dos comunicantes: crianças com até 15 anos e adultos<sup>10</sup>. Em crian-

ças com até 15 anos, a orientação para solicitação de exames depende do quadro vacinal. Caso não vacinadas, devem ser submetidas ao teste tuberculínico e sendo reator, é solicitada radiografia de tórax. Em criança com cicatriz vacinal, sintomática, deve ser solicitado RX de tórax.

Os exames para controle de contatos infantis são o teste tuberculínico e a radiografia de tórax. Nesse estudo, o exame mais solicitado para essa faixa etária foi a baciloscopia (64,7%). Apenas 40% realizaram teste tuberculínico e 8,5%, radiografias.

O Consenso de Tuberculose<sup>19</sup> (2004) e a Diretriz de TB<sup>20</sup> (2009) preconizaram que em todas as crianças comunicantes sejam realizados o teste tuberculínico e a radiografia de tórax. Além disso, a SBPT<sup>20</sup> (2009) permite, como primeiro exame em adolescentes entre 10 e 15 anos, a baciloscopia. 59% das baciloscopias solicitadas no grupo com até 15 anos foram na faixa etária entre 10 e 15 anos.

Com isso, observa-se a falta de uma melhor sistematização do programa de controle de comunicantes na unidade. É importante ressaltar que nas fichas de controle dos comunicantes não havia informações sobre a vacinação com a BCG e nem a sintomatologia respiratória, mostrando o desconhecimento do seguimento preconizado pelo Ministério da Saúde.

No grupo de adultos, o exame mais solicitado foi a baciloscopia (71,9%), seguido pelo teste tuberculínico (40,2%). Este é um exame eficaz para identificação da infecção latente pela tuberculose. Entretanto, é importante excluir a TB doença<sup>20</sup>. Nove contatos (39,1%), entre os adultos que apresentaram teste tuberculínico forte reator, fizeram baciloscopia.

É importante a confirmação da infecção latente com outros exames, como a radiografia de tórax. Isso evita que uma tuberculose doença seja tratada com monoterapia.

Portanto, os recursos diagnósticos para avaliação de infecção e doença entre os comunicantes no nosso estudo foram a baciloscopia de escarro e o teste tuberculínico. A unidade de tratamento realiza ambos os testes. As radiografias de tórax são encaminhadas para serem realizadas em outras localidades, pois a unidade não apresenta o aparelho.



Em um estudo realizado no sudeste brasileiro, a radiografia de tórax foi o recurso diagnóstico mais utilizado por uma unidade de tratamento. Neste serviço existe um aparelho de raios-X<sup>14</sup>. Esse fato influenciou a maior utilização desse método. Como no presente trabalho só foram solicitados três radiografias, é importante destacar o maior tempo que esse método necessita para emitir os resultados. O método é simples, mas a burocracia do Sistema Único de Saúde dificulta a solicitação para os comunicantes.

A pesquisa apresentou 27 comunicantes com teste tuberculínico reator forte. Apenas 12 realizaram outro exame (52,1%): 11 baciloscopias e uma radiografia de tórax. Todos esses exames foram normais. Somente uma criança de 6 anos foi encaminhada para o tratamento da infecção latente.

Com esses resultados, surge o seguinte questionamento: quantos desses comunicantes com infecção latente comprovada desenvolveram a tuberculose doença? Não há como responder essa pergunta devido à desorganização Programa de Controle da Tuberculose da unidade. Entretanto, é importante destacar que se realizada corretamente, o tratamento da infecção latente com isoniazida previne em até 90% o desenvolvimento da tuberculose doença<sup>16</sup>.

Nenhum comunicante foi diagnosticado com a TB doença. Entretanto, em uma pesquisa realizada em um programa de tuberculose no sudeste brasileiro foi identificado uma porcentagem de 1,8% da doença entre os comunicantes examinados<sup>14</sup>.

No estudo, foi observada em todas as fichas de controle a solicitação no comparecimento dos comunicantes. Entretanto, essa forma de abordagem pela equipe de enfermagem não se mostrou eficaz. A busca ativa desses contatos seria uma solução, ou seja, a busca de sintomáticos respiratórios que não buscam o serviço de saúde espontaneamente<sup>20</sup>.

Essa conduta proporciona o diagnóstico precoce dos casos bacilíferos e a redução do tempo de transmissão. Em um estudo realizado na Índia, 70% dos casos com baciloscopia positiva detectados pela busca ativa sabiam dos seus sintomas respiratórios<sup>1</sup>.

A estratégia da busca de sintomáticos respiratórios ativamente está entrelaçada com o Programa Saúde da Família e Agentes Comunitários

de Saúde<sup>3</sup>. O Ministério preconiza que as ações de controle da doença sejam realizadas no nível primário. Isso não ocorre na unidade de saúde estudada, pois não é uma Unidade Básica de Saúde. Ela não apresenta condições de focalizar suas ações na família e orientação comunitária.

Por isso, a importância de sistematizar o Programa de Controle de Tuberculose, adaptando aos diferentes níveis de atenção à saúde ou centralizando as ações de controle apenas nas Unidades Básicas de Saúde.

Além disso, o serviço não apresenta condições de definir a comunidade a que serve, dificultando o conhecimento das características sociodemográficas e de saúde.

A complexidade desse problema ainda se depara com o despreparo dos profissionais que atuam nesse sistema. Há necessidade de desenvolver e implementar programas de capacitação de profissionais que já estão no serviço de saúde.

A ficha de controle de comunicantes necessita ser revista por pessoas habilitadas. A pobreza de informações que ela dispõe, dificulta a avaliação de serviços de controle de comunicantes de tuberculose.

Portanto, a avaliação da unidade de saúde mostrou a fragilidade do Programa de Controle de Tuberculose em São Luís, evidenciando a necessidade de padronização de condutas de controle e reformulação periódica das ações, que devem ser baseadas na vigilância epidemiológica, monitorização e avaliações das ações do Programa de Controle da Tuberculose.

## REFERÊNCIAS

1. Andersen S; Banerji D. A sociological study of awareness of symptoms among persons with pulmonary tuberculosis. Bull Wld Hlth org 1963; 5(29): 665-683.
2. Bethlem N. A vingança da tuberculose: uma nova visada. Bol Pneumol Sanit 1995; 3(1): 19-25.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. Plano Nacional de Controle da Tuberculose. Brasília, 1998.

4. Brasil. Ministério da Saúde. Da tuberculose e suas perspectivas no novo governo. Bol Pneumol Sanit 2002; 10(1): 5-12.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília, 2002.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Informe eletrônico da tuberculose: Boletim eletrônico epidemiológico. Brasília, 2009.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Brasília, 2004.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Manual Técnico para o Controle da Tuberculose. Brasília, 2002.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília, 2002.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília, 2005.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília, 2009.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação da Tuberculose no Brasil. Brasília, 2011.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço/CNCT/NUTES. Rio de Janeiro, 1992.
14. Gazetta CE, Netto AR, Neto JMP, Santos MLSG, Cury MRCO, Vendramini SHF, et al. O controle de comunicantes de tuberculose no programa da tuberculose em um município de médio porte da Região Sudeste do Brasil, em 2002. J Bras. Pneumol 2006; 32(6): 559-565.
15. Hartwig SV, Ignotti E, Oliveira BFA, Pereira HCO, Scatena JH. Exaluation of surveillance of contacts of new tuberculosis cases in the state of Mato Grosso-Brazil. J Bras. Pneumol 2008; 34(5): 298-303:2008.
16. Pineda NIS, Pereira MS, Matos ED, Barreto ML. Quimioprofilaxia na prevenção da tuberculose. J Bras. Pneumol 2004; 30(4): 485-495.
17. Rieder HL. Bases epidemiológicas del control de la tuberculosis.Unión Internacional contra la tuberculosis e enfermedades respiratórias. Paris, 1999.
18. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro de Tuberculose. J Bras. Pneumol 1997; 23(6): 279-342.
19. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Conselho Brasileiro de Tuberculose. J Bras. Pneumol 2004; 30(1): 4-56.
20. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol 2009; 35(10): 1018-1048.
21. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. [citado 2012 mai 19]. Disponível: URL: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
22. World Health Organization. Key points. [citado 2010 fer. 18].Disponível: URL: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2009/key\\_points/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/key_points/).

**\*Autor para correspondência:**

Prof. Dr. Alcimar Pinheiro

**E-mail:** [alcimar@elo.com.br](mailto:alcimar@elo.com.br)

## EFEITO DO TRATAMENTO COM NIMESULIDA SOBRE A INFLAMAÇÃO GRANULOMATOSA EM CAMUNDONGOS<sup>1</sup>

BATISTA, Valbert Alves<sup>2</sup>  
COSTA, Graciomar C.<sup>3</sup>  
ASSUNÇÃO, Anne Karine M.<sup>4</sup>  
SILVA, Mayara Cristina P.<sup>4</sup>  
LOPES, Diêgo Arruda<sup>4</sup>  
ARAÚJO, Marcio Antonio R.<sup>5</sup>  
SILVA, Lucilene Amorim<sup>6</sup>  
GUERRA, Rosane Nassar M.<sup>6</sup>  
NASCIMENTO, Flávia Raquel F.<sup>6\*</sup>

**Resumo:** O granuloma induzido por corpo estranho é um modelo experimental de inflamação subcrônica que permite a avaliação do efeito de fármacos sobre o extravasamento vascular (edema) e sobre o infiltrado celular. A Nimesulida é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) que age por vários mecanismos e é largamente utilizada por sua boa tolerabilidade e comodidade de administração. O objetivo deste trabalho foi verificar o efeito da Nimesulida sobre o modelo de granuloma induzido por corpo estranho. Camundongos Swiss machos (n=6/grupo) receberam implantes subcutâneos de algodão previamente pesados e esterilizados. O grupo Nimesulida foi tratado com o fármaco na dose de 5mg/kg a cada 12 horas, por via oral, por seis dias. Os animais do grupo Controle receberam igual volume de água estéril e a pirogênica por via oral, nos mesmos intervalos e pelo mesmo período. Um dia após o período de tratamento, os animais foram sacrificados, os implantes de algodão retirados e obtido o peso úmido. Os implantes foram pressionados contra lâminas, posteriormente coradas e utilizadas para a contagem diferencial de células. Após dessecação por 48 horas em estufa, foi obtido o peso seco. Houve diminuição significativa do peso úmido do implante e significativa alteração do padrão do infiltrado celular do granuloma, com diminuição de neutrófilos e aumento de macrófagos nos animais tratados com Nimesulida, que apresentaram um padrão tissular de inflamação mais tardia se comparados aos animais do grupo Controle. Assim, o tratamento com Nimesulida modula a resposta inflamatória no modelo de granuloma por corpo estranho, podendo nesses casos ser utilizada como controle positivo.

**Descritores:** Inflamação; Granuloma; Nimesulida.

**Abstract:** *Effect of treatment with Nimesulide on the granulomatous inflammation in mice.* The cotton pellet granuloma is a subchronic inflammation experimental model that allows to assessing the effect of drugs on the vascular leakage (edema) and on the cell infiltrate. Nimesulide is a NSAID that acts by several mechanisms and is widely used for its good tolerability and convenience of administration. This experiment aim was to verify the effect of Nimesulide on cotton pellet granuloma. Swiss male mice separated in two groups (n=6/group) received subcutaneous implants of cotton previously weighed and sterilized and began orally treatment with Nimesulide 5mg/kg at interval of 12 hours for six days. Control group animals received an equal volume of sterile and pyrogen-free water orally at the same interval and for the same period. One day after the treatment, the animals were sacrificed and had the implants removed. The wet weight was obtained and the implants pressed against glass slides, then stained and used for differential cell count. There was a significant decrease at the wet weigh and a significant change in the pattern of granuloma cellular infiltrate, with replacement of neutrophils by macrophages in animal treated with Nimesulide. This group showed a more chronic tissue quality compared to the Control group. Then, treatment with Nimesulide is able to modulate the inflammation in foreign body granuloma model and can be used as positive control.

**Descriptors:** Inflammation; Granuloma; Nimesulide.

<sup>1</sup> Artigo apresentado ao Curso de Medicina da UFMA como Trabalho de Conclusão de Curso.

<sup>2</sup> Graduando em Medicina pela UFMA.

<sup>3</sup> Farmacêutico-bioquímico, Doutorando em Patologia Experimental pela Fiocruz- BA.

<sup>4</sup> Mestres em Ciências da Saúde pela UFMA.

<sup>5</sup> Doutor em Biotecnologia pela RENORBIO- UFMA/UECE. Professor Doutor do UNICEUMA.

<sup>6</sup> Professoras Doutoradas do Departamento de Patologia da UFMA.

## INTRODUÇÃO

A inflamação é um processo complexo produzido por uma variedade de alterações tissulares diante de uma lesão, que pode ser causada por agentes infecciosos, substâncias químicas, calor ou traumatismos, por exemplo. Durante o processo inflamatório, os tecidos liberam uma série de substâncias que provocam repercussões secundárias, sendo as principais a vasodilatação, o aumento da permeabilidade vascular e o recrutamento, migração e ativação de leucócitos, estes últimos responsáveis pela produção de citocinas, espécies reativas de oxigênio (ROS) e realização de fagocitose no tecido. Esta resposta tem, a princípio, o objetivo de eliminar, neutralizar ou isolar o agente indutor da inflamação e promover paralelamente a isso o reparo dos tecidos agredidos pela lesão primordial e pelo próprio processo inflamatório<sup>12,18</sup>.

A inflamação granulomatosa é uma modalidade especial de resposta crônica dependente de vários tipos celulares, citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1 (IL-1), indução de ciclooxigenase-2 (COX-2), entre outros fatores. Histologicamente, pode ser classificada em dois tipos: o primeiro, chamado granuloma imune, se forma em torno de agentes com capacidade antigênica expressiva, como micro-organismos. É rico em células mononucleares especializadas em secretar, mas com capacidade fagocítica diminuída, as células epitelióides. Há também macrófagos fundidos, com vários núcleos periféricos, as células gigantes do granuloma imune. O segundo tipo é o granuloma de corpo estranho, rico, sobretudo, em macrófagos maduros e células gigantes com núcleos dispostos sem organização especial no citoplasma. Os dois tipos de células gigantes compartilham as mesmas funções, mas são importantes na diferenciação, junto às células epitelióides, entre as duas modalidades de granuloma<sup>12,18</sup>.

Os modelos experimentais de inflamação são instrumentos de desenvolvimento de novas drogas e de melhor compreensão dos mecanismos de fármacos já existentes. O granuloma induzido pela implantação de corpo estranho com duração de sete dias é um modelo experimental de inflamação subcrônica, portanto de interface entre as inflamações aguda e

crônica. Permite a análise de fatores das várias fases da inflamação, desde a vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular até a participação celular<sup>22</sup>.

Swingle, Shidman<sup>22</sup> (1972) descreveram o modelo como um processo marcado por uma fase inicial, chamada transudativa, que ocorre nas três primeiras horas após induzida a inflamação por implantação do corpo estranho. É uma fase passiva, caracterizada pelo extravasamento de líquido dos vasos do entorno do implante. A partir daí até o terceiro dia, começa a haver produção de exsudado inflamatório, rico em proteínas e poucas células, principalmente neutrófilos. E finalmente, do quarto ao sexto dia de inflamação, o tecido granulomatoso propriamente dito rico em células inflamatórias se instala na superfície do implante. É a chamada fase proliferativa.

As doenças inflamatórias são causadoras de importante repercussão negativa sobre a qualidade de vida dos pacientes, sobretudo por estarem intrinsecamente ligadas à dor e à destruição tissular potencialmente incapacitantes. Assim, drogas utilizadas no tratamento dessas doenças são largamente empregadas na prática clínica. Entre elas, destacam-se os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)<sup>9,10,17</sup>.

A Nimesulida é um anti-inflamatório não esteroide (AINE), com ação preferencialmente sobre a ciclooxigenase-2 (COX-2), indicada para o tratamento de vários distúrbios inflamatórios de origem osteoarticular e musculoesquelética, e também como analgésico e antipirético, sendo amplamente prescrita. Além da inibição seletiva da COX-2, a Nimesulida neutraliza a formação de radicais livres de oxigênio produzidos durante o processo inflamatório<sup>5</sup>.

Outros efeitos atribuídos à Nimesulida são a capacidade de inibir a desgranulação de mastócitos, a liberação de histamina e a atividade de uroquinases. Parece também ativar o receptor de glicocorticóides, com repercussão sobre a transcrição de ciclooxigenase-2 e citocinas pró-inflamatórias. Além disso, aumenta o 3'-5'-AMP (AMPc) celular, o que pode estar relacionado à inibição da liberação por leucócitos de enzimas degradadoras de tecidos, como as metaloproteinases (MPO)<sup>4,11,16</sup>.

Como outros AINEs, porém em alguns aspectos com maior potência, tem efeito inibitório sobre neutrófilos. Age diminuindo sua quimiotaxia, a pro-



dução de ROS, fator ativador de plaquetas (PAF), leucotrieno B4 (LTB4), HOCl (ácido hipocloroso), elastase e outros marcadores de atividade neutrofílica capazes de promover a destruição tissular. Pode inibir a aderência dos polimorfonucleares às células endoteliais, a exposição de L-selectina e a migração transendotelial dessas células<sup>8,13,15</sup>.

Segundo Rainsford<sup>16</sup> (2006) e Sawada<sup>19</sup> (2000), a Nimesulida diminui a liberação de TNF e produção de ROS, LTB4 e PAF por macrófagos e parece abreviar a vida dos monócitos, sugerindo estímulo a apoptose dessas células ou outra ação sobre seu crescimento. Sobre os eosinófilos, inibe quimiotaxia, produção de ROS e leucotrieno C4 (LTC4).

Essa grande variedade de efeitos atribuídos à Nimesulida pode torná-la um fármaco de grande empregabilidade em modelos experimentais de inflamação, como um controle positivo. Entre os modelos, o granuloma induzido por corpo estranho de algodão, dependente de múltiplos fatores, pode fornecer dados importantes à melhor compreensão dos mecanismos anti-inflamatórios da Nimesulida, assim como sugerir se o fármaco imprime a esse modelo de inflamação mudanças que possam ser comparadas aos efeitos de novos agentes a serem desenvolvidos para o tratamento da inflamação. Desta forma, os objetivos deste trabalho foram analisar os efeitos do tratamento com Nimesulida sobre a inflamação granulomatosa induzida por corpo estranho e testar sua aplicabilidade como possível controle positivo nesse modelo de inflamação.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Animais

Foram utilizados camundongos machos da linhagem Swiss, com 10 semanas de idade, pesando em média 31 gramas, cedidos pelo Biotério da Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil. Os animais foram divididos em dois grupos, Controle e Nimesulida, com seis animais cada, e mantidos à temperatura média de  $26 \pm 2^\circ\text{C}$  e umidade relativa de 44-56%, sob ciclos normais de claro e escuro de 12 horas. Os animais tiveram livre acesso à ração e à água. Todos os procedimentos foram avaliados e aprovados (parecer nº 010/2007) pelo Comitê de Ética e Experimentação Animal da Universidade Estadual do Maranhão.

### Modelo de inflamação: granuloma induzido por corpo estranho

O método adotado para formação de granuloma seguiu o descrito por Swingle, Shidman<sup>22</sup> (1972), com algumas modificações<sup>2</sup>, a fim de incluir a abordagem do tipo celular de infiltrado inflamatório. Os animais foram previamente anestesiados com solução de cloridrato de xilazina 2% (Rompun<sup>®</sup>, Bayer S.A, Brasil) (20 mg/kg) e cloridrato de ketamina 5% (Vetanarcol<sup>®</sup>, König S.A, Argentina) (25 mg/kg), à proporção de 2:1 respectivamente, por via intramuscular. Em seguida, em condições assépticas, foi feita uma pequena incisão na pele da região dorsal inferior, e por divulsão do subcutâneo, foi criado um pertuito para colocação de implante de algodão na região interescapular. Os implantes foram previamente esterilizados e pesados ( $9,0 \pm 0,4\text{mg}$ ). No sétimo dia após a indução da inflamação, os animais foram sacrificados por superdosagem anestésica e tiveram os implantes retirados e pesados (peso úmido). Além disso, outros materiais biológicos foram retirados para análise posterior.

Após a obtenção do peso úmido, os implantes foram pressionados contra lâminas de vidro, técnica conhecida como “inprint”. As lâminas foram secas à temperatura ambiente por 1 hora e coradas em seguida por panótipo rápido, utilizando-se o conjunto Instant-Prov (NewProv<sup>®</sup>). Após 24 horas, foi realizada a contagem diferencial de células. Em seguida, os implantes de algodão foram dessecados em estufa a  $37^\circ\text{C}$  durante 48 horas e pesados novamente para avaliar o peso seco (relativo ao infiltrado inflamatório).

Para cálculo do edema, subtraiu-se o peso seco do peso úmido do implante. Essa diferença foi considerada como a porção líquida extravasada durante o processo inflamatório, ou seja, o edema<sup>22</sup>.

Como descrito por Karthikeyan<sup>10</sup> (2011), o efeito do fármaco sobre o desenvolvimento do granuloma foi calculado usando-se a fórmula:

$$[(Pc - Pt) / Pc] \times 100$$

Em que Pc é o peso do granuloma dos animais controle e Pt dos animais tratados.



## Tratamento

O fármaco utilizado foi a Nimesulida (Nisulid<sup>®</sup>, Aché S.A, Brasil) diluída em água de injeção (estéril e apirogênica) e administrada por gavagem na dose de 5mg/kg a cada 12 horas, durante seis dias consecutivos. O tratamento foi iniciado 1 hora após o implante do algodão e os animais do grupo Controle receberam igual volume de água de injeção, também por gavagem e em duas aplicações diárias, pelo mesmo tempo do tratamento.

## Avaliação dos efeitos sistêmicos do tratamento com Nimesulida

Para avaliar o efeito sistêmico do tratamento com Nimesulida sobre as células do sistema imune, foram colhidos o sangue, o lavado peritoneal, o baço, os linfonodos mesentéricos e a medula óssea. As células foram então processadas e contadas conforme descrito a seguir.

## Análises hematológicas

Para as análises hematológicas, o sangue foi coletado por punção retro-orbital e transferido para tubos cônicos de polipropileno com capacidade de 1,5 mL, contendo EDTA. Foi obtida a contagem total de leucócitos em analisador hematológico automático veterinário (PocH-100iVDiff, Sysmex, Brasil). Para a contagem diferencial das células sanguíneas, foram coletadas duas gotas de sangue para a preparação do esfregaço sanguíneo corado por panótipo rápido, utilizando-se o conjunto Instant-Prov (NewProv<sup>®</sup>). As células foram quantificadas em microscópio óptico de luz comum.

## Quantificação total e diferencial das células obtidas da cavidade peritoneal

Para a quantificação das células peritoneais, foi feita lavagem da cavidade peritoneal com injeção de 5mL de solução tamponada de fosfato (PBS) estéril, colhida com auxílio de seringa de 5mL, mantida em tubos de polipropileno com fundo cônico e deixada em banho de gelo ( $\pm 4^{\circ}\text{C}$ ). Para determinação da celularidade total, 90 $\mu\text{L}$  da suspensão de células foram adicionadas a 10 $\mu\text{L}$  de cristal violeta a 0,05%, dissolvido em ácido acético a 30%, e contadas em câmara de Neubauer com auxílio de microscópio óptico de luz comum.

A suspensão de células peritoneais teve sua concentração ajustada para  $1 \times 10^6$  células/mL e 200 $\mu\text{L}$  desta suspensão foram centrifugados em citocentrífuga (CT-12, Presvac, Brasil) e corados por panótipo rápido, utilizando-se o conjunto Instant-Prov (NewProv<sup>®</sup>). A contagem diferencial foi feita em microscópio óptico de luz comum.

## Quantificação das células obtidas do baço, linfonodo mesentérico e medula óssea

Baço, linfonodo mesentérico e medula óssea foram coletados logo após a lavagem da cavidade peritoneal. Linfonodo e baço foram processados em 1 e 5mL de PBS, respectivamente. O fêmur teve o canal medular instilado com 1mL de PBS. Para determinação da celularidade, 90 $\mu\text{L}$  da suspensão de células foram adicionados a 10 $\mu\text{L}$  de cristal violeta a 0,05% dissolvido em ácido acético a 30%, e contadas em câmara de Neubauer com auxílio de microscópio óptico de luz comum.

## Análise Estatística

Os dados estão expressos como média ou média  $\pm$  desvio padrão. A análise estatística foi feita por teste *t* de Student, sendo o nível de significância de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

## RESULTADOS

### Efeito do tratamento com Nimesulida sobre a formação do granuloma

O tratamento com Nimesulida por seis dias diminuiu os pesos úmido e seco, entretanto a diminuição foi significativa apenas em relação ao peso úmido. O peso do edema formado também foi significativamente reduzido após o tratamento (Tabela 1).

**Tabela 1** - Efeito do tratamento com Nimesulida sobre os pesos úmido, seco e do edema.

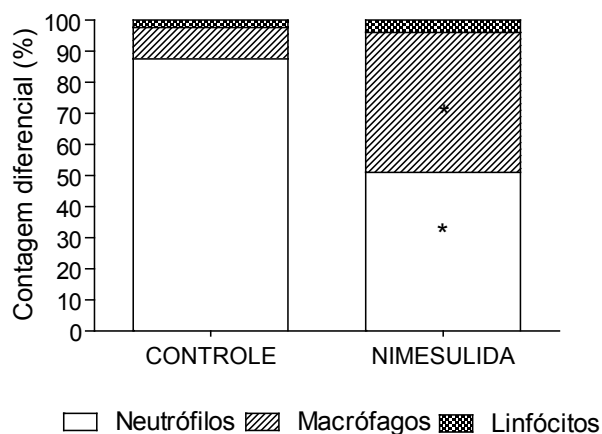
	Grupos		Efeito do Tratamento com Nimesulida (%)
	Controle	Nimesulida	
<b>Peso Úmido</b>	151,0 $\pm$ 19,5 <sup>a</sup>	115,0 $\pm$ 11,2*	↓23,8%
<b>Peso Seco</b>	26,8 $\pm$ 4,1	23,6 $\pm$ 3,2	↓12,0%
<b>Peso do Edema</b>	115,0 $\pm$ 12,1	91,4 $\pm$ 8,5*	↓20,52%

<sup>a</sup> Os dados representam a média em mg  $\pm$  desvio padrão.

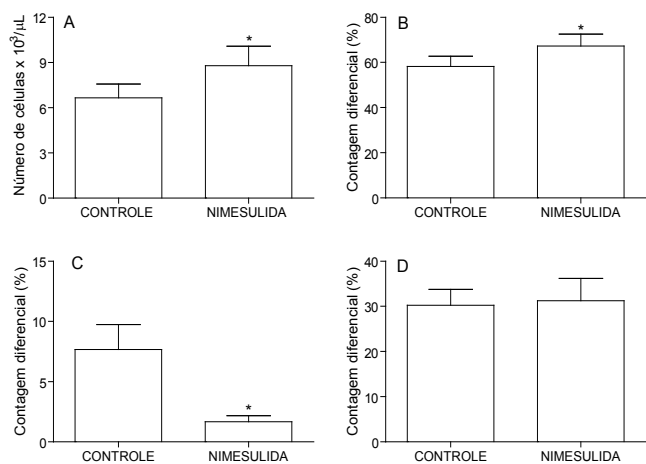
\* $p < 0,05$  em relação ao grupo Controle

### Contagem diferencial das células do granuloma

O tratamento com Nimesulida induziu significativa diminuição do percentual de neutrófilos e aumento dos macrófagos no granuloma, quando comparado ao grupo Controle (Figura 1).



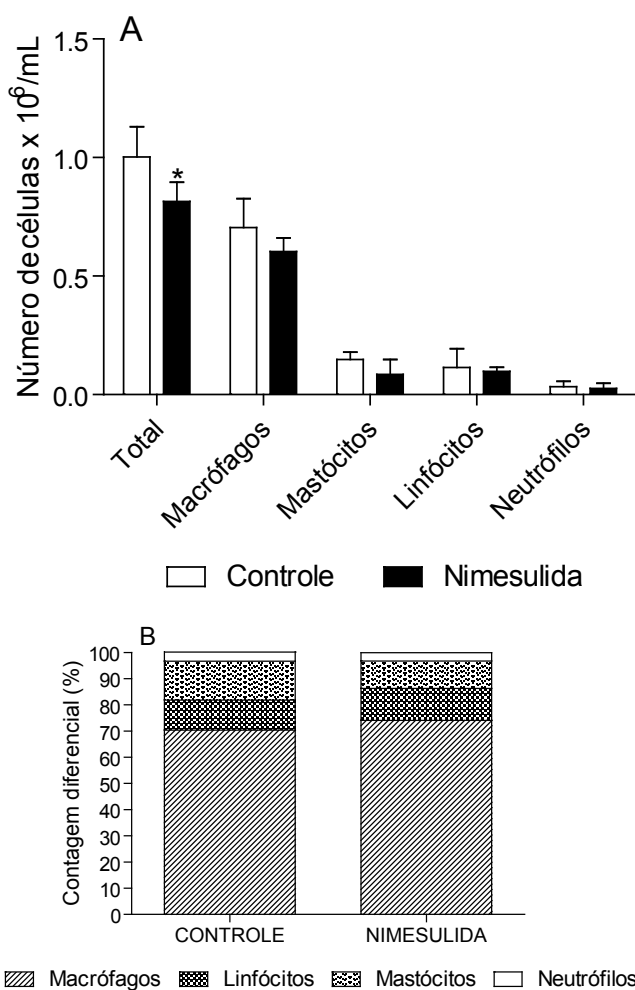
**Figura 1 - Efeito do tratamento com Nimesulida sobre a contagem diferencial de células do granuloma induzido por corpo estranho.** Camundongos Swiss tratados por via oral durante 6 dias a cada 12 horas com doses de 5mg/kg de Nimesulida (Nimesulida) ou água apirogênica (Controle) tiveram comparadas as contagens diferenciais de células de seus tecidos de granuloma. Os dados representam a média de seis animais por grupo em percentagem. \*p<0,05 em relação ao grupo Controle.



**Figura 2 - Efeito do tratamento com Nimesulida sobre a contagem sanguínea de leucócitos.** Camundongos Swiss tratados por via oral durante 6 dias a cada 12 horas com doses de 5mg/kg de Nimesulida (Nimesulida) ou água apirogênica (Controle) tiveram colhidas amostras de sangue em tubos com EDTA, submetidas a processamento automatizado para contagem de leucócitos totais (A) e duas gotas de sangue para produção de esfregaços, cujas contagens diferenciais em microscópio mostraram linfócitos (B), monócitos (C) e neutrófilos (D). Os dados representam a média de seis animais por grupo ± desvio padrão. \*p<0,05 em relação ao grupo Controle.

### Parâmetros hematológicos: contagens total e diferencial dos leucócitos

A contagem sanguínea evidenciou aumento estatisticamente significativo de leucócitos totais (Figura 2A) e linfócitos (Figura 2B) nos animais tratados com Nimesulida. Por outro lado, o percentual de monócitos foi significativamente menor quando comparado ao grupo Controle (Figura 2C). Não houve alteração no percentual de neutrófilos (Figura 2D).



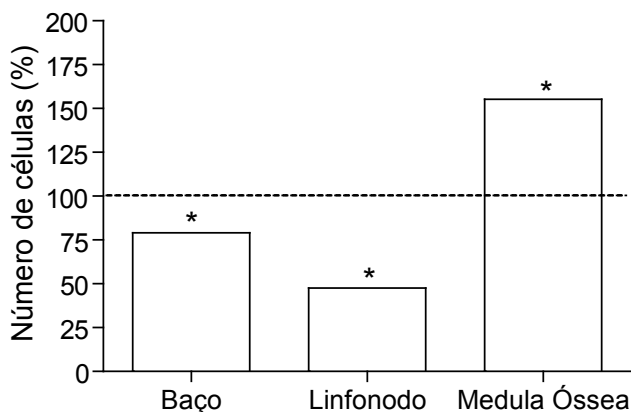
**Figura 3 - Efeito do tratamento com Nimesulida sobre a contagem de células peritoneais.** Camundongos Swiss tratados por via oral durante 6 dias a cada 12 horas com doses de 5mg/kg de Nimesulida (Nimesulida) ou água apirogênica (Controle) tiveram comparados os números total e diferencial de células peritoneais (A) e a proporção entre as populações celulares (B). Os dados representam a média de seis animais por grupo ± desvio padrão em números absolutos (A) ou média em percentagem (B). \*p<0,05 em relação ao grupo Controle.

### Contagens total e diferencial das células peritoneais

Nos animais tratados com Nimesulida, observou-se diminuição significativa da contagem total de células peritoneais em relação ao grupo Controle, mas não houve diferença significativa na contagem de macrófagos, mastócitos, linfócitos e neutrófilos peritoneais entre os dois grupos (Figura 3A). Não houve diferença também de proporção entre as populações celulares (Figura 3B).

### Celularidade dos órgãos linfóides

Nos animais que receberam Nimesulida por seis dias, houve diminuição estatisticamente significativa das celularidades do baço e do linfonodo mesentérico quando comparados ao grupo Controle. Na medula óssea, houve aumento significativo da contagem de células em relação ao grupo Controle (Figura 4).



**Figura 4 - Efeito do tratamento com Nimesulida sobre a contagem de células de órgãos linfóides.** Camundongos Swiss tratados por via oral durante 6 dias a cada 12 horas com doses de 5mg/kg de Nimesulida (Nimesulida) ou água apirogênica (Controle) tiveram contadas as células totais do baço, linfonodo mesentérico e medula óssea. Os dados representam a porcentagem de células do grupo Nimesulida em relação ao grupo Controle, representado pela linha tracejada (atribuído valor de 100% à contagem do grupo Controle). \* $p < 0,05$  em relação ao grupo Controle.

### DISCUSSÃO

No granuloma por corpo estranho, o efeito anti-inflamatório do fármaco pode ser avaliado considerando-se diversas variáveis, entre elas os pesos úmido, seco e do edema do implante após o sacrifício dos animais<sup>10,22</sup>.

Como descrito por Swingle, Shidman<sup>22</sup> (1972), enquanto o peso úmido dos implantes traduz a quantidade de fluidos e infiltrado celular transferidos ao algodão durante o processo inflamatório, o peso seco mensura, sobretudo, a quantidade de células que migrou para o foco da inflamação, afinal a porção líquida do exsudado é perdida quando da dessecação. O delta entre o peso úmido e o peso seco é, portanto, uma medida importante de avaliação da permeabilidade vascular e do edema.

Neste trabalho, foi demonstrado que a administração de Nimesulida induziu diminuição significativa do peso úmido e do edema dos implantes, mas não teve efeito significativo sobre o peso seco. Estes dados corroboram resultados anteriores que mostram que os AINEs apresentam efeito mais pronunciado sobre o peso úmido do granuloma e mais brandos sobre o peso seco<sup>3,22</sup>.

Por outro lado, Süleyman<sup>21</sup> et al. (2004) observaram, com o mesmo modelo de inflamação, diminuição significativa do peso seco em ratos que receberam Nimesulida em dose única diária de 10mg/kg por via oral. A diferença de efeito no tratamento com Nimesulida sobre o peso seco entre os estudos pode dever-se ao fato de Süleyman<sup>21</sup> et al. (2004) terem administrado o fármaco em dose única a cada dia de tratamento, enquanto nossos animais tiveram a mesma dose diária dividida em duas administrações, com intervalos de 12 horas.

A diminuição no peso úmido verificada durante o tratamento de seis dias com Nimesulida sugere haver importante ação do fármaco de forma inibidora no aumento da permeabilidade dos vasos do entorno do implante. Em relação ao peso seco, contrapondo-se à sua diminuição discreta, houve significativa alteração do perfil do infiltrado inflamatório dos animais tratados com Nimesulida, caracterizado por significativo aumento da contagem proporcional de macrófagos e diminuição da porcentagem de neutrófilos. Esse mesmo perfil de alteração do tecido granulomatoso em animais, porém tratados com diclofenaco, foi descrito por Ashok<sup>3</sup> et al. (2010).

Esses resultados vão ao encontro dos trabalhos que mostram que a Nimesulida parece inibir a adesão dos polimorfonucleares às células endo-

teliais, a exposição de L-selectina e a migração transendotelial dessas células. Além disso, inibe quimiotaxia, produção de superóxido, PAF, LTB<sub>4</sub>, HOCl, elastase e outros marcadores de atividade neutrofílica causadores de lesão tecidual<sup>8,13,15</sup>.

No presente trabalho, a queda do peso seco pode não ter sido significativa devido ao aumento proporcional de macrófagos no infiltrado. Essas células são maiores que os neutrófilos e podem inclusive fundir-se em células gigantes<sup>1</sup>, o que pode ter compensado a diminuição do número de neutrófilos no granuloma a ponto de não permitir queda importante do peso seco. O granuloma pode, portanto, ter menos células, mas estas serem de maior massa.

Os macrófagos são células que desempenham importante função na inflamação crônica, podendo tanto perpetuar a lesão tecidual ao liberar produtos degradadores de tecidos e atrair neutrófilos, como promover o reparo tecidual, modulando a resposta inflamatória ao atrair linfócitos, fibroblastos e organizando o granuloma, o que provavelmente ocorreu neste trabalho, à medida que a Nimesulida modula a função deletéria dessas células ao diminuir a produção de ROS, LTB<sub>4</sub> e PAF<sup>12,16,18</sup>.

Araujo<sup>2</sup> (2011) mostrou, inclusive, que alguns produtos anti-inflamatórios são capazes de converter o granuloma de corpo estranho típico em granuloma imune. A análise histológica do granuloma poderá esclarecer, em estudos futuros, se a Nimesulida pode modular a inflamação granulomatosa nesse sentido.

Esses resultados sugerem, como propuseram Rainsford<sup>16</sup> (2006) e Süleyman<sup>20</sup> et al (2008), ser a Nimesulida um AINE atípico, por apresentar mecanismos de ação diferenciados dos já largamente conhecidos para essa classe de drogas e que podem interferir na quimiotaxia, ativação e proliferação celulares, e na não permissividade seletiva do endotélio vascular à migração transendotelial de tipos celulares específicos, como os neutrófilos.

Para análise do efeito sistêmico da Nimesulida sobre as células do sistema imune, verificou-se a dinâmica celular na cavidade peritoneal, em órgãos linfóides e no sangue. Nos animais do presente estudo, não havia estímulo inflamatório na cavidade peritoneal e se observou diminuição

significativa da celularidade da cavidade nos animais tratados com Nimesulida, mantendo-se o padrão de proporcionalidade dos tipos celulares em relação ao grupo Controle. Isso sugere que os leucócitos sanguíneos migraram preferencialmente para o granuloma e não para a cavidade peritoneal, um espaço sensível à dinâmica celular sanguínea, com uma população celular constituída predominantemente por macrófagos e que quando de processos inflamatórios locais recebe um infiltrado rico em neutrófilos, marcando o processo conhecido como peritonite. Quando da ausência de estímulo na cavidade, o organismo ocupa-se basicamente da manutenção da renovação de seus fagócitos mononucleares residentes<sup>6,7,14</sup>.

O tratamento com Nimesulida causou diminuição do número de células no baço e linfonodo mesentérico, um marcador de efetividade anti inflamatória inibidora de proliferação/recrutamento celular em órgãos linfóides secundários<sup>6,7,13</sup>, enquanto no sangue e medula óssea verificou-se aumento na contagem de células. Na contagem diferencial de leucócitos no sangue, houve aumento significativo de linfócitos, diminuição de monócitos e não se verificou diferença na contagem de neutrófilos em relação ao grupo Controle.

A redução na contagem de células no baço e linfonodo mesentérico nos animais tratados com Nimesulida provavelmente se deu pela diminuição dos linfócitos nesses órgãos. E isso pode ter sido produzido por sua migração para o foco inflamatório, recrutados pelos macrófagos presentes no granuloma. Assim, na tentativa de repor a população celular nos órgãos linfóides secundários, o aumento de células verificado na medula pode estar associado aos linfócitos, que liberados, produziram o aumento significativo na contagem de linfócitos sanguíneos nos animais tratados com Nimesulida.

O tratamento com Nimesulida converteu uma inflamação marcadamente aguda, rica em neutrófilos no grupo Controle, a um tecido tendendo à organização, envolvendo o corpo estranho em macrófagos. Logo, fica claro o efeito da Nimesulida sobre a fase proliferativa da inflamação quando se observa essa marcante ação da droga na modulação dos tipos celulares presentes no tecido



granulomatoso, acelerando o processo de “cronificação” do processo ao antecipar a organização do granuloma em torno do corpo estranho.

Entretanto, a atividade das células presentes no granuloma é questionável, bem como o mecanismo produtor da antecipação do amadurecimento do tecido. Afinal, funções propostas para explicar a atividade anti inflamatória da Nimesulida são a profunda interferência sobre a síntese e liberação de produtos inflamatórios de neutrófilos e macrófagos e a abreviação da vida de monócitos<sup>8,13,15,19</sup>. Também se deve conhecer o padrão de citocinas produzidas nos animais tratadas com Nimesulida, já que esses mediadores estão intimamente relacionados às fases mais tardias da inflamação crônica<sup>7</sup>.

É imprescindível também a análise histológica dos granulomas, o que traria com maior clareza a qualidade do infiltrado e o tipo de granuloma, dada a possibilidade de conversão entre suas modalidades induzida por tratamento com agentes anti-inflamatórios em estudo<sup>2</sup>. E ainda utilizar um modelo de granuloma de maior duração e avaliar um tratamento mais longo com o fármaco.

A Nimesulida modula de forma global o granuloma induzido por corpo estranho, agindo desde a fase exsudativa até a proliferativa. Assim, conclui-se que pode ser utilizada em experimentos que utilizem o modelo no desenvolvimento de novos agentes anti-inflamatórios, como um adequado controle positivo.

## AGRADECIMENTOS

Às agências de fomento CNPq, FAPEMA e CAPES pelo suporte financeiro à pesquisa e pelas bolsas concedidas.

## REFERÊNCIAS

1. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular biology of the cell. 5ª ed. Nova Iorque: Garland Science; 2008.
2. Araujo, MAR. Estudo sobre a atividade anti-inflamatória da própolis de abelha sem ferrão *Melipona fasciculata* Smith [Tese de Doutorado]. São Luís: Universidade Federal do Maranhão; 2011.
3. Ashok P, Koti BC, Thippeswamy AHM, Tikare VP, Dabadi P, Viswanathaswamy AHM. Evaluation of anti-inflammatory activity of *Centratherum anthelminticum* (L) kuntze seed. Indian J Pharmac Science 2010; 72: 697-703.
4. Bevilacqua M, Devogelaer JP, Righini V, Famaey JP, Manicourt DH. Effect of nimesulide on the serum levels of hyaluronan and stromelysin-1 in patients with osteoarthritis: a pilot study. Int J Clin Prac 2004; 58: 13-19.
5. Carvalho WA. Anti-inflamatórios não esteróides, analgésicos, antipiréticos e drogas utilizadas no tratamento da gota. In: SILVA, P. Farmacologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Rio de Janeiro; 2010. p. 439- 466.
6. Cruz GVB, Pereira PVS, Patrício FJ, Costa GC, Sousa SM, Frazão JB, et al. Increase of cellular recruitment, phagocytosis ability and nitric oxide production induced by hydroalcoholic extract from *Chenopodium ambrosioides* leaves. J Ethnopharmacol 2007; 111: 148-154.
7. Ferreira SCP, Frazão JB, Silva LM, Maciel MCG, Barroqueiro ESB, Azevedo APS, et al. Efeito do mesocarpo de babaçu sobre a inflamação tardia. Rev Ciênc Saúde 2004; 6: 21-28.
8. Gomez-Gaviro MV, Gonzalez-Alvaro I, Dominguez-Jimenez C, Peschon J, Black RA, Sanchez-Madrid F, et al. Structure-function relationship and role of tumor necrosis factor-alphaconverting enzyme in the down-regulation of L-selectin by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Biol Chem 2002; 277: 38212-38221.
9. Kalra BS, Chaturvedi S, Tayal V, Gupta U. Evaluation of gastric tolerability, antinociceptive and anti-inflammatory activity of combination NSAIDs in rats. Indian J Med 2009; 20: 418-422.

10. Karthikeyan M, Deepa MK. Anti-inflammatory activity of *Premna corymbosa* (Burm.f.) rottl and willd leaves extracts in Wistar albino rats. Asian Pac J Trop Med 2011; 510-513.
11. Kolaczowska E, Shahzidi S, Seljelid R, van Rooijen N, Plytycz B. Early vascular permeability in murine experimental peritonitis is co-mediated by resident peritoneal macrophages and mast cells: crucial involvement of macrophage-derived cysteinyl-leukotrienes. Inflammation 2002; 26: 61-71.
12. Montenegro, MR. Franco, M. Patologia: processos gerais. 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 1999.
13. Nakatani K, Takeshita S, Tsujimoto H, Kawamura Y, Sekine I. Inhibitory effect of serine protease inhibitors on neutrophil-mediated endothelial cell injury. J Leukov Biol 2001; 69(2):241-247.
14. Pereira, WS. *Chenopodium ambrosioides* L.: avaliação toxicológica e ação na resposta inflamatória [Dissertação de Mestrado]. São Luís: Universidade Federal do Maranhão; 2009.
15. Rainsford KD, Bevilacqua M, Dallegri F, Gago F, Ottonello L, Sandrini G, et al. Pharmacological properties of nimesulide. 1ª ed. Basel: Birkhäuser Verlag; 2005.
16. Rainsford KD. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. Inflammopharmacol 2006; 14: 120-137.
17. Ribeiro BP, Pereira WS, Sousa AIP, Guerra RNM, Nascimento FRF. Alteração no perfil bioquímico induzido por reação inflamatória granulomatosa em camundongos. Rev Ciênc Saúde 2010; 12: 73-79.
18. Robbins SL, Cotran RS. Patologia: bases patológicas das doenças. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
19. Sawada T, Hashimoto S, Tohma S, Nishimoto Y, Nagait T, Sato T, et al. Inhibition of L-leucine methyl ester mediated killing of THP-1, a human monocytic cell line, by a new anti-inflammatory drug T614. Immunopharmacol 2000; 49: 285-294.
20. Süleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. Cur Med Chem 2008; 15: 278-283.
21. Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y, Süleyman NOB. Anti-inflammatory effects of selective COX-2 inhibitors. Pol J Pharmacol 2004; 56: 775-780.
22. Swingle KF, Shidman FE. Phases of the inflammatory response to subcutaneous implantation of cotton pellet and their modification by certain anti-inflammatory agents. J Pharmacol Exp Ther 1972; 183: 226-234.

**\*Autora para correspondência:**

Profª Dra. Flávia Nascimento

**E-mail:** nascimentofrf@yahoo.com.br

## ASPECTOS IMUNOLÓGICOS E CLÍNICOS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA: UMA REVISÃO.

PIRES, Andréa Marques S.<sup>1,2\*</sup>

COSTA, Graciomar C.<sup>3</sup>

GONÇALVES, Eloisa G.R.<sup>2</sup>

ALVIM, Aymoré de Castro<sup>2</sup>

NASCIMENTO, Flávia Raquel F.<sup>2</sup>

**Resumo:** Leishmanioses são doenças infecciosas, zoonóticas, causadas por protozoários do gênero *Leishmania* que, ainda hoje, se constituem em importantes problemas de saúde pública mundial. Caracterizam-se como um complexo de doenças com importante espectro clínico e diversidade epidemiológica e de acordo com a espécie de *Leishmania* inoculada pelo vetor, o indivíduo infectado apresentará quadros diferentes, variando desde o aparecimento de lesões cutâneas, até a visceralização da infecção. A resposta imune nos seres humanos, devido a sua complexidade, ainda não está tão bem caracterizada como em camundongos. Essa resposta envolve citocinas, moléculas coestimulatórias e ativação de linfócitos T auxiliares. De maneira geral, é aceito que a diferença entre resistência e susceptibilidade à infecção está relacionada à expansão de células T auxiliares (Th) dos tipos 1 e 2 (Th1 e Th2). Pacientes com a forma cutânea localizada desenvolvem ativação de linfócitos Th1, na região da lesão, enquanto, aqueles com a forma cutâneo-mucosa apresentam ativação mista de linfócitos Th1 e Th2. Já os pacientes com a forma cutâneo-difusa exibem quase exclusivamente a ativação de linfócitos Th2. O estudo da interação entre parasitas e hospedeiros, mediante a avaliação da biologia parasitária, a saliva do inseto- vetor, e mecanismos imunológicos da resposta do hospedeiro vertebrado têm dado uma nova luz ao entendimento dos mecanismos que regem essa relação. Revisamos aqui alguns desses aspectos.

**Descritores:** Leishmaniose Tegumentar Americana; Clínica; Epidemiologia; Imunologia.

**Abstract: Immunological and clinical aspects of american cutaneous leishmaniasis: a review.** Leishmaniasis are zoonotic infectious disease caused by protozoa of the genus *Leishmania* that still today constitute important public health problems worldwide. Characterized as a complex spectrum of diseases with significant clinical and epidemiological and diversity according to the species of *Leishmania* inoculated by the vector and infected individuals will present different conditions, ranging from the development of cutaneous lesions to visceral infection. The immune response in humans, due to its complexity, is still not as well characterized as in mice. This response involves cytokines, co-stimulatory molecules and activation of helper T lymphocytes. In general, it is assumed that the difference between resistance and susceptibility to infection is related to the expansion of T helper cells (Th) type 1 and type 2 (Th2 and Th1). Patients diagnosed with localized skin develop activation of Th1 lymphocytes in the region of the lesion, while those with the present form mucocutaneous activation mixed Th1 and Th2 lymphocytes. Patients with diffuse cutaneous-form exhibit almost exclusively the activation of Th2 lymphocytes. The study of the interaction between parasites and hosts, through the assessment, parasite biology, insect saliva-vector and vertebrate host response has given birth to a new understanding of the engine that governs this relationship. We review here some of these aspects.

**Descriptors:** American Tegumentar Leishmaniasis; Clinics; Epidemiology; Immunology.

### INTRODUÇÃO

As leishmanioses são doenças infecciosas zoonóticas causadas por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitidas por dípteros da família Psychodidae, que ainda hoje, se constituem em importantes problemas de saúde pública mundial, de tal maneira que estão incluídas entre as doenças do *Program of Tropical Diseases Research*, e classificadas como uma das seis doenças endêmicas mais importantes no mundo<sup>23</sup>.

Consistem em um complexo de doenças com importante espectro clínico e diversidade epidemiológica, as quais, de acordo com a espécie de *Leishmania* inoculada pelo vetor, ocasionarão no indivíduo infectado, quadros diferentes que vão desde o aparecimento de lesões cutâneas, no local da picada, até a visceralização da infecção<sup>9,10</sup>.

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) parece ser uma doença antiga, que afligia humanos em áreas tropicais e subtropicais do Novo Mundo, como sugerido em antigas peças de cerâmica

<sup>1</sup> Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (RENORBIO).

<sup>2</sup> Professores do Departamento de Patologia (UFMA).

<sup>3</sup> Doutorando em Patologia Experimental (Fiocruz- BA).

originárias do Peru e Equador (*huacos*) que, em geral, retratavam rostos humanos com deformações graves bastante similares às causadas pela leishmaniose mucocutânea<sup>26</sup>.

Na leishmaniose, a resposta imune dos seres humanos envolve citocinas, moléculas co-estimulatórias e ativação de linfócitos T auxiliares, sendo aceito que a diferença entre resistência e susceptibilidade à infecção está relacionada à expansão de células T auxiliares, Th<sub>1</sub> e Th<sub>2</sub><sup>42</sup>.

A relevância do estudo reside na ampla distribuição e incidência da doença, bem como, da necessidade de constantes discussões sobre seus aspectos clínicos e imunológicos.

## MÉTODOS

Foram utilizados os bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP, PUBMED, LILACS- BIREME (Base de dados da literatura Latino Americana, em Ciência da Saúde) e MEDLINE (Base de dados *Comprehensive Medline*), nos quais foram selecionados artigos que abordam os principais aspectos imunológicos e clínicos da leishmaniose tegumentar americana. A pesquisa abrangeu artigos originais, artigos de revisão, além de livros, anais de congressos e manuais do Ministério da Saúde, sendo utilizados 61 referenciais, do período de 1976 a 2011.

Foram utilizados como termos de pesquisas: leishmaniose tegumentar americana, *Leishmania (Viannia) braziliense*, *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, sistema imune, manifestações clínicas, patogenia, epidemiologia.

## PARASITOS, VETORES E HOSPEDEIROS

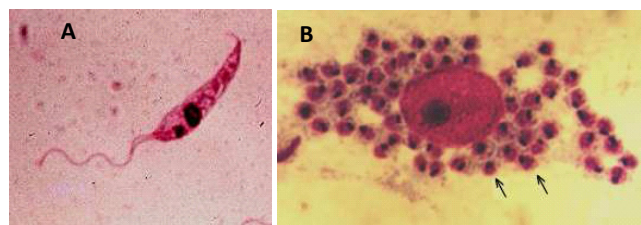
O gênero *Leishmania* inclui protozoários da família Trypanosomatidae, pertencentes à ordem Kinetoplastida, caracterizada por apresentar uma única mitocôndria, o cinetoplasto, rica em DNA, o kDNA<sup>56,43</sup>.

Esses parasitos compreendem espécies de grande complexidade, nas suas características biológicas, o que gera diferentes graus de especificidade e interação com seus hospedeiros.

Existem cerca de trinta espécies conhecidas de *Leishmania*, das quais dez estão presentes na Europa, Ásia e África e as outras vinte no continente americano. A maioria delas é capaz de infectar diferentes tipos de hospedeiros vertebrados, como roedores, marsupiais, edentados, felinos, canídeos e humanos<sup>5,17,22,41,49</sup>. Dentre todas estas espécies, especula-se que aproximadamente vinte e uma infectam o homem podendo ocasionar doenças<sup>48</sup>.

O gênero *Leishmania* pode também infectar hospedeiros invertebrados, sendo transmitidos pela picada de dípteros fêmeas da família Psychodidae, dos gêneros *Lutzomyia*, nas Américas e *Phlebotomus*, na Europa, Ásia e África. Esses vetores são conhecidos no Brasil, popularmente, como mosquito palha, arrepiado, furrupa, dentre outros<sup>8,32,49</sup>. Embora os flebotomíneos sejam classicamente aceitos como vetores de *Leishmania*, modos secundários de transmissão através de outros artrópodes, como a participação de pulgas e carrapatos, têm sido amplamente discutidos e especulados nos últimos anos<sup>15,16</sup>.

Apresentam duas formas evolutivas: promastigota, extracelular flagelada, encontrada no hospedeiro invertebrado e amastigota, intracelular obrigatória de hospedeiros vertebrados, de aspecto arredondado, que apresenta um flagelo restrito a uma bolsa flagelar (Figura 1A). As formas amastigotas têm como habitat as células do sistema mononuclear fagocitário sendo o macrófago a sua principal célula hospedeira (Figura 1B)<sup>2,58</sup>.



**Figura 1** - Formas evolutivas de *Leishmania*. (A) forma promastigota; (B) formas amastigotas no interior de macrófago. (Disponível: <http://www.ufrgs.br/parasite/siteantigo/imagensatlas/protozoa/leishmania.htm>)

Devido à grande diversidade de gêneros do protozoário, foi proposta uma classificação por Laison; Shaw<sup>25</sup> (1987) que divide os subgêneros em grandes “complexos”. São de interesse parasitológico, os complexos: *mexicana* (subgênero



*Leishmania*) e *braziliensis* (subgênero *Viannia*), causadores das formas de manifestação tegumentares e o complexo *donovani* (subgênero *Leishmania*) que engloba as causadoras das manifestações viscerais.

Os vetores infectam-se ao realizarem o hematofagismo em mamíferos silvestres ou domésticos infectados, através da ingestão das formas amastigotas que, no intestino do inseto, sofrem diferenciação em formas promastigotas procíclicas, que aderidas à parede do intestino do inseto, estão sob constante divisão binária, evitando assim, sua expulsão<sup>32,36</sup>.

Essas formas se diferenciam, posteriormente, em forma infectante promastigota metacíclica, através de um processo denominado metaciclogênese, por adquirirem características que vão auxiliá-las na evasão da complexa barreira imune do hospedeiro vertebrado<sup>36</sup>.

As promastigotas metacíclicas devido à sua incapacidade de se ligar a parede do intestino e à alta capacidade de locomoção, migram para a região anterior do aparelho digestório do inseto (esôfago, faringe e probóscida) e, em um novo repasto sanguíneo, serão introduzidas no hospedeiro vertebrado, juntamente com a saliva do vetor, que tem papel importante na resposta do tipo Th1 ou Th2<sup>12,42</sup>.

As moléculas mais estudadas da saliva do vetor são: maxadilan, peptídeo vasodilatador e imunomodulador, presente nas glândulas salivares de *Lutzomyia longipalpis*, que inibe as funções das células T e dos macrófagos em relação à produção de óxido nítrico, peróxido de hidrogênio e à secreção de TNF- $\alpha$  e aumenta a secreção de prostaglandina E<sub>2</sub> e a molécula apyrase, presente na saliva de *Phebotomus papatasi*<sup>19,12</sup>.

A infecção em hospedeiros vertebrados é iniciada através da picada das fêmeas de flebotomíneos infectadas com as formas promastigotas<sup>58</sup>.

## ASPECTOS IMUNOLÓGICOS NA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

Em humanos, a resposta imune à infecção por *Leishmania*, devido sua complexidade, ainda não está tão bem caracterizada como em camundongos. A resposta envolve citocinas, moléculas co-estimulatórias e ativação de linfócitos T auxi-

liares. De maneira geral, é aceito que a diferença entre resistência e susceptibilidade à infecção está relacionada à expansão de células T auxiliares (Th) dos tipos 1 e 2 (Th<sub>1</sub> e Th<sub>2</sub>)<sup>42</sup>.

Pacientes com a forma cutânea localizada desenvolvem ativação de linfócitos Th<sub>1</sub>, na região da lesão, enquanto, aqueles com a forma cutâneo-mucosa apresentam ativação mista de linfócitos Th<sub>1</sub> e Th<sub>2</sub>. Já os pacientes com a forma cutâneo-difusa exibem quase exclusivamente a ativação de linfócitos Th<sub>2</sub><sup>42</sup>.

Participam ainda da resposta inflamatória local, o sistema complemento e mediadores pró-inflamatórios, assim como os neutrófilos e células apresentadoras de antígenos. Decorrido o encontro destes componentes com os parasitas, ocorrerá a produção de uma resposta específica com participação de linfócitos e geração de resistência ou susceptibilidade à infecção.

Inicialmente, a presença de formas promastigotas desencadeia, no local da inoculação, uma resposta inflamatória aguda inespecífica da qual participam células e fatores séricos – células *natural killer* (NK), polimorfonucleares (neutrófilos, macrófagos e eosinófilos) e sistema complemento. Assim, a maioria de formas promastigotas inoculadas, que ainda estão no ambiente extracelular, são rapidamente destruídas. A importância das células NK no controle da infecção deve-se tanto à sua ação citotóxica quanto ao fato de ser fonte primária de interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), o que determina um potencial para desenvolver resposta imune celular adequada, induzindo a resistência já na primeira semana de infecção<sup>59</sup>.

No hospedeiro vertebrado, após a introdução das formas promastigotas pelo vetor, ocorre a ativação do sistema complemento, através da via clássica, da via alternativa ou das lectinas<sup>20,34,37</sup>.

Esta ativação pode induzir a morte de parasitos, sobretudo das espécies cutâneas, que são mais sensíveis à lise pelos componentes do sistema complemento em comparação com as espécies parasitárias que causam a forma visceral. Parasitos não infectantes são altamente sensíveis à ação do complemento em relação a parasitos infectantes, pois estes sofreram uma série de modificações

morfofisiológicas que, em conjunto, aumentam a sua virulência, cujo processo é conhecido como metaciclo-gênese<sup>61</sup>. Durante esse fenômeno, ocorre o espessamento do glicocálice, na membrana das formas promastigotas, que basicamente é composto por lipofosfoglicano (LPG), como também, aumenta a concentração de metaloproteinase de 63kDa (gp63), produzindo parasitos mais resistentes a ação do complemento<sup>56</sup>.

A resistência ao complemento resulta da inativação do fragmento C3b ocasionada pela ação da gp63, que leva ao aumento do componente inativo do complemento (C3bi). Este é capaz de se ligar à superfície das formas promastigotas, facilitando a opsonização, pois o C3bi se liga em receptores CR1 e/ou CR3, presentes em macrófagos e neutrófilos<sup>56</sup>.

A inativação do sistema complemento pode ser usada como mecanismo de escape do parasito, pois possibilita sua entrada em células hospedeiras sem causar ativação<sup>46</sup>. Assim, o sistema complemento tanto pode favorecer ao parasito como pode participar da sua eliminação, como mostraram Laurenti<sup>28</sup> et al (2004) em camundongos Balb/c depletados de complemento. Na fase inicial de infecção por *L. (L.) amazonensis*, os animais apresentaram menor resposta inflamatória e elevado parasitismo, confirmando seu papel protetor e lítico para as formas promastigotas.

Os neutrófilos também podem desempenhar papéis opostos na infecção causada por *Leishmania*. Fisiologicamente, possuem um tempo de vida curto, cerca de 6h, mas quando atingem o sítio de infecção na derme, podem fagocitar as promastigotas. Quando isto ocorre os parasitos conseguem inibir a apoptose espontânea, aumentando assim o tempo de vida destas células<sup>57</sup>. Decorridas 16 a 18h, os neutrófilos infectados iniciam o processo de apoptose tardia, e, neste mesmo período, os macrófagos chegam ao sítio da infecção e fagocitam os neutrófilos apoptóticos através do reconhecimento de fosfatidil serina em sua superfície. Este tipo de fagocitose não induz explosão respiratória, facilitando desta forma a entrada silenciosa dos parasitos nos macrófagos<sup>1</sup>.

Afonso<sup>1</sup> et al. (2008) demonstraram que a fagocitose de neutrófilos apoptóticos por macrófa-

gos infectados, *in vitro*, com *L. amazonensis* gerou resposta anti-inflamatória, devido ao aumento do fator de transformação do crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e prostaglandina E<sub>2</sub>, favorecendo a exacerbação da infecção. Isso demonstra que a permanência dos parasitos nas células hospedeiras também pode ser facilitada. Por outro lado, a interação dos macrófagos humanos infectados com neutrófilos necróticos levou a uma resposta pró-inflamatória, com aumento da produção do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e de superóxido.

A despeito dos mecanismos antimicrobianos clássicos dos neutrófilos, atualmente se reconhece o importante papel desempenhado pelas armadilhas extracelulares neutrofílicas (“neutrophil extracellular traps – NET”), que podem ser definidas como uma rede composta, basicamente, por cromatina e proteínas granulares, formadas com a função de capturar e imobilizar microrganismos no local da infecção<sup>11,18,40</sup>. As “NET’s” são liberadas pelos neutrófilos após morte, em processo conhecido como netose. As “NET’s” liberadas por neutrófilos humanos foram capazes de eliminar formas promastigotas de *L. amazonensis* e também há evidências experimentais de que a presença das “NET’s”, em cultura de macrófagos infectados, aumente a produção de TNF- $\alpha$ , ativação macrofágica e consequente eliminação de parasitos<sup>21</sup>.

Os mecanismos genéticos que determinam a susceptibilidade e/ou resistência à infecção por *Leishmania* são dependentes, de, no mínimo, dois componentes: um associado à capacidade dos macrófagos em inibir ou não a multiplicação do parasita e o outro, em controlar a magnitude, qualidade e o tipo de ativação imunológica<sup>24</sup>.

A maior parte dos estudos sobre imunidade na leishmaniose cutânea foi realizada utilizando o modelo experimental de infecção com *Leishmania major*, onde é classicamente reconhecido que camundongos Balb/c são susceptíveis à infecção, por não controlar a multiplicação parasitária, devido a ativação de linfócitos T auxiliares, predominantemente, do tipo Th2 com aumento da produção de IL-4. Já os camundongos C57Bl/6 são resistentes à infecção, por apresentarem perfil predominantemente Th1, com aumento de produção de IFN- $\gamma$ ,

induzindo a ativação macrófagos, a produção de compostos antimicrobianos, como o óxido nítrico, e o aumento da expressão de moléculas de MHC, o que facilitará, em conjunto, a eliminação do agente parasitário e maior ativação de linfócitos T devido a apresentação de antígenos aos linfócitos<sup>55</sup>.

Uma das principais citocinas indutoras da resposta Th1 é a IL-12, que é produzida principalmente por macrófagos<sup>81</sup>. Primariamente, suas funções se correlacionam com o aumento da produção de IFN- $\gamma$  à proliferação e atividade citolítica de linfócitos T auxiliares e de células NK<sup>24,46,60</sup>.

O IFN- $\gamma$  favorece a diferenciação e proliferação dos linfócitos T auxiliares e citocinas<sup>59</sup>, auxiliando a amplificação da resposta imune e eliminação de patógenos intracelulares, como vírus, bactérias e protozoários intracelulares. Por outro lado, a IL-4 é considerada citocina supressora de linfócitos Th1, produtores de IFN- $\gamma$  e mediadora da diferenciação de linfócitos Th2, além de ter ação sobre a diferenciação e geração de linfócitos B e na sobrevivência de linfócitos T e B<sup>38,39</sup>.

Estudos, *in vitro* e *in vivo*, mostraram que a ação do IFN- $\gamma$  na ativação macrófaga e leishmanicida é amplificada na presença do TNF- $\alpha$ , indicando que as duas citocinas desempenham funções complementares na eliminação de parasitos intracelulares na leishmaniose<sup>7,30,52</sup>.

A presença de parasitos residuais, no sítio da infecção, pode ser decorrente do efeito direto de suas propriedades anti-inflamatórias, pois a IL-10 inibe a ativação de células dendríticas e reduz a capacidade responsiva de macrófagos aos sinais de ativação<sup>6,33</sup>. Assim, a persistência de parasitos é reflexo da acumulação de linfócitos regulatórios, células produtoras de IL-10 e capazes de inibir a atividade leishmanicida de linfócitos T auxiliares efetores.

Aparentemente, esta interação entre poucas células infectadas, linfócitos efetores e células regulatórias permite a geração de uma imunidade duradoura e resistente, impedindo re-infecções, pois a constante imunestimulação gerada por antígenos parasitários pode levar a geração de memória imunológica e manutenção da proteção. Contudo, se houver um desequilíbrio entre estas populações pode haver a reativação da doença<sup>6</sup>. Além disso,

tem sido observado que em lesões crônicas, onde os linfócitos Th1 produzem elevadas concentrações de IFN- $\gamma$ , pode também ocorrer auto-regulação devido à produção autócrina de IL-10<sup>4,40</sup>.

## ASPECTOS CLÍNICOS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

As leishmanioses consistem em um complexo de doenças com importante espectro clínico e diversidade epidemiológica<sup>10</sup>. De acordo com a espécie de *Leishmania* inoculada pelo vetor, o indivíduo infectado apresentará quadros diferentes que vão desde o aparecimento de lesões cutâneas, no local da picada, até a visceralização da infecção<sup>9,47</sup>. São, portanto, encontradas duas formas principais, a leishmaniose tegumentar (LT) e a leishmaniose visceral (LV), sendo essa variação clínica determinada pela espécie do parasito.



**Figura 2** - Formas clínicas de leishmaniose tegumentar. Fonte: A,B (Adaptada de MURRAY<sup>35</sup> et al., 2005); C, D e E (BRASIL<sup>9</sup>, 2006).

A leishmaniose cutânea, ou tegumentar americana (LTA), no Brasil, é causada por diferentes espécies, como a *L. (Viannia) braziliensis*, *L. (L.) amazonensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) shawi*, *L. (V.) lainsoni*, entre outras. Trata-se, também, de uma doença espectral que pode apresentar diferentes perfis. O principal fator que determina essa resolução é a interação entre a espécie do parasito e o perfil imunogenético do hospedeiro<sup>3,51</sup>.

No centro do espectro da LTA, a leishmaniose cutânea localizada (LCL), se caracteriza por única (Figura 3A) ou múltiplas lesões (Figura 3E) e tem como agente etiológico qualquer espécie do gênero *Leishmania* que ocorra nas Américas.



Normalmente, os pacientes portadores dessa forma da doença apresentam uma resposta celular equilibrada, tendendo ao perfil de resistência<sup>51</sup>. Nesse aspecto, vale ressaltar que o estímulo antigênico do parasita também é importante na modulação da resposta e que infecções causadas por *L. (L.) amazonensis* apresentam baixa hipersensibilidade tardia, observada através da Intradermorreação de Montenegro (IDRM), ao contrário das espécies do subgênero *Viannia* que, comumente, reagem a esse teste<sup>50,51</sup>.

A leishmaniose cutâneo-mucosa (LCM) e a mucosa (LM) (Figura 3B), representam uma das formas clínicas mais severas da LTA e estão associadas a uma forte resposta celular, representando o pólo de hipersensibilidade, no espectro da LTA<sup>44</sup>. Essas formas clínicas estão associadas principalmente a *L. (V.) braziliensis* e ocorrem geralmente como uma recidiva da doença em pacientes que apresentaram LCL<sup>31,57</sup>. A forma “recidiva cutis” caracteriza-se por evoluir com cicatrização espon tânica ou medicamentosa do centro da lesão, com manutenção de atividade nas bordas, porém de difícil encontro de parasitos (Figura 3D).

A LCM e a LM se manifestam em 3 a 5% de pacientes com LCL. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de LCM são: a falta de tratamento ou o tratamento inadequado da LCL por *L. (V.) braziliensis*, a presença de lesões acima da pélvis, grandes úlceras cutâneas e a aquisição de alguma imunodeficiência, mesmo após muitos anos a cura da LCL<sup>29,57</sup>.

A forma denominada leishmaniose cutânea anérgica difusa representa o pólo de hipossensibilidade da doença<sup>13</sup>. É altamente desfigurante, e se caracteriza por lesões nodulares ricas em parasitos, que podem estar distribuídas por todo o corpo do indivíduo (Figura 3C). Frequentemente esses pacientes apresentam resultado negativo na intradermorreação de Montenegro e falha no tratamento convencional<sup>14,25,50</sup>. No Brasil, essa forma de leishmaniose está associada à *L. (L.) amazonensis*<sup>51</sup>.

Entre os dois pólos descritos, anteriormente, e a forma central da LCL, está a forma intermediária denominada leishmaniose cutânea disseminada “borderline” (LCDB) (Figura 2D). Essa é caracterizada por uma resposta imune celular parcialmen-

te inibida. Está associada principalmente às espécies *L. (L.) amazonensis* e a *L. (V.) braziliensis*, e o agente etiológico parece ser importante na disseminação da doença. As características dessa forma clínica como carga parasitária e resposta imune celular são semelhantes à forma central LCL<sup>50,51,52</sup>.

Possivelmente, a espécie *L. (V.) shawi* ocupe, experimentalmente, um pólo intermediário entre as infecções causadas por *L. (L.) amazonensis* e *L. (V.) braziliensis*<sup>27</sup>. Porém, sua importância médica e epidemiológica foi apenas confirmada em 1991, quando foi demonstrada a existência de diferentes cepas deste parasito. Essas cepas induziam diversos padrões de lesões em humanos, variando de lesões únicas a múltiplas, e também de resposta imune celular, pois alguns pacientes apresentavam forte reação positiva para o teste de Montenegro, enquanto outros eram negativos, exemplificando a grande diversidade gênica encontrada dentro desta espécie<sup>47</sup>.

O tratamento da leishmaniose é feito principalmente com medicamentos à base de antimoniais pentavalentes (estibogluconato de sódio e antimoniatado de meglumina), introduzidos como quimioterápicos, na década de 40. A anfotericina B e a pentamidina são as drogas de segunda escolha na terapêutica<sup>10</sup>.

Para LTA pode ainda ser utilizado o alopurinol, com ação sinérgica quando associado aos Sb<sup>+</sup>, além dos derivados alquil-lisofosfolipídicos, com destaque para o miltefosine e antifúngicos, representados pelos imidazois, que incluem o cetoconazol, itraconazol e fluconazol e as alilaminas<sup>10,54</sup>.

## CONCLUSÃO

É indiscutível a importância da espécie de *Leishmania* na patogênese da LTA, bem como da complexa interação da resposta imune do hospedeiro vertebrado com as espécies parasitárias, podendo gerar perfis patogênicos diversificados.

Os mecanismos que conduzem ao controle da leishmaniose decorrem de estratégias que evitem a infecção do homem pelo parasito. Os conhecimentos obtidos até então, norteiam estratégias que poderão gerar a produção de vacinas ou novas drogas com menor toxicidade, maior eficácia e custos mais acessíveis à comunidade.



## REFERÊNCIAS

1. Afonso L, Borges VM, Cruz H, Ribeiro-Gomes FL, Dos Reis GA, Dutra A et al. Interactions with apoptotic but not with necrotic neutrophils increase parasite burden in human macrophages infected with *Leishmania amazonensis*. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 389-396.
2. Alexander J, Satoskar AR, Russel DG. *Leishmania* species: models of intracellular parasitism. *J Cell Sci* 1999; 18: 2993-3002.
3. Almeida MC, Vilhena V, Barral A, Barral-Netto M. Leishmanial Infection: Analysis of its First Steps. A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98(7):861-870.
4. Anderson CF, Oukka M, Kuchroo VJ, Sacks D. CD4(+)CD25(-) Foxp3(-) Th1 cells are the source of IL-10-mediated immune suppression in chronic cutaneous leishmaniasis. *J Exp Med* 2007; 204(2): 285-297.
5. Ashford RW. The Leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. *Int J Parasitol* 2000; 30: 1269-1281.
6. Belkaid Y, Piccirillo CA, Mendez S, Shevach EM, Sacks DL. CD4+CD25+ regulatory T cells control *Leishmania major* persistence and immunity. *Nature* 2002; 420(6915): 502-507.
7. Bogdan C. Mechanisms and consequences of persistence of intracellular pathogens: *Leishmania* as an example. *Cell Microbiol* 2008; 10: 1221-1234.
8. Brandão filho SP, Shaw JJ. Molecular tools versus parasite isolation for evaluating the hosts of *Leishmania braziliensis*. *Trends Parasitol* 2006; 22(11): 500-501.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Atlas de leishmaniose tegumentar americana. Diagnóstico clínico e diferencial. Brasília, 2006.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana. Brasília, 2007.
11. Brinkmann, Volker; Ulrike Reichard, Christian Goosmann, Beatrix Fauler, Yvonne Uhlemann, David S. Weiss, Yvette Weinrauch, Arturo Zychlinsky. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303: 1532-1535.
12. Brodie TM, Smith MC, Morris RV, Titus RG. Immunomodulatory Effects of the *Lutzomyia longipalpis* Salivary Gland Protein Maxadilan on Mouse Macrophages. *Infect Immun* 2007; 75(5): 2359-2365.
13. Costa JM, Saldanha AC, de Melo e Silva AC, Serra Neto A et al. The current status of diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL) in the state of Maranhão. II. The epidemiological and clinical evolutionary aspects. *Rev Soc Bras Med Trop* 1992; 25(2): 115-123.
14. Costa JM, Balby, I.T.A, Rocha, E.J.S., Silva, A. R., Rebêlo, J.M M., Ferreira, L. A., Gama, M.E. Branco, M.R.F.C., Burattini, M.N. e Soares, N.J.S. Estudo comparativo da leishmaniose tegumentar americana em crianças procedentes das áreas endêmicas de Buriticupu (Maranhão) e Corte de Pedra (Bahia)-Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998; 31: 279-288.
15. Colombo FA, Odorizzi RM, Laurenti MD, Galati EA et al. Detection of *Leishmania (Leishmania) infantum* RNA in fleas and ticks collected from naturally infected dogs. *Parasitol Res* 2011; 109(2): 267-274.
16. Dantas-Torres F, Lorusso V, Testini G, Paiva-Cavalcanti, Figueredo, L., Stanneck, D., Mencke N, & Brandão-Filho, S.P., Alves, L.C., Otranto, D. Detection of *Leishmania infantum* in *Rhipicephalus sanguineus* ticks from Brazil and Italy. *Parasitol Res* 2010; 106(4): 857-860.

17. El-Adhami, B. Isolation of *Leishmania* from a black rat in the Baghdad area, Iraq. *Am J Trop Med Hyg* 1976; 25(5): 759-761.
18. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I., Wahn V, Weinrauch Y., Brinkmann V, Zychlinsky A. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol* 2007; 176: 231–241.
19. Gillespie RD, Mbow ML, Titus RG. The immunomodulatory factors of bloodfeeding arthropod saliva. *Parasite Immunol* 2000; 22: 319-331.
20. Green PJ, Feizi T, Stoll MS, Thiel S , Prescott A, McConville MJ Recognition of the major cell surface glycoconjugates of *Leishmania* parasites by the human serum mannam-binding protein. *Mol Biochem Parasitol* 1994; 66: 319-328.
21. Guimarães-Costa AB, Nascimento MT, Froment GS, Soares RP , Morgado, F. N., Conceição-Silva, F., Saraiva, E.M. *Leishmania amazonensis* promastigotes induce and are killed by neutrophil extracellular traps. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 6748–6753.
22. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *The Lancet* 1999; 354(9185): 1191-1199.
23. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J Control of Neglected Tropical Diseases. *N Engl J Med* 2007; 357: 1018-1027.
24. Kobayashi M, Fitz L, Ryan M, Hewick RM, Clark, S.C., Chan,S., Loudon,R., Sherman, F., Perussia, B., Trinchieri, G. Identification and purification of natural killer cell stimulatory factor (NKSF), a cytokine with multiple biologic effects on human lymphocytes. *J Exp Med* 1989; 170(3): 827-845.
25. Lainson R, Shaw JJ. Epidemiology and ecology of Leishmaniasis in Latin-America. *Nature* 1978; 273: 595-600.
26. Lainson, R. Espécies neotropicais de *Leishmania*: uma breve revisão histórica sobre sua descoberta, ecologia e taxonomia. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 1, n.2, p.13-32, 2010.
27. Lainson R, Braga RR, De Souza AA, Pôvoa MM et al. *Leishmania (Viannia) shawi* sp. n., a parasite of monkeys, sloths and procyonids in Amazonian Brazil. *Ann Parasitol Hum Comp* 1989; 64(3): 200-207.
28. Laurenti MD, Orn A, Sinhorini IL, Corbett CE. The role of complement in the early phase of *Leishmania (Leishmania) amazonensis* infection in BALB/c mice. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 427- 434.
29. Lessa, M.M, Lessa, H.A., Castro, T.W.N., Oliveira, A., Scherifer, A., Machado, P., Carvalho, E.M. Mucosal Leishmaniasis: epidemiological and clinical aspects. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007; 73(6): 843-847.
30. Liew FY, Parkinson C, Millott S, Severn A et al. Tumour necrosis factor (TNF alpha) in leishmaniasis. I. TNF alpha mediates host protection against cutaneous leishmaniasis. *Immunology* 1990; 69(4): 570-573.
31. Llanos-Cuentas EA, Marsden PD, Cuba CC, Barreto AC et al. Possible risk factors in development of mucosal lesions in Leishmaniasis. *Lancet* 1984; 2(8397): 295.
32. Martins AV, Williams P, Falcão AL. American sand flies (Diptera: Psychodidae, Phlebotominae). *Academia Brasileira de Ciências*. Rio de Janeiro, 1978.
33. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 683-765.
34. Mosser DM, Edelson PJ. Activation of the alternative complement pathway by *Leishmania* promastigotes: parasite lysis and attachment to macrophages. *J Immunol* 1984; 132: 1501-1505.

35. Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saraiva NG. Seminar: Advances in leishmaniasis. *Lancet* 2005; 366: 1561–1577.
36. Muskus CE, Marín Villa M. Metacyclo-genesis: a basic process in the biology of *Leishmania*. *Biomedica* 2002; 22: 167-177.
37. Navin TR, Krug EC, Pearson RD. Effect of immunoglobulin M from normal human serum on *Leishmania donovani* promastigote agglutination, complement-mediated killing, and phagocytosis by human monocytes. *Infect Immun* 1989; 57: 1343-1346.
38. Noben-Trauth N, Kropf P, Müller I. Susceptibility to *Leishmania major* infection in interleukin-4-deficient mice. *Science* 1996; 271(5251): 987-990.
39. Noben-Trauth N, Paul WE, Sacks DL. IL-4- and IL-4 receptor-deficient BALB/c mice reveal differences in susceptibility to *Leishmania major* parasite substrains. *J Immunol* 1999; 162(10): 6132-6140.
40. O'Garra A, Vieira P. T(H)1 cells control themselves by producing interleukin-10. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(6): 425-428.
41. Passos VM, Lasmar EB, Gontijo CM, Fernandes O, Degrave, W. Natural infection of a domestic cat (*Felis domesticus*) with *Leishmania (Viannia)* in the metropolitan region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1996; 91(1): 19-20.
42. Reis LC, Brito MEF, Souza MA, Pereira VRA. Mecanismos imunológicos na resposta celular e humoral na leishmaniose tegumentar americana. *Rev Patol Trop* 2006; 35(2): 103-115.
43. Rodgers MR, Popper SJ, Wirth DF. Amplification of kinetoplast as a tool in the detection and diagnosis of *Leishmania*. *Exp Parasitol* 1990; 71: 267-275.
44. Romero GAS, Lessa HA, Macêdo VO, Carvalho, EM, Barral, A, Magalhães, A. V., Orge, M. G., Abreu, M. V., Marsden, P. D. Estudo terapêutico aberto com sulfato de aminosidine na leishmaniose mucosa causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Rev Soc Bras Med Trop* 1996; 29: 557-565.
45. Ruhland A, Kima PE. Activation of PI3K/Akt signaling has a dominant negative effect on IL-12 production by macrophages infected with *Leishmania amazonensis* promastigotes. *Exp Parasitol* 2009; 122(1): 28-36.
46. Sacks D, Sher A. Evasion of innate immunity by parasitic protozoa. *Nat Immunol* 2002; 3(11): 1041-1047.
47. Shaw JJ, Ishikawa EA, Lainson R, Braga RR et al. Cutaneous Leishmaniasis of man due to *Leishmania (Viannia) shawi* Lainson, de Souza, Póvoa, Ishikawa & Silveira, in Pará State, Brazil. *Ann Parasitol Hum Comp* 1991; 66(6): 243-246.
48. Shaw JJ. Taxonomy of the genus *Leishmania*: present and future trends and their implications. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1994; 89(3): 471–478.
49. Silveira FT, Lainson R, Shaw JJ, Braga RR, Ishikawa, EEA, Souza, AAA. Leishmaniose cutânea na Amazônia: isolamento de *Leishmania (Viannia) lainsoni* do Roedor *Agouti paca* (RODENTIA: DASYPROCTIDAE), no Estado do Pará, Brasil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1991; 33(1): 18-22.
50. Silveira FT, Lainson R, Corbett CE. Clinical and Immunopathological Spectrum of American Cutaneous Leishmaniasis with Special Reference to the Disease in Amazonian Brazil: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99(3): 239-251.

51. Silveira FT, Müller SR, Souza AA, Lainson R et al. Revisão sobre a patogenia da leishmaniose tegumentar americana na Amazônia, com ênfase à doença causada por *Leishmania (V.) braziliensis* e *Leishmania (L.) amazonensis*. Rev Para Med 2008; 22(1): 9-20.
52. Silveira FT, Lainson R, Gomes CM, Laurenti MD, Corbett, CEP. Reviewing the role of the dendritic Langerhans cells in the immunopathogenesis of American cutaneous leishmaniasis. Trans R Soc Trop Med Hyg 2008; 102: 1075-1080.
53. Simpson L. The mitochondrial genome of kinetoplastid protozoa: genomic organization, transcription, replication and evolution. Annu Rev Microbiol 1987; 41: 363-382.
54. Sousa KP, Atouguia J, Silva MS. Partial biochemical characterization of a metalloproteinase from the bloodstream forms of *Trypanosoma brucei brucei* parasites. Protein J 2010; 29: 283-289.
55. Strehl B, Seifert U, Krüger E, Heink S et al. Interferon-gamma, the functional plasticity of the ubiquitin-proteasome system, and MHC class I antigen processing. Immunol Rev 2005; 207: 19-30.
56. Talamás-Rohana P, Wright SD, Lennartz MR, Russell DG Lipophosphoglycan from *Leishmania mexicana* promastigotes binds to members of the CR3, p150, 95 and LFA-1 family of leukocyte integrins. J Immunol 1990; 144: 4817-4824.
57. Tuon FF, Sabbaga Amato V, Floeter-Winter LM, de Andrade Zampieri R et al. Cutaneous *Leishmania* sis reactivation 2 years after treatment caused by systemic corticosteroids-first report. Int J Dermatol 2007; 46: 628-630.
58. Valdés-Reyes L, Argueta J, Morán J, Salzaiza N et al. *Leishmania mexicana*: inhibition of camptothecin-induced apoptosis of monocyte-derived dendritic cells. Exp Parasitol 2009; 121: 199-207.
59. Wheeler RJ, Gluenz E, Gull K. The cell cycle of *Leishmania* : morphogenetic events and their implications for parasite biology. Mol Microbiol 2011; 79(3): 647-62.
60. Whitmire JK, Tan JT, Whitton JL. Interferon-gamma acts directly on CD8+ T cells to increase their abundance during virus infection. J Exp Med 2005; 201(7): 1053-1059.
61. Wolf SF, Temple PA, Kobayashi M, Young D, Dacic M, Lowe L, Dzialo R, Fitz L, Ferenz C, Hewick, RM. Cloning of cDNA for natural killer cell stimulatory factor, a heterodimeric cytokine with multiple biologic effects on T and natural killer cells. J Immunol 1991; 146(9): 3074-3081.

**\*Autora para correspondência:**

Prof<sup>a</sup> Ms. Andréa Marques Pires

**E-mail:** andreampires@hotmail.com



## POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO DE DENTES JOVENS PORTADORES DE POLPA VIVA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

CARVALHO, Ceci Nunes<sup>1\*</sup>

FREIRE, Laila Gonzáles<sup>1</sup>

NAKAMURA, Vitor<sup>1</sup>

GAVINI, Giulio<sup>2</sup>

**Resumo:** A abordagem tradicional da dentina em cáries profundas, não raro resulta em exposição da polpa, o que coloca em risco sua vitalidade e exige medidas de tratamento mais invasivas. Uma vez determinada a condição de vitalidade do dente, a terapia pulpar em dentes jovens com polpa normal ou pulpite reversível pode ser realizada através de técnicas mais conservadoras, visando à manutenção da vitalidade do dente. A modalidade de tratamento a ser implementada deve variar em decorrência da idade do paciente, do fator etiológico, do diagnóstico pulpar e do estágio de formação radicular do dente. Assim, este estudo tem como objetivo apresentar as alternativas terapêuticas e os materiais utilizados no tratamento da polpa de dentes jovens, visando a manutenção da vitalidade pulpar.

**Descritores:** Cárie; Diagnóstico; Endodontia.

**Abstract. Therapeutic possibilities in the pulp treatment of young teeth: a review of the literature.** The traditional approach of dentin deep caries often results in exposition of the pulp, thus putting at risk its vitality and requiring more invasive treatments. Once determined the tooth vitality, the pulp therapy in young teeth with normal pulp or reversible pulpitis can be accomplished by more conservative techniques, aiming at the maintenance of the tooth vitality. The modality of treatment to be implemented should vary due to the patient's age, etiology, diagnosis and root formation stage. Thus, this study aims to present the therapeutic alternatives and the materials used in the pulp treatment of young teeth, in order to maintain pulp vitality.

**Descriptors:** Caries; Diagnosis; Endodontics.

### INTRODUÇÃO

O principal objetivo da terapia pulpar é manter a integridade e a saúde dos dentes e de seus tecidos de suporte. Especialmente em dentes permanentes jovens, aqueles cujo ápice radicular histologicamente não apresenta dentina apical revestida por cemento, e radiograficamente o extremo apical da raiz não atingiu o estágio 10 de Nolla, a polpa é essencial para que a apicegênese se complete. A perda da vitalidade pulpar irá interromper a formação radicular, resultando em paredes dentinárias mais delgadas, o que a médio e longo prazo pode predispor à fratura do elemento dental<sup>28,41</sup>.

Estudos recentes demonstram que a capacidade reparacional da polpa dentária jovem é ainda mais acentuada do que se imaginava há algumas décadas<sup>73</sup>, expandindo assim as possibilidades terapêuticas. Tratamentos que visam a manutenção da vitalidade do dente, e até mesmo a regeneração dos tecidos vasculares e nervosos lesionados<sup>10,46,67,75,76</sup> são hoje uma realidade que

muitos cirurgiões-dentistas desconhecem.

A polpa dentária é composta por tecido conjuntivo, caracterizado pela presença de células especializadas denominadas odontoblastos, cuja função primordial é a formação da dentina, a qual continua mesmo após o término da rizogênese. Através do forame apical, adentram à cavidade endodôntica os vasos sanguíneos, linfáticos e fibras nervosas, que desempenham as funções nutritiva, protetora e sensitiva da polpa. À medida que a formação radicular prossegue, pela diferenciação de células mesenquimais e deposição de dentina primária circumpulpar, o espaço endodôntico é reduzido em diâmetro, enquanto as paredes dentinárias aumentam em espessura e resistência<sup>80</sup>.

Dos fatores etiológicos de alterações pulpares e periapicais, destacam-se a cárie dentária e os traumatismos dento-alveolares. A abordagem à doença cárie tem sido bastante discutida na literatura, especialmente nos aspectos relacionados à manutenção da vitalidade pulpar, preservação da estrutura dental e remoção do tecido cariado<sup>76</sup>.

<sup>1</sup> Doutorandos da Disciplina de Endodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade São Paulo/São Paulo/Brasil.

<sup>2</sup> Professor Titular da Disciplina de Endodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade São Paulo/São Paulo/Brasil.

## A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO

Fatores que variam desde a atividade sensorial da polpa até a capacidade cognitiva do paciente interferem diretamente no diagnóstico da condição pulpar de dentes jovens<sup>17</sup>. Novos conhecimentos sobre a fisiologia pulpar e a sua capacidade reparacional e regenerativa reafirmam a importância desta etapa pré-operatória antes de se optar por um protocolo terapêutico.

Os históricos médicos e odontológico devem ser minuciosamente averiguados com os pais, a fim de verificar a existência de alterações sistêmicas ou a ocorrência de episódios de interesse odontológico, que possam interferir no diagnóstico ou até mesmo no tratamento.

Durante a anamnese, a existência de dor odontogênica ou facial deve ser avaliada quanto aos fatores desencadeantes (espontânea ou provocada), intensidade (forte ou fraca), localização (bem delimitada ou difusa) e frequência (constante ou intermitente). Sensibilidade provocada caracteriza lesões inflamatórias pulpares reversíveis, enquanto que dores espontâneas, podem indicar um quadro de irreversibilidade da condição de inflamação da polpa. No entanto, dentes jovens dificilmente apresentam sintomas espontâneos, devido ao maior diâmetro do forame apical. Desta forma, há uma maior circulação sanguínea local, o que beneficia a resposta imunológica e dificulta o acúmulo de líquido intersticial na polpa.

No exame físico extra-oral deve-se observar a existência de edema, fistula, linfonodos aumentados ou alteração na abertura de boca. Igualmente, no exame intra-oral, é importante a atenção quanto à presença de edema, fistula, supuração, sangramento, alterações na mucosa, mobilidade dentária, ausência de elementos dentais, alterações cromáticas, lesões de cárie, restaurações e cavidades coronárias.

Dentes jovens com exposição pulpar por trauma ou cárie devem ser avaliados quanto ao comprometimento do tecido pulpar. O período em que a polpa permaneceu em contato com microrganismos é de fundamental importância, pois quanto menor o tempo decorrido, maiores são as chances de sucesso do tratamento conservador. Polpas expostas por cavidades extensas promovidas por cárie, além de sofrer contaminação proveniente do

ambiente oral, permanecem em contato com patógenos da lesão cáriosa por um tempo prolongado<sup>15</sup>. Desta forma, as lesões inflamatórias nestes casos já acometeram grande parte do tecido, levando conseqüentemente à necrose parcial da polpa<sup>14</sup>.

Outro fator que deve ser observado é a coloração do dente, principalmente após episódios de trauma. Coloração rósea da coroa pode representar extravasamento de sangue dos vasos sanguíneos pulpares devido à hemorragia<sup>9</sup>. Já a alteração de cor para tons acinzentados pode ser indicativo de mortificação da polpa<sup>47</sup>.

Testes físicos de palpação apical e percussão nos sentidos vertical e horizontal auxiliam na determinação do grau de comprometimento pulpar e periodontal; entretanto, devem ser realizados com discernimento, tendo em vista sua subjetividade e dependência da resposta do paciente.

Testes de sensibilidade e vitalidade pulpar também devem ser interpretados com cautela. Fatores como a idade do dente e a etiologia do problema podem interferir na resposta pulpar. Testes térmicos, principalmente com o uso de gases refrigerantes, são os exames de eleição, dada à facilidade de utilização e disponibilidade destes recursos no consultório odontológico. No entanto, estudos demonstram que em dentes que sofreram traumas ou cuja formação radicular não está completada, existe grande variação nas respostas a estes testes<sup>81</sup>.

O exame radiográfico é fundamental para avaliar a presença de cáries ou restaurações e sua proximidade à câmara pulpar. Além disso, em casos de traumatismos dentários, deve-se atentar também à presença de fraturas radiculares ou do processo alveolar. Alterações no periodonto apical podem indicar a ocorrência de mortificação pulpar.

Mesmo quando todos os sinais e sintomas forem indicativos de ausência de vitalidade do tecido pulpar, a instituição de tratamentos radicais, como a pulpectomia, deve ser considerada com cautela e discernimento pelo profissional. Desarranjos apicais transitórios após traumatismos de dentes com rizogênese incompleta podem ocorrer, levando à alteração cromática da coroa, radioluscência periapical e insensibilidade a estímulos térmicos ou elétricos. Nestes casos, estes sinais podem regredir após algumas semanas<sup>9</sup>.

Na dúvida, o profissional deve sempre optar por realizar o acompanhamento clínico e radiográfico até que alterações nas condições pulpares e periapicais possam ajudar a definir um diagnóstico preciso<sup>17</sup>.

## O PROCESSO DE CÁRIE

Embora a educação e a prevenção no contexto da saúde bucal tenham contribuído na redução da prevalência de cárie nos brasileiros jovens, é importante compreender as alterações de ordem pulpar decorrentes destas lesões.

O processo cariioso inicia-se no esmalte, onde a formação de ácidos pelo biofilme causa a desmineralização da estrutura dental que seguem os prismas de esmalte, sendo maior no centro do que na periferia. Normalmente, as lesões em esmalte podem ser inativadas através do controle do biofilme, alterações na dieta alimentar e uso de flúor<sup>34</sup>.

Após a lesão cariiosa atingir a junção amelodentinária, sua evolução acontece na direção dos túbulos dentinários, com alterações progressivas na dureza da dentina. A lesão de cárie em dentina pode ser subdividida em duas camadas que são diferentes do ponto de vista morfológico, bioquímico, bacteriológico e fisiológico<sup>35</sup>. A camada externa, ou camada infectada, apresenta-se irreversivelmente desnaturada, amolecida, e não é passível de remineralização; enquanto que a camada mais profunda, denominada de dentina afetada, mostra-se reversivelmente desnaturada, com aspecto mais rígido, e possui capacidade de remineralização<sup>32</sup>.

Estudos mostram que o eventual remanescente bacteriano da dentina mais profunda não é capaz de levar à progressão de uma lesão de cárie, desde que a cavidade esteja devidamente selada, impedindo o contato com o meio externo. Resultados clínicos demonstram que ocorre uma modificação na coloração e na consistência da dentina cariada remanescente, tornando-se similar à dentina de lesões inativas<sup>12,68</sup>. Maltz<sup>55</sup> et al. (2006) e Alves<sup>8</sup> et al. (2010) observaram em estudos radiográficos um aumento da radiopacidade na zona radiolúcida abaixo da restauração, sugerindo maior conteúdo mineral na dentina cariada. Bjordnal, Larsen<sup>11</sup> (2000) observaram alterações microbiológicas qualitativas, em que a microbiota da dentina caria-

da tornou-se menos complexa após seu isolamento do meio ambiente bucal.

Procedimentos clínicos que preconizam a remoção parcial da cárie, com o intuito de preservar a integridade da polpa, tem ganhado espaço na literatura, e baseiam-se na capacidade de defesa do complexo dentino-pulpar<sup>40</sup>.

A defesa natural da polpa contra a cárie é caracterizada pela diminuição da permeabilidade dentinária, formação de dentina reparadora, esclerose dos túbulos dentinários, e por fatores imunológicos. Essas respostas ocorrem concomitantemente e sua intensidade depende da natureza agressiva da lesão em progressão<sup>48</sup>.

A idade também exerce bastante influência no processo de reparação. Tratamentos conservadores são mais indicados para pacientes jovens, pois sabe-se que a resposta biológica pulpar torna-se mais lenta e reduzida com o decorrer dos anos, devido à diminuição do conteúdo celular, do volume da câmara pulpar e do suprimento vascular.

A esclerose dentinária é a primeira reação de defesa da polpa e resulta da combinação entre uma maior deposição de dentina intratubular e oclusão dos túbulos dentinários por cristais precipitados, levando conseqüentemente à diminuição da permeabilidade dentinária<sup>15</sup>.

A formação de dentina reparadora ou terciária ocorre durante um período mais longo do que a de dentina esclerótica. Ela pode ser observada mesmo quando a desmineralização inicial da dentina ocorre sob as lesões de esmalte não-cavidades.

A destruição de grande quantidade de dentina não é necessária para iniciar uma resposta imune pulpar, porém o acúmulo de células inflamatórias torna-se marcante quando a infecção alcança a dentina reparadora. Na presença de inflamação pulpar grave, há formação de microabscessos focais que eventualmente coalescem, levando à necrose pulpar progressiva<sup>48</sup>.

## POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS

### Escavação gradual do tecido cariado

A remoção de dentina cariada em duas etapas tem sido sugerida para minimizar a ocorrência de exposição pulpar e diminuir a atividade da lesão de cárie.

O cirurgião-dentista remove na primeira visita toda a dentina cariada localizada nas paredes circundantes da cavidade, incluindo a camada externa de dentina infectada com consistência mais amolecida, a qual não possui utilidade estrutural ao dente, deixando-se a camada mais profunda próximo à polpa. Em seguida, a lesão é selada com um material de forramento, e realiza-se a restauração provisória do dente. Após um período de tempo a cavidade é reaberta e a dentina cariada remanescente removida, previamente à sua restauração definitiva. A recomendação mais comum para o intervalo entre as etapas é de 3 a 6 meses<sup>72</sup>.

Durante o período de selamento temporário é esperado que ocorra a remineralização da dentina cariada residual, através de reações fisiológicas do complexo dentino-pulpar, reduzindo a permeabilidade dentinária e proporcionando maior proteção à polpa durante a reintervenção<sup>13</sup>.

Thompson<sup>76</sup> et al. (2008) afirmam que existe evidências de que a remoção de toda a dentina cariada em lesões profundas não é necessária para o sucesso do tratamento, desde que a restauração promova um selamento adequado. Ricketts<sup>72</sup> (2001) comparou, em revisão sistemática da literatura, os danos pulpare, progressão de lesão e longevidade das restaurações em relação à remoção total ou parcial do tecido cariado, e mostraram não haver diferenças nesses parâmetros clínicos. Contudo, o número de estudos incluídos é considerado pequeno.

Bjornal<sup>13</sup> et al. (2010) realizaram um ensaio clínico randomizado comparando o sucesso no tratamento de cáries profundas através de escavação gradual ou remoção completa do tecido cariado. A escavação gradual resultou em um menor número de exposições pulpares com manutenção da vitalidade pulpar e ausência de radiolusência periapical após 1 ano, indicando que esta técnica é preferível para o tratamento de lesões cariosas profundas.

Leksell<sup>52</sup> et al. (1996) também encontraram resultados semelhantes quando compararam as técnicas de remoção total e gradual do tecido cariado, aonde um número significativamente menor de polpas foram expostas (17,5%) com a técnica de remoção gradual, contra 40% na remoção total da dentina cariada. Apesar das evidências demons-

trando a paralisação do processo carioso após o selamento da dentina cariada, ainda existem poucos ensaios clínicos randomizados controlados que avaliem a efetividade da remoção parcial de dentina cariada como uma etapa definitiva do tratamento restaurador. A principal dificuldade na remoção de cárie está em determinar quando interromper a escavação e definir clinicamente quanto tecido precisa ser removido. A dureza superficial e a alteração de cor são os métodos mais utilizados, porém não são parâmetros confiáveis, pois a dentina reacional também pode apresentar-se descorada.

Yoshiyama<sup>82</sup> et al. (2002) ressaltam que é importante uma avaliação criteriosa do benefício na remoção parcial da dentina cariada, pois esta dentina não caracteriza-se como um substrato ideal para a união aos materiais restauradores, além de não contribuir para a resistência à fratura da estrutura dental.

A baixa frequência de retorno do paciente e a fratura da restauração provisória podem ser consideradas desvantagens deste tratamento. Portanto, o paciente deve ser acompanhado mensalmente e a integridade da restauração temporária observada.

Enfim, para que a remoção parcial de tecido cariado seja uma realidade clínica segura, necessita-se de um maior tempo de acompanhamento clínico e também de evidências científicas de alta qualidade.

### **Tratamento Restaurador Atraumático**

Outro tratamento que preconiza a remoção incompleta da dentina cariada é o tratamento restaurador atraumático (TRA). Ele foi desenvolvido para possibilitar o atendimento odontológico em locais de baixo nível socioeconômico e recursos escassos, aonde os elementos dentais acometidos por cárie são frequentemente perdidos pela evolução natural da lesão.

Essa técnica é de simples execução, apresenta baixo custo pois dispensa energia elétrica e equipamentos odontológicos sofisticados, e a anestesia local raramente é necessária. Basicamente, consiste na escavação da cavidade utilizando instrumentos manuais e restauração com cimento de ionômero de vidro de alta viscosidade devido à sua biocompatibilidade, adesividade às estruturas dentárias e liberação de flúor, além apresentar



maior tolerância à umidade quando comparado à resina composta<sup>77</sup>.

Quanto às indicações, a técnica do TRA pode ser utilizada em dentes decíduos e permanentes com cavidades classes I e II, desde que não estejam próximas à polpa, nem apresentem sintomatologia dolorosa ou fistula. Também é indicada para restaurações de pequenas cavidades, as quais permitam o acesso de instrumentos manuais<sup>16</sup>.

Estudos têm sido realizados com o intuito de verificar a aceitação e a eficácia do TRA em comunidades específicas. Frencken<sup>34</sup> et al. (1994) descreveram o TRA como promissor para o tratamento da cárie nas populações rurais e suburbanas de países subdesenvolvidos. Eles estudaram a longevidade de restaurações realizadas com o TRA ou técnica convencional com amálgama. Após 1 ano, 79% das restaurações com uma face e 55% com mais faces envolvidas tiveram sucesso com a técnica do TRA em dentes decíduos. A taxa de sucesso para dentes permanentes com cavidade classe I foi de 93%.

Esse mesmo autor<sup>33</sup>, junto com colaboradores, em 1998, realizaram um estudo em 618 crianças com idade média de 14 anos, avaliando restaurações e selantes realizados com o TRA. Após três anos, os índices de sucesso para restaurações foi de 88,3% e para selantes foi de 71,4%. Os autores concluíram que o TRA pode ser mais uma modalidade terapêutica para os profissionais de odontologia.

Ibiyemi<sup>44</sup> et al. (2011) realizaram um estudo para avaliar o sucesso longitudinal da técnica. Noventa e três restaurações oclusais de dentes permanentes foram realizadas em pacientes com idade entre 9 e 18 anos, de uma comunidade com baixo nível socioeconômico. O acompanhamento dos pacientes era realizado a cada 6 meses para a avaliação da retenção e adaptação marginal das restaurações. A taxa de sucesso após 2 anos foi de 93,5%, e os autores concluíram que a técnica do TRA foi efetiva para o tratamento de dentes permanentes com lesões de cárie oclusal.

É importante lembrar que o TRA é uma alternativa terapêutica para comunidades carentes e que os seus princípios e indicações devem ser respeitados para não superestimar a técnica, causando consequências deletérias aos pacientes<sup>57</sup>.

## Tratamento indireto da polpa

Quando há a completa remoção de cárie, mas a cavidade é considerada muito profunda, é necessário realizar o tratamento indireto da polpa, tradicionalmente conhecido como capeamento pulpar indireto. Para tanto, utiliza-se agentes seladores, forradores ou bases protetoras nas paredes cavitárias com o objetivo de proteger o complexo dentino-pulpar dos diferentes tipos de injúrias, objetivando a manutenção da vitalidade pulpar, inibição do processo carioso, redução da microinfiltração e estimulação da formação de dentina reacional.

Dentre os materiais mais comumente recomendados para forramento cavitário, estão os cimentos de hidróxido de cálcio e de ionômero de vidro. Pesquisas *in vitro* e *in vivo* avaliando a biocompatibilidade dos cimentos de hidróxido de cálcio demonstram que esse material não causa danos pulpares e previne a difusão transdentinária de resíduos não polimerizados dos materiais resinosos restauradores que podem alcançar o espaço pulpar. Nesse caso, o cimento de hidróxido de cálcio evitaria a ocorrência de possíveis lesões pulpares. Entretanto, esse material é ineficiente em outros aspectos, pois não apresenta adesão à dentina, não permite co-polimerização com os materiais restauradores resinosos, tem elevada solubilidade em meio aquoso e baixa resistência mecânica<sup>22</sup>.

Com relação aos cimentos de ionômero de vidro modificados ou não por resina, tem sido demonstrado que esses materiais apresentam propriedades mecânicas e módulo de elasticidade muito semelhantes aos do tecido dentinário. Eles também apresentam atividade antibacteriana associada à liberação de flúor, reduzida solubilidade, adesão com o substrato dentinário, co-polimerização com o material resinoso restaurador e adequada biocompatibilidade quando usado para forramento. Há também a possibilidade de formação de cristais na entrada dos túbulos dentinários, como resultado da interação química entre componentes dos cimentos de ionômero de vidro e o substrato dentinário. No entanto, poucos são os cimentos de ionômero de vidro modificados ou não por resina, cuja biocompatibilidade foi avaliada em estudo em humanos após aplicação sobre o assoalho de cavidades dentárias<sup>21,23</sup>.

Duque<sup>29</sup> et al. (2006) avaliaram o cimento de ionômero de vidro modificado por resina (CIVMR) Vitrebond, usado como agente forrador de cavidades profundas preparadas em dentes de primatas. Eles demonstraram que, após 180 dias, o tecido pulpar apresentava características histológicas de normalidade, mas discreta deposição de dentina reacional foi observada na região da polpa. Costa<sup>23</sup> et al. (2003) observaram em estudo em humanos, o tecido pulpar de dentes onde o Vitrebond foi aplicado como forrador de cavidades muito profundas, constatando que, além de características histológicas de normalidade, houve ausência de deposição de matriz dentinária.

Costa<sup>25</sup> et al. (2006) avaliaram a resposta pulpar humana na aplicação de dois CIVRM em cavidades profundas e compararam com cimento de hidróxido de cálcio (Dycal). Aos 7 dias, os CIVRM provocaram uma resposta pulpar inflamatória leve em cerca de 70% dos espécimes enquanto que para o Dycal essa mesma resposta ocorreu em apenas um espécime. Em 30-60 dias, cerca de 20% das amostras com CIVMR mostraram uma persistente resposta pulpar inflamatória leve, enquanto nenhuma reação inflamatória foi observada para o Dycal. Os autores concluíram que de CIVRM em cavidades profundas *in vivo* causou danos iniciais leves na polpa, os quais diminuem com o tempo, indicando uma biocompatibilidade aceitável.

Pesquisas adicionais avaliando a biocompatibilidade e propriedades mecânicas de outros cimentos de ionômero de vidro devem ser realizadas para que se possa recomendar, com segurança, a utilização de materiais ionoméricos para forramento cavitário.

### **Capecamento Pulpar Direto**

O capecamento pulpar direto (CPD) consiste na colocação de um material de proteção diretamente sobre a exposição pulpar, na tentativa de permitir a reparação da polpa e formação de tecido dentinário. Quando bem indicado, é uma alternativa para evitar a pulpotomia ou mesmo o tratamento endodôntico em dentes permanentes jovens, com uma maior preservação das estruturas dentárias e principalmente da vitalidade pulpar.

A polpa pode ser exposta devido a cárie, trauma ou durante o preparo cavitário. Uma série de fatores tem impacto direto sobre o sucesso do CPD. Alguns estudos têm mostrado que é mais provável alcançar o sucesso do CPD se a exposição inicial ocorre por fatores mecânicos, pois a invasão de bactérias da cárie e a inflamação pulpar ocasionada deixarão a polpa menos reativa, em comparação com uma exposição mecânica em que inflamação não está presente<sup>63</sup>.

Um fator que tem demonstrado influência sobre o sucesso do CPD é a capacidade de controlar o sangramento após a exposição pulpar e antes da colocação do material de proteção.

Supõe-se que o aumento do sangramento pode ser indicativo de maior inflamação na polpa; conseqüentemente sua capacidade de reparação diminui. A umidade e a contaminação da dentina adjacente ao local da exposição, devido ao sangramento, também podem tornar mais difícil a obtenção de um selamento adequado<sup>58,61,62</sup>, sendo que um dos critérios para se alcançar o êxito clínico é o correto selamento da restauração final após o CPD<sup>63</sup>.

O sangramento é normalmente controlado com a colocação de uma bolinha de algodão estéril embebida em uma solução específica sobre a polpa exposta. Uma variedade de soluções tem sido utilizada, incluindo: solução salina, hipoclorito de sódio (de 0,12% a 5,25%), peróxido de hidrogênio, sulfato férrico, clorexidina e solução de hidróxido de cálcio. As soluções salina e de hidróxido de cálcio são as menos citotóxicas<sup>20</sup>.

Estudos *in vivo* confirmam que a solução salina é menos agressiva à polpa, sendo a mais utilizada na maioria dos estudos. O hipoclorito de sódio aumenta a resposta inflamatória pulpar, possui propriedades antibacterianas e capacidade hemostática. A clorexidina é antibacteriana, mas não é tão eficaz na controle da hemorragia como o hipoclorito de sódio. O sulfato férrico é contra-indicado, pois apresenta de forma significativa, aumento da dor pós-operatória<sup>4,36</sup>. Portanto, as substâncias mais recomendadas para controle da hemorragia são a solução salina, água ou hipoclorito de sódio.

## **Materiais de Proteção Pulpar**

Uma série de materiais com propriedades físicas, químicas e biológicas têm sido propostos para proteção pulpar direta com a função de preservar células viáveis e capazes de reagir ao processo cariioso para formar a dentina reacional.

### **Óxido de Zinco e Eugenol**

O Óxido de Zinco Eugenol (OZE) tem sido usado na prática clínica por muitos anos como material de base, forramento, cimento e restauração temporária. Seu uso para proteção pulpar direta é questionável, pois o eugenol é altamente citotóxico<sup>42</sup>, demonstra infiltração na interface elevada e capacidade antibacteriana reduzida<sup>51</sup>.

Glass, Zander<sup>37</sup> (1949), em um estudo clínico humano utilizando ZOE como agente de proteção pulpar direta, relatou que todos os dentes que receberam essa proteção mostraram inflamação crônica, e não houve formação de ponte de dentina até 12 semanas do pós-operatório. Por outro lado, todos os dentes do grupo controle que receberam hidróxido de cálcio como material de proteção mostraram formação de ponte de dentina em 4 semanas.

### **Cimento de Ionômero de Vidro/Cimento de Ionômero de Vidro Modificado por Resina**

Embora não sejam tão citotóxicos como OZE, os cimentos de Ionômero de Vidro (CIV) e de Ionômero de Vidro Modificado por Resina (CIVMR) também são citotóxicos quando em contato direto com as células. As formulações convencionais tendem a ser menos tóxicas do que as resino-modificadas<sup>23</sup>. O CIV também fornece um excelente selamento e mostra boa biocompatibilidade quando usado em capeamento indireto, mas não em contato direto com o polpa<sup>61</sup>. Em um estudo clínico humano utilizando CIVMR para proteção pulpar direta, mostrou-se inflamação crônica e não houve formação de ponte de dentina em até 300 dias após o capeamento direto. No grupo controle com hidróxido de cálcio houve reparação pulpar com completa formação de ponte dentinária<sup>53</sup>.

## **Sistemas Adesivos**

Os sistemas adesivos foram sugeridos como um potencial agente de proteção pulpar direta há cerca de 15 anos. Assim como o OZE e o ICV/CIVMR, todos os componentes dos sistemas adesivos têm se mostrado citotóxicos para as células da polpa<sup>26</sup>. Os efeitos tóxicos dos vários componentes dos adesivos são sinérgicos, especialmente com o aumento da duração do contato com o tecido pulpar<sup>71</sup>.

O interesse no uso de adesivos para capeamento pulpar começou, pelo fato de que alguns estudos em não-primatas mostraram que as exposições pulpares causadas de forma mecânica e protegidas com adesivos em geral, resultou em cura da polpa<sup>24,65</sup>. Em outros estudos em não-primatas, encontraram após o capeamento pulpar com adesivos uma pior cicatrização comparada com o hidróxido de cálcio<sup>60,78</sup>.

Uma série de estudos em primatas, com exposições pulpares não-contaminadas durante o preparo cavitário, a proteção pulpar com adesivos em geral, resultou em reparação comparável ao capeamento com hidróxido de cálcio<sup>7,39,49-50</sup>. Quando os resultados são analisados a partir de estudos com exposição pulpar contaminada, a utilização de sistema adesivo como material de proteção mostrou reparação inferior ao hidróxido de cálcio<sup>66</sup>.

Nos estudos em humanos observa-se uma grande vantagem do hidróxido de cálcio, sempre fornecendo melhora significativa na reparação pulpar, quando comparados aos sistemas adesivos convencionais ou autocondicionantes<sup>2,3,5,43</sup>. Há várias explicações possíveis para os péssimos resultados em estudos humanos dos sistemas adesivos. Primeiramente, os efeitos citotóxicos desses materiais sobre as células da polpa são inquestionáveis<sup>26</sup>. Segundo, há dificuldade na obtenção de um selamento adequado contra a infiltração bacteriana, devido à presença de substâncias vasodilatadoras dos adesivos, podendo aumentar o sangramento e prejudicar a adesão<sup>1,43</sup>. O aumento da umidade no local reduz a polimerização do adesivo, causando além de uma fraca resistência adesiva, um aumento na disponibilidade de componentes não polimerizados, que são mais tóxicos para a polpa. Por fim, os com-

ponentes do sistema adesivo reduzem a resposta imunológica da polpa, tornando-a menos reativa contra bactérias<sup>25-27</sup>, ou seja, os sistema adesivos resultam numa reparação inferior, com inflamação crônica, mesmo na ausência de bactérias<sup>22</sup>.

### **Hidróxido de Cálcio**

O hidróxido de cálcio PA é considerado o “padrão ouro” como material de proteção pulpar direta por várias décadas. Inúmeras vantagens bem conhecidas desse material ocasionaram esse reconhecimento. O hidróxido de cálcio tem excelentes propriedades antibacterianas<sup>74</sup> e um recorde de sucesso clínico em períodos de até 10 anos<sup>58</sup>, mas, possui algumas desvantagens também: não tem adesão com a dentina, e apresenta elevada solubilidade em meio aquoso além de uma baixa resistência mecânica<sup>69</sup>. Devido as suas propriedades antimicrobianas ele pode minimizar ou eliminar a penetração de bactérias para o tecido pulpar. Acredita-se que o alto pH faz com que a irritação do tecido pulpar, estimule a reparação através de algum mecanismo ainda desconhecido, mas supõe-se que haja uma liberação de moléculas bioativas<sup>38</sup>.

### **Agregado trióxido mineral (MTA)**

Atualmente o MTA tem sido considerado um dos materiais de escolha para uso em capeamento pulpar direto, junto com o hidróxido de cálcio. Ele é composto principalmente de óxido de cálcio nas formas de silicato tricálcico, silicato dicálcico e aluminato tricálcico. Muitas das vantagens e dos mecanismos de ação do MTA são semelhantes ao do hidróxido de cálcio, incluindo a seu poder antibacteriano, biocompatibilidade, pH alto, radiopacidade, e sua capacidade de liberação de moléculas bioativas, no entanto o MTA fornece um melhor selamento<sup>54</sup>, e sua principal desvantagem sobre o hidróxido de cálcio é o custo elevado.

Geralmente, quando se compara o processo de cura da polpa usando o hidróxido de cálcio ou MTA em animais, o MTA tem melhores resultados<sup>19,31</sup>. Quando se compara esses dois materiais, em estudos com humanos observa-se que na maioria dos estudos os resultados são seme-

lhantes. Dois estudos<sup>18,64</sup>, no entanto, demonstram desempenho superior do MTA, e ambos compartilham uma característica interessante: os dentes após o capeamento foram restaurados com uma restauração temporária a base de OZE, enquanto que nos outros estudos houve uma restauração permanente. O OZE, perde sua capacidade antibacteriana rapidamente, pois a liberação do eugenol é rápida, e o selamento desse material também é pobre, o que pode ter ocorrido nesse 2 estudos, seria uma comprovação do melhor selamento do MTA. Isso não ocorreu nos outros estudos, visto que o selamento dos materiais restauradores utilizados foram adequados, não exigindo portanto uma qualidade de selamento do material de proteção que o hidróxido de cálcio não possui.

Certamente, os resultados de capeamento pulpar utilizando MTA são encorajadores, no entanto, o hidróxido de cálcio mostra uma trajetória a longo prazo de sucesso clínico que o MTA ainda não tem. Portanto, os estudos devem continuar para comprovar o sucesso do MTA a longo prazo.

### **Pulpotomia**

A pulpotomia consiste na remoção parcial ou total da polpa coronária, buscando a remoção do tecido inflamado, possibilitando, assim, a manutenção da vitalidade do remanescente pulpar e, consequentemente a formação radicular completa<sup>56</sup>. Em casos de exposição pulpar nos dentes com rizogênese incompleta a taxa de sucesso desta modalidade de tratamento é elevada, variando entre 72,9% a 99,4%, devido à elevada capacidade reparadora da polpa<sup>6</sup>, mesmo em situações de lesões cariosas profundas, nas quais os dentes acometidos apresentam sinais e sintomas de alteração irreversível como dor espontânea e rarefação óssea apical<sup>58-59</sup>.

Evitar a contaminação da polpa não excisada é um fator fundamental para o sucesso da pulpotomia<sup>62</sup>, pois microrganismos e substâncias irritantes aos tecidos poderão causar alterações inflamatórias locais, as quais podem levar ao comprometimento do remanescente pulpar e consequente necrose tecidual<sup>80</sup>. A manutenção de tecido sadio permite a continuidade da diferenciação de células mesenquimais da papila apical em odontoblastos,



que por sua vez, irão depositar novas camadas de dentina, prosseguindo assim com a formação radicular e espessamento das paredes circumpulpaes. Realizado o corte da polpa, há a necessidade em proteger o tecido remanescente. Para isso, dos materiais atualmente disponíveis, o hidróxido de cálcio PA e o cimento de MTA são os mais indicados, com altos índices de sucesso<sup>30,70</sup>.

Para o sucesso da pulpotomia, o tecido pulpar remanescente deverá permanecer vital, e não deve haver sinais e sintomas adversos como dor, sensibilidade, edema ou evidências radiográficas de reabsorção interna ou externa, calcificação do canal e radiolucência periapical. Após a confirmação radiográfica do término da formação radicular, o tratamento endodôntico convencional deve ser instituído.

Em dentes com rizogênese completa, a anatomia radicular já permite a realização do tratamento endodôntico convencional, sendo esta a opção mais adequada nestes casos.

## CONCLUSÕES

O diagnóstico inicial da condição pulpar é essencial para o sucesso do tratamento de dentes jovens com polpa vital, sendo que tratamentos que visam a manutenção da vitalidade pulpar devem ser considerados como alternativa à pulpectomia.

## REFERÊNCIAS

1. Abebe W, Pashley D, Rueggeberg F. Vasorelaxant effect of resin-based. Single-bottle dentin bonding systems J Endod 2005; 31(3):194-197
2. Accorinte M, Loguercio A, Reis A, Muench A, de Araújo V. Adverse effects of human pulps after direct pulp capping with the different components from a total-etch, three step adhesive system. Dent Mater 2005; 21(7):599-607.
3. Accorinte M, Reis A, Loguercio A, de Araújo V, Muench. Influence of rubber dam isolation on human pulp responses after capping with calcium hydroxide and an adhesive system. Quintes Int 2006; 37(3):205-212.
4. Accorinte M, Loguercio A, Reis A, Muench A, Araújo V. Response of human pulp capped with a bonding agent after bleeding control with hemostatic agents. Oper Dent 2005; 30(2):147-155.
5. Accorinte M, Loguercio A, Reis A, Costa CAS. Response of human pulps capped with different self-etch adhesive systems. Clin Oral Investig 2008; 12(2):119-127.
6. Aguilar P, Linsuwanont P. Vital pulp therapy in vital permanent teeth with cariously exposed pulp: a systematic review. J Endod 2011; 37(5):581-587.
7. Akimoto N, Momoi Y, Kohno A, Suzuki S, Otsuki M, Suzuki S, Cox C. Biocompatibility of Clearfil Liner Bond 2 and Clearfil AP-X system on non-exposed and exposed primate teeth. Quintes Int 1998; 29(3):177-188.
8. Alves LS, Fontanella V, Damo AC, Ferreira de Oliveira E, Maltz M. Qualitative and quantitative radiographic assessment of sealed carious dentin: a 10-year prospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010; 109(1):135-141.
9. Andreasen F. Transient apical breakdown and its relation to color and sensitivity changes. Endod Dent Traumatol 1986; 2(1):9-19.
10. Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? J Endod 2004; 30(4):196-200.
11. Bjørndal L, Larsen T. Changes in the cultivable flora in deep carious lesions following a stepwise excavation procedure. Caries Res 2000; 34(6):502-508.
12. Bjørndal L, Larsen T, Thylstrup A. A clinical and microbiological study of deep carious lesions during stepwise excavation using long treatment intervals. Caries Res 1997; 31(6):411-417.

13. Bjørndal L, Reit C, Bruun G, Markvart M, Kjeldgaard M, Nasman P, et al. Treatment of deep caries lesions in adults: randomized clinical trials comparing stepwise vs. direct complete excavation, and direct pulp capping vs. partial pulpotomy. *Eur J Oral Sci* 2010; 118(3):290-297.
14. Bjørndal L. Dentin and pulp reactions to caries and operative treatment: biological variables affecting treatment outcome. *Endod Top* 2002; 2:10-23.
15. Bjørndal L. The caries process and its effect on the pulp: the science is changing and so is our understanding. *Pediatr Dent* 2008; 30(3):192-196.
16. Camargo LB, Aldrigui JM, Imparato JC, Mendes FM, Wen CL, Bönecker M, et al. E-Learning Used in a Training Course on Atraumatic Restorative Treatment (ART) for Brazilian Dentists. *J Dent Educ* 2011; 75(10):1396-1401.
17. Camp JH. Diagnosis dilemmas in vital pulp therapy: treatment for the toothache is changing, especially in young, immature teeth. *J Endod* 2008; 34(7):S6-S12.
18. Chacko V, Kurikose S. Human pulpal response to mineral trioxide aggregate (MTA): A histological study *J Clinic Pediat Dent* 2006; 30(3):203-209.
19. Costa CAS, Duarte P, de Souza P, Giro E, Hebling J. Cytotoxic effects and pulpal response caused by a mineral trioxide aggregate formulation and calcium hydroxide. *Am J Dent* 2008; 21(4):255-261.
20. Costa CAS, Edwards C, Hanks C. Cytotoxic effects of cleansing solutions recommended for chemical lavage of pulp exposures *Am J Dent* 2001; 14: 25-30.
21. Costa CAS, Giro EM, Nascimento ABL, Teixeira HM, Hebling J. Short-term evaluation of the pulpo-dentin complex response to a resin-modified glass-ionomer cement and a bonding agent applied in deep cavities. *Dent Mater* 2003; 19(8):739-746.
22. Costa CAS, Hebling J, Hanks C. Current status of pulp capping with dentin adhesive systems: A review. *Dent Mater* 2000; 16(3):188-197.
23. Costa CAS, Hebling J, Garcia-Godoy F, Hanks CT. In vitro cytotoxicity of five glass-ionomer cements. *Biomater* 2003; 24(21):3853-3858.
24. Costa CAS, Mesas A, Hebling J. Pulp response to direct capping with an adhesive system. *Am J Dent* 2000;13 (2):81-7.
25. Costa CAS, Randall RC, Hebling J. Human pulp response to resin cements used to bond inlay restorations. *Dent Mater* 2006; 22(10):954-962.
26. Costa CAS, Vaerten M, Edwards C, Hanks C. Cytotoxic effects of current dental adhesive systems on immortalized odontoblast cell line MDPC-23. *Dent Mater* 1999; 15(6):434-441.
27. Cox CF, Keall CL, Keall HJ, Ostro E, Bergholtz G. Biocompatibility of surface-sealed dental materials against exposed pulps. *J Prosthet Dent* 1987; 57(1):1-8.
28. Cvek M. Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha: a retrospective clinical study. *Endod Dent Traumatol* 1992; 8(2):45-55.
29. Duque C, Hebling J, Smith A, Giro M, Freitas M, Costa CAS. Reactionary dentinogenesis after applying restorative materials and bioactive dentin matrix molecules as liners in deep cavities prepared in non-human primate teeth. *J Oral Rehabil* 2006; 33(6):452-461.
30. El-Meligy OA, Avery DR. Comparison of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide as pulpotomy agents in young permanent teeth(apexogenesis). *Pediatr Dent* 2006; 28(5):399-404.

31. Faraco I Jr, Holland R. Response of the pulp of dogs to capping with mineral trioxide aggregate or a calcium hydroxide cement. *Dent Traumatol* 2001; 17(4):163-166.
32. Frencken JE, Holmgren CJ. Lesão de cárie dentária, sua progressão e a melhor maneira de detê-la. In: Tratamento restaurador atraumático ART para a cárie dentária. 2001; 2-13;1ª. ed. São Paulo.
33. Frencken JE, Makoni F, Sithole WD. ART restorations and glass ionomer sealantes in Zimbabwe:survival after 3 years. *Com Dent Oral Epidemiol*. 1998; 26(6):372-381.
34. Frencken JE, Songpaisan Y, Phantumvanit P, Pilot T. An atraumatic restorative treatment (ART) technique:evaluation after one year. *Int Dent J* 1994;44(5):460-464.
35. Fusayama T. Two layers of carious dentin: diagnosis and treatment. *Oper Dent* 1979; 4(2):63-70.
36. Garcia-Godoy F, Murray P. Systemic evaluation of various haemostatic agents following local application prior to direct pulp capping. *Braz J Oral Sci* 2005; 4(14):791-797.
37. Glass RL, Zander HA. Pulp healing. *J Dent Res* 1949; 28(2):97-107.
38. Graham L, Cooper P, Cassidy N, Nor J, Sloan A, Smith A. The effect of calcium hydroxide on solubilisation of bio-active dentine matrix componentes. *Biomaterials* 2006; 27(14):2865-2873.
39. Hafez A, Cox C, Tarim B, Otsuki M, Akimoto N. An in vivo evaluation of hemorrhage control using sodium hypochlorite and direct capping with a one or two component adhesive system in exposed non-human primate pulps. *Quintessence Int* 2002; 33(4):261-272.
40. Hayashi M, Fujitani M, Yamaki C, Momoi Y. Ways of enhancing pulp preservation by stepwise excavation--a systematic review. *J Dent* 2011;39(2):95-107.
41. Hinckfuss SE, Messer LB. An evidence-based assessment of the clinical guidelines for replanted avulsed teeth. Part I: Timing of pulp extirpation. *Dent Traumatol* 2009;25(1):32-42.
42. Ho Y, Huang F, Chang Y. Mechanisms of cytotoxicity of eugenol in human osteoblastic cells in vitro. *Int Endod J* 2006; 39(5):389-393.
43. Hörsted-Bindslev P, Vilkinis V, Sidlauskas A. Direct capping of human pulps with a dentin bonding system or with calcium hydroxide cement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol, Oral Radiol Endod* 2003;96(5):591-600.
44. Ibiyemi O, Bankole OO, Oke GA. Assessment of Atraumatic Restorative Treatment (ART) on the permanent dentition in a primary care setting in Nigeria. *Int Dent J* 2011; 61(1):2-6.
45. Iwamoto C, Adachi E, Pameijer C, Barnes D, Romberg E, Jefferies S. Clinical and histological evaluation of white ProRoot MTA in direct pulp capping. *Am J Dent* 2006; 19(2):85-90.
46. Iwaya SI, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol* 2001; 17(4):185-187.
47. Jacobsen I. Criteria for diagnosis of pulpal necrosis in traumatized permanent incisors. *Scand J Dent Res* 1980; 88(4):306-312.
48. Kim S, Trowbridge H O. Pulpal reaction to caries and dental procedures. In Cohen S, Burns R C, Rudolph P. *Caminhos da Polpa*. 9th Ed:515-27. Missouri: Mosby Inc; 2007.
49. Kitasako Y, Inokoshi S, Tagami J. Effects of direct resin pulp capping techniques on short-term response of mechanically exposed pulps. *J Dent* 1999; 27(4):257-263.

50. Kitasako Y, Inokoshi S, Fujitani M, Otsuki M, Tagami J. Short-term reaction of exposed monkey pulp beneath adhesive resins. *Oper Dent* 1998; 23(6):308-317.
51. Koulaouzidou E, Papazisis K, Economides N, Beltes P, Kortsaris A. Antiproliferative effect of mineral trioxide aggregate, zinc oxide-eugenol cement, and glassionomer cement against three fibroblastic cell lines *J Endod* 2005; 31(1):44-46.
52. Leksell E, Ridell K, Cvek M, Mejare I. Pulp exposure after stepwise versus direct complete excavation of deep carious lesions in young posterior permanent teeth. *Endod Dent Traumatol* 1996; 12(4):192-196.
53. Do Nascimento AB, Fontana U, Teixeira H, Costa CAS. Biocompatibility of a resin-modified glassionomer cement applied as pulp capping in human teeth. *Am J Dent* 2000;13(1):28-34.
54. Luketic S, Malci A, Jukic S, Anic I, Šegovic S, Kaleni S. Coronal microleakage of two root-end filling materials using a polymicrobial marker. *J Endod* 2008; 34(2):201-203.
55. Maltz M, Oliveira EF, Fontanella V, Bianchi R. A clinical, microbiologic, and radiographic study of deep lesions, after incomplete caries removal. *Quintessence Int* 2002; 33(2):151-159.
56. Massler M. Pulp curettage: a review. *J Dent Child* 1959; 26(1):154-157.
57. Massoni ACLM, Pessoa CP, Oliveira AFB. Tratamento restaurador atraumático e sua aplicação na saúde pública. *Revista de Odontologia da UNESP* 2006; 35(3):201-207.
58. Matsuo, T, Nakanishi T, Shuimizu H, Ebisu S. A clinical study of direct pulp capping applied to carious exposed pulps. *J Endod* 1996; 22(10):551-556.
59. Mejare I, Cvek M. Partial pulpotomy in young permanent teeth with deep carious lesions. *Endod Dent Traumatol* 1993; (9):238-242.
60. Mestrenner S, Holland M, Dezan R Jr. Influence of age on the behavior of dental pulp of dog teeth after capping with an adhesive system or calcium hydroxide. *Dent Traumatol* 2003; 19(5):255-261.
61. Murray P, Hafez A, Windsor L, Smith A, Cox C. Comparison of pulp responses following restoration of exposed and non-exposed cavities. *J Dent* 2001; 30(5-6):213-222.
62. Murray PE, About I, Lumley PJ, Smith G, Franquin JC, Smith AJ. Postoperative pulpal and repair responses. *J Am Dent A* 2000; 131(3):321-329.
63. Murray PE, Windsor LJ, Smyth TW, Hafez AA, Cox CF. Analysis of pulpal reactions to restorative procedures, materials, pulp capping, and future therapies. *Crit Rev Oral Bio Med* 2002; 13(6):509-520.
64. Nair, P, Duncan H. Pitt Ford T, Luder H. Histological, ultrastructural and quantitative investigations on the response of healthy human pulps to experimental capping with mineral trioxide aggregate: A randomized controlled trial. *Int Endod J* 2008; 41(2):128-150.
65. Olmez A, Oztas N, Basak F, Sabuncuoglu B. A histopathologic study of direct pulp-capping with adhesive resins. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86(1):98-103.
66. Pameijer C, Stanley H. The disastrous effects of the "Total Etch" technique in vital pulp capping in primates. *Am J Dent* 1998; 11:S45-S54.
67. Petrino JA, Boda KK, Shambarger S, Bowles WR, McClanahan SB. Challenges in regenerative endodontics: a case series. *J Endod* 2010; 36(3):536-541.



68. Pinto AS, Araújo FB, Franzon R, Figueiredo MC, Henz S, Garcia-Godoy F, Maltz M. Clinical and microbiological effect of calcium hydroxide protection in indirect pulp capping in primary teeth. *Am J Dent* 2006;19(6):382-386.
69. Prosser H, Groffman D, Wilson D. The effect of composition on the erosion properties of calcium hydroxide cements. *J Dent Res* 1982; 61(12):1431-1435.
70. Qudeimat M, Barrieshi-Nusair K, Owais A. Calcium hydroxide vs mineral trioxide aggregates for partial pulpotomy of permanent molars with deep caries. *Eur J Paed Dent* 2007; 8(2):99-104.
71. Ratanasathien S, Wataha J, Hanks C, Dennison J. Cytotoxic interactive effects of dentin bonding components on mouse fibroblasts. *J Dent Res* 1995; 74(9):1602-1606.
72. Ricketts D. Management of the deep carious lesion and the vital pulp dentine complex. *Br Dent J* 2001; 191(11):606-610.
73. Seale NS, Glickman GN. Contemporary perspectives on vital pulp therapy: views from the endodontists and pediatric dentists. *J Endod* 2008; 34(7):S57-S61.
74. Stuart K, Miller C, Brown C Jr, Newton C. The comparative antimicrobial effect of calcium hydroxide Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1991; 72(1):101-104.
75. Thibodeau B, Trope M. Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature. *Pediatr Dent* 2007;29(1):47-50.
76. Thompson V, Craig RG, Curro FA, Green WS, Ship JA. Treatment of deep carious lesions by complete excavation or partial removal: A critical review. *J Am Dent Assoc* 2008; 139(6):705-712.
77. Tourino LFPG. O tratamento restaurador atraumático (ART) e sua aplicabilidade em saúde pública. *J Bras Clin Odontol Int* 2002; 6(31):78-83.
78. Trope M, McDougal R, Levin L, May K Jr, Swift E Jr. Capping the inflamed pulp under different clinical conditions. *J Esthet Rest Dent* 2002; 14(6):349-357.
79. Tuna D, Ölmez A. Clinical long-term evaluation of MTA as a direct pulp capping material in primary teeth. *Int Endod J* 2008; 41(4):273-278.
80. Tziafas D, Kodonas K. Differentiation potential of dental papilla, dental pulp, and apical papilla progenitor cells. *J Endod* 2010; 36(5):781-789.
81. Yanpiset K, Vongsavan N, Sigurdsson A, Trope M. Efficacy of laser Doppler flowmetry for the diagnosis of revascularization of reimplanted immature dog teeth. *Dent Traumatol* 2001; 17(2):63-70.
82. Yoshiyama M, Tay FR, Doi J, Nishitani Y, Yamada T, Itou K, et al. Bonding of self-etch and total-etch adhesives to carious dentin. *J Dent Res* 2002; 81(8):556-560.

**\*Autor para correspondência:**

Ceci Nunes Carvalho

**E-mail:** cecicar@usp.br

## O IMPLANTE DENTÁRIO COMO UMA ALTERNATIVA PARA PACIENTES PERIODONTAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

FLORENTINO FILHO, Antônio Tadeu Correia<sup>1</sup>  
ATAÍDE, Wellington da Silva<sup>1</sup>  
PEREIRA, Adriana de Fátima Vasconcelos<sup>2\*</sup>

**Resumo:** A implantodontia, desde sua criação, tem sido uma área que tem adquirido bastante relevância na Odontologia. Tal fato deve-se à capacidade do implante de substituir, de maneira mais satisfatória, um elemento dental perdido, ou até mesmo vários dentes. Dentro deste contexto, há a possibilidade dos implantes substituírem dentes com diagnóstico de periodontite avançada que são condenados por outros profissionais capacitados, os quais defendem a utilização do espaço e tecido ósseo quando ainda é possível. Contudo, os implantes colocados nesses locais apresentam problemas semelhantes aos dos dentes removidos como a mucosite peri-implantar e a peri-implantite. O presente estudo traz uma revisão de literatura a fim de esclarecer a relevância da relação entre Implantodontia e Periodontia.

**Descritores:** Periodontia; Doenças Periodontais; Implantodontia.

**Abstract:** Dental implant as an alternative for periodontal patients: a literature review. The implantology has been a high relevant area in Dentistry. This fact is due to the ability to replace a tooth or even several teeth for implants. In this context, it has been discussed the possibility of the implants replace teeth diagnosed with advanced periodontitis which are indicated for extraction by capable professionals in order to support the space and bone tissue if possible. The implants placed in these locations can show problems similar to the teeth such as peri-implant mucositis and peri-implantitis. The present study has provided a literature review to clarify the relevance of the relationship between Implantology and Periodontics.

**Descriptors:** Periodontics; Periodontal Diseases; Implantology.

### INTRODUÇÃO

No final do século passado, com o advento das técnicas de implantologia osseointegrada, grandes modificações ocorreram na Odontologia do ponto de vista técnico-científico, bem como no prognóstico e tratamento<sup>35</sup>. Dentro desse contexto, destaca-se o implante de titânio que foi descoberto por Branemark por acidente como um mecanismo alternativo de fixação, cujo local já preparado era visto como uma ferida<sup>8</sup>.

O objetivo do implante é substituir dentes que não puderam ser mantidos na cavidade oral por meio do tratamento periodontal ou que foram perdidos por fracassos protéticos, endodônticos, fraturas, cáries, traumatismos, agenesias e iatrogenias<sup>17</sup>.

O alto índice de sucesso dos implantes dentários endósseos tem sido observado, o que tornou esse procedimento altamente previsível em pacientes parcialmente ou totalmente desdentados. Todavia, a manutenção da osseointegração por um longo período com a instalação da prótese depende da saúde peri-implantar e integridade de selamento mucoso.

Complicações envolvendo os implantes têm sido relatadas em tecido mole peri-implantar como a mucosite, podendo estender-se para os tecidos duros com consequente perda óssea, que caracteriza a peri-implantite, ou até mesmo a perda do implante<sup>12</sup>.

Entretanto, independente do fato da Implantodontia ocupar um lugar de destaque entre as especialidades odontológicas, é importante discorrer sobre a relação desta com a Periodontia<sup>15,35</sup>. A mucosa peri-implantar é semelhante à periodontal, apresentando-se constituída de epitélio bucal queratinizado, epitélio juncional e uma zona de tecido conjuntivo, sendo formada por fibras colágenas peri-implantares ancoradas na crista óssea marginal e dispostas paralelas à superfície do implante. Contudo, algumas diferenças na composição tecidual, na organização e na inserção entre as mucosas periodontal e peri-implantar tornam, em especial, as condições de sondagem e resistência à infecções diferentes. Dessa forma, a resistência à sondagem da gengiva é superior ao da mucosa peri-implantar, assim como a resistência à infecção é maior no tecido gengival<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Cirurgiões- Dentistas, Especialistas em Implantodontia, Centro Universitário do Maranhão-UNICEUMA.

<sup>2</sup> Professor Adjunto, Departamento de Odontologia II, Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

Dentro desse contexto, o objetivo deste trabalho foi enfatizar a relevância da inter-relação Periodontia e Implantodontia por meio de uma revisão da literatura.

## ASPECTOS BIOLÓGICOS DOS IMPLANTES DENTÁRIOS

A relação entre implante endósseo e osso ocorre por intermédio de mecanismos como a osseointegração, quando o osso está em contato íntimo com o implante de forma previsível e duradoura estabelecendo uma ancoragem do implante; ou integração fibro-óssea, na qual tecidos moles como fibras e/ou células são interpostas entre as duas superfícies<sup>22</sup>.

O termo osseointegração é definido como a direta conexão, estrutural e funcional, entre o tecido ósseo vital e a superfície de um implante capaz de suportar esforços fisiológicos, quando instalados em sua intimidade<sup>21</sup>. Esse conceito de osseointegração proposto por Branemark e o de “anquiose funcional” por Shroeder estabelece que não há tecido conjuntivo ou qualquer tecido não-ósseo na interface entre o implante e o osso. Utilizando microscopia ótica, observa-se que a osseointegração pode não ocorrer em 100% da superfície do implante. Casos bem sucedidos terão de 30% a 95% da superfície do implante em contato direto com o osso<sup>6,29</sup>.

Se não ocorrer osseointegração, ou se ela se perder por algum motivo, forma-se um tecido conjuntivo fibroso ao redor do implante. Neste caso, a osseointegração jamais ocorrerá, pois para tal finalidade fatores importantes devem ser controlados como biocompatibilidade, desenho do implante, condições da superfície do implante, estado do hospedeiro, técnica cirúrgica usada e condições das cargas aplicadas sobre os implantes após sua instalação<sup>2</sup>.

O maior objetivo de um implante dental é obter uma ancoragem óssea estável e permanente que sirva de suporte para as forças da mastigação<sup>28</sup>. Assim, os implantes requerem uma fixação biológica por aposição óssea, com contato direto entre osso e o metal. Essa adesão direta vai promover uma interface biologicamente ativa que possa

proporcionar uma transferência favorável de carga e uma remodelagem óssea aceitável. A formação da interface entre osso e implante de titânio é influenciada por fatores locais e sistêmicos. Para que um implante obtenha sucesso, deve-se levar em conta desde uma avaliação metabólica do paciente até a colocação das cargas funcionais, passando pela análise biomecânica do leito receptor do implante. O clínico deve ter um bom conhecimento da fisiologia óssea, metabolismo orgânico, biomateriais e biomecânica<sup>14</sup>.

No implante osseointegrado, a junção trans-musculo-implante é correspondente à junção cimento-esmalte da dentição natural. A membrana peri-implantar é similar a dos dentes naturais, consistindo de uma gengiva livre peri-implantar, que corresponde à gengiva marginal<sup>10</sup>.

O espaço biológico ao redor de implantes é formado por um sulco peri-implantar, epitélio juncional e uma zona de tecido conjuntivo<sup>36</sup>. O epitélio oral é contínuo com o epitélio sulcular que se fixa à superfície lateral do sulco gengival bem mais apical que o nível da margem gengival. A porção apical do epitélio é fina e se une à superfície do implante por meio de hemidesmossomos<sup>37</sup>. Apesar da relação osso-implante ser íntima, existe uma região supracrestal onde o tecido conjuntivo gengival ou a mucosa alveolar entra em contato com uma orientação paralela à superfície do implante<sup>25</sup>.

A união entre a mucosa e um implante de titânio inclui um epitélio juncional longo com aproximadamente 2 mm e uma zona de tecido conjuntivo maior ou igual a 1 mm. Teoriza-se que essa união atende ao propósito de proteger a zona de integração de fatores liberados pela placa e pela cavidade bucal<sup>24,27</sup>.

Por meio de exame da resistência à sondagem pelo tecido gengival e pela mucosa peri-implantar clinicamente saudáveis, a sonda penetra o epitélio juncional, bem como a porção do tecido conjuntivo e para perto da crista óssea<sup>18</sup>. Isso ocorre porque a orientação das fibras colágenas é paralela e pela ausência dessas fibras do tecido conjuntivo aderidas diretamente ao implante, fornecendo uma menor resistência à penetração da sonda<sup>37</sup>. Já em relação à mucosa ceratinizada, uma quantidade mínima é

aquela capaz de provocar a homeostasia marginal e proporcionar conforto ao paciente com dissipação de forças da mastigação. Deve ser ressaltado que os implantes não apresentam ligamento periodontal, fibras de *Sharpey*, nem cemento radicular que indica a incapacidade dessas estruturas de se desenvolverem sobre os implantes<sup>18</sup>.

## CONSIDERAÇÕES PERIODONTAIS PARA OS IMPLANTES OSSEOINTEGRADOS

Há duas correntes dentro da Odontologia, uma radical e outra mais conservadora. A filosofia mais radical é representada pela exodontia de dentes com periodontite avançada e prognóstico ruim e sua substituição por implantes de titânio. Essa corrente se baseia no fato de que a remoção precoce dos dentes preservaria o processo alveolar remanescente para que pudessem ser colocados os implantes. Caso os dentes com periodontite severa fossem mantidos no arco, com a progressão da doença e a esfoliação dental natural o processo ficaria comprometido, o que impossibilitaria a colocação de implantes ou a instalação de fixações de pequeno comprimento<sup>15</sup>.

A corrente conservadora nega os avanços da Implantodontia e preconiza que o melhor é a manutenção do dente por meio de raspagem, controle de placa, cirurgias para redução de bolsas e contenções fixas. Assim, haveria a manutenção da inserção dental. Entretanto, deve ser enfatizado que o equilíbrio está no meio das duas proposições, em que deve haver o bom senso no planejamento do tratamento e previsão do prognóstico<sup>16,35</sup>.

Portanto, antes da colocação de um implante, há necessidade de um exame completo do sistema estomatognático que inclui tecidos moles, osso, dentes remanescentes e um exame extra-bucal. O exame periodontal completo deve ser realizado, já que é fundamental que a infecção periodontal seja eliminada antes da colocação dos implantes<sup>16</sup>.

A decisão de extrair dentes e colocar implantes ou manter dentes periodontalmente comprometidos é bastante complexa<sup>19</sup>. A Periodontia necessita da Implantodontia para que em situações onde a primeira não consiga recuperar o dente afetado, a reposição por implante possa ser realizada de ma-

neira previsível. Por outro lado, o implantodontista necessita do periodontista para situações onde haja possibilidade de infecção cruzada para melhorar a conformação, o aspecto e a estética do tecido peri-implantar, assim como o controle e manutenção dos implantes colocados<sup>35</sup>.

Com o propósito de atingir uma melhor previsibilidade no tratamento com implantes osseointegrados, foram propostos os seguintes parâmetros para a classificação de sucesso: imobilidade do implante individualmente, não conectado à prótese, quando examinado clinicamente; a radiografia não deve demonstrar evidência de radiolucidez peri-implantar; presença de perda óssea vertical inferior a 0,2 mm anualmente, após o primeiro ano de utilização funcional dos implantes; ausência de sinais e sintomas irreversíveis e/ou persistentes como dor, infecção, neuropatias, parestesia ou violação do canal mandibular; percentagem mínima de êxito de 85% dos casos analisados após 5 anos de observação e 80% ao final de 10 anos de acompanhamento<sup>30</sup>.

Um dos fatores relacionados às falhas em Implantodontia é a própria anatomia peri-implantar. O tecido formado ao redor do implante dentário possui um selamento biológico relativamente ineficaz. Como nenhum cimento ou inserção de fibras é encontrado na superfície do titânio, um selamento mucoso fornece a principal barreira contra a disseminação dos produtos bacterianos para os tecidos profundos peri-implantares. Esse selamento é proporcionado pela presença de epitélio juncional, epitélio sulcular e tecido conjuntivo, que possui uma fraca aderência à estrutura do titânio, feita por hemidesmossomos. Portanto, uma destruição da integridade da superfície perimucosa do titânio leva à extensão da bolsa patológica diretamente ao tecido ósseo<sup>31</sup>.

A formação do biofilme bacteriano durante o período pós-operatório à colocação do implante pode resultar em inserção epitelial comprometida às superfícies do implante<sup>19</sup>. Inicialmente, em resposta à presença de biofilme na superfície do implante, ocorre a mucosite peri-implantar que é reversível<sup>26</sup>, caracterizada por tumefação da mucosa, sangramento à sondagem, exsudato ou microabscessos e ausência radiográfica de reabsorção óssea<sup>32</sup>.



Com o agravamento desse processo e a evolução para uma lesão inflamatória de tecido mole, acompanhada de uma perda óssea peri-implantar, pode ocorrer uma patologia denominada peri-implantite<sup>20</sup>. É definida como um processo inflamatório que afeta os tecidos ao redor do implante osseointegrado em função, resultando em perda de osso de suporte<sup>7</sup>. Outras características clínicas podem ser observadas, tais como: sangramento à sondagem, exsudato, profundidade de sondagem aumentada e edema<sup>33</sup>.

A peri-implantite é considerada maior causa de falhas entre os implantes<sup>9</sup>. Há vários fatores associados com o desenvolvimento dessa doença como: técnica cirúrgica traumática, fenótipo periodontal com pouca gengiva ceratinizada, posicionamento inadequado e número de implantes, quantidade e qualidade óssea insuficiente, exposição precoce da superfície do implante<sup>5</sup>, contaminação da superfície do implante, torque excessivo e doença periodontal pré-existente<sup>11</sup>. Ainda, acrescenta-se que o fumo pode influenciar no desenvolvimento de peri-implantites atuando como um co-fator destrutivo local<sup>30</sup>.

Pesquisas ainda são necessárias para identificar protocolos adequados para tratamento das mucosites e peri-implantites. Enquanto o tratamento da mucosite parece ser mais simples por meio de raspagem, remoção de cálculo, orientação de higiene bucal e irrigação com clorexidina<sup>32</sup>, a peri-implantite pode incluir debridamento, uso de antissépticos e antibióticos locais ou sistêmicos, acesso cirúrgico com ou sem terapia regenerativa, assim como terapia de suporte<sup>34</sup>. Pode ser acrescentado que a laserterapia tem sido utilizada para a doença peri-implantar como a terapia fotodinâmica (PDT) que, por meio de laser de baixa intensidade leva à morte bacteriana pelo uso de agentes fotossensibilizantes (corantes)<sup>12</sup>.

## DISCUSSÃO

A relação entre implante e osso ocorre por intermédio de mecanismos como a osseointegração, quando o osso está em contato mínimo com o implante; ou integração fibro-óssea, na qual tecidos moles como fibras e/ou células são interpostas entre as duas superfícies. A osseointegração constitui

o contato direto de osso e implante em nível de microscopia ótica com percentual de 30% e 95% dos casos bem sucedidos<sup>10</sup>.

Há necessidade de vários fatores importantes para que haja osseointegração como biocompatibilidade, desenho do implante, condições da superfície do implante, estado do hospedeiro, técnica cirúrgica usada e condições das cargas aplicadas sobre os implantes após a instalação<sup>2</sup>.

Com o surgimento do implante, os conceitos do tratamento periodontal foram repensados e que o periodontista é, em princípio, um dos profissionais mais capacitados para indicar e colocar implantes, sendo isso indiscutível<sup>35</sup>. Dentro desse contexto, a colocação de implante seria indicada para os casos de dentes com periodontite severa, os quais seriam mantidos na boca por constituírem pilares de próteses ou por terem valores estratégicos<sup>16</sup>.

Deve ser salientado que dentes com sucessivos retratamentos de uma mesma bolsa infra-óssea apresentam, a cada intervalo, surtos inflamatórios e contínua perda de inserção e que o remanescente ósseo ao atingir o ápice radicular o prognóstico é ruim, podendo o dente ser indicado à extração<sup>35</sup>. Entretanto, um caso de periodontite pode ter um prognóstico ruim quando tratado por um clínico geral e o implante seria uma excelente alternativa ao paciente e este mesmo quadro poderá ter um prognóstico excelente, quando tratado e controlado por um periodontista experiente<sup>16</sup>.

Contudo, como ocorre com os dentes naturais, caso não haja uma boa higienização por parte do paciente, estes implantes podem acumular resto de alimentos, o que torna a área propícia para a instalação de micro-organismos que promovem infecção. E caso essa infecção não seja debelada a tempo, levará ao insucesso destes implantes<sup>28</sup>.

Em resposta à presença de biofilme bacteriano na superfície do implante, ocorre a mucosite peri-implantar que é reversível<sup>26</sup>. E com o agravamento desse processo e a evolução para uma lesão inflamatória de tecido mole, acompanhada de uma perda óssea peri-implantar, pode ocasionar a peri-implantite<sup>20</sup>. Porém, pesquisas ainda são necessárias para identificar protocolos adequados para tratamento das mucosites e peri-implantites<sup>32</sup>.

O alto índice de sucesso por meio do uso de implantes dentários endósseos tem sido observado, o que tornou esse procedimento altamente previsível em pacientes parcialmente ou totalmente desdentados. Todavia, a manutenção da osseointegração a longo prazo com a instalação da prótese depende da saúde peri-implantar e integridade de selamento mucoso<sup>12</sup>.

A terapia de suporte pode ser considerada uma das fases mais importantes para a manutenção dos resultados conseguidos com o tratamento periodontal e peri-implantar. Em Implantodontia, esta fase está relacionada à manutenção da saúde de todos os implantes com função protética, independente da presença de doença prévia<sup>13</sup>. Todavia, é sugerido que a doença peri-implantar e as falhas de implante apresentam maior incidência em pacientes com histórico de periodontite<sup>3</sup>.

Assim, torna-se imprescindível o tratamento periodontal prévio e a manutenção periódica para o sucesso do tratamento com implantes osseointegrados<sup>1</sup>. A inter-relação entre Implantodontia e Periodontia torna-se estreita, levando em consideração suas técnicas, fatores de risco, indicações e previsibilidade de sucesso.

## CONCLUSÃO

Diante do exposto, pode-se concluir que:

- O implante é uma ferramenta valiosa, entretanto deve-se ter cautela ao tentar sanar casos avançados de doença periodontal por meio desse procedimento.

- Torna-se difícil decidir em tratar um dente comprometido periodontalmente ou removê-lo e substituí-lo por um implante, antes que a perda óssea demasiada causada pela doença periodontal impeça de instalar o implante;

- Deve-se usar o bom senso para a análise dos prognósticos dos casos clínicos, a fim de determinar o melhor plano de tratamento ao paciente;

## REFERÊNCIAS

1. Abreu MH, Rösing CK. Implantes osseointegrados para reposição de dentes perdidos em pacientes periodontais – revisão sistemática. Rev Periodontia 2007; 17:37-45.

2. Albrektsson T. Direct bone anchorage of dental implants. J Prost Dent 1983; 50(2):255-261.
3. Amaral TCL, Araújo MM, Zenóbio EG, Cosso MG, Menezes Jr. DC. Histórico de doença periodontal como fator de risco a doença peri-implantar. Rev Implant news 2010; 7(5):703-709.
4. Ataoglu H, Alptekini NO, Haliloglu S, Gursel M, Ataoglu T, Serpek B, et al. Interleukin-1 $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid: correlation with clinical parameters and effect of smoking. Clin Oral Implants 2002; 13(5):470-476.
5. Barboza EP, Caúla AL. Diagnosis, clinical classification, and proposed treatment of spontaneous early exposure of submerged implants. Implant Dent 2002;11:331-337.
6. Behneke A, Behneke N, d'Hoedt B. A 5-year longitudinal study of the clinical effectiveness of ITI solid-screw implants in the treatment of mandibular edentulism. Int J Oral Maxillofac Implants 2002; 17(6):799-810.
7. Berglundh T, Zitzmann NU. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? J Clin Periodontol 2011; 38 (Suppl. 11): 188-202.
8. Bocardi K, Rodrigues A, Miranda JÁ, Pagioro PF, Esteves SRR. Implantes osseointegrados. Rev Ciên Odontol 2000; 3(3):73-82.
9. Carlson-Mann LD, Ibbot CG. The maintenance of osseointegrated implants. J Can Dent 1991; 57(8):649-653.
10. Carranza FA, Newman MG. Periodontia clínica. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
11. Carvalho W, Casado PL, Caúla AL, Barboza EP. Implants for single first molar replacement: important treatment concerns. Implant Dent 2004;13(4):328-335.

12. Casado PL, Guerra RR, Fonseca MA, Costa LC, Granjeiro JM, Barboza EP. Tratamento das doenças peri-implantares: experiências passadas e perspectivas futuras – uma revisão de literatura. Braz J Periodontol 2011;11(2):25-35.
13. Chiarelli FM, Feres M, Duarte PM, Dias ECLCM, Spagnol CA. Terapia de suporte peri-implantar. Rev Perionews 2009; 3 (4):283-289.
14. Donley TG, Gillette WB. Titanium endosseous implant – soft tissue interface: a literature review. J Periodontol 1991;62:153-160.
15. Dotto CA. Periodontia *versus* implantodontia. In: Oppermann RV; Rosing CK. Periodontia: ciência e clínica. São Paulo: Artes Médicas, 2001. Cap 8, seção 8.2, p. 369-384.
16. Feres Filho EJ, Colombo APV, Pinheiro MLB. Periodontia ou implantodontia. In: Oppermann RV, Rosing CK. Periodontia: ciência e clínica. São Paulo: Artes Médicas, 2001. Cap.8, seção 8.3, p. 385-397.
17. Francischone CE, Filho HN, Matos DAD. Osseointegração e tratamento multidisciplinar. São Paulo: Quintessence Editora Ltda. 2006. Cap. 4, p.55-66.
18. Gerber JA, Tan WC, Balmer TE, Salvi GE, Lang NP. Bleeding on probing and pocket probing depth in relation to probing pressure and mucosal health around oral implants. Clin Oral Impl Res 2009;10:75-78.
19. Iacono VJ. Dental implants in periodontal therapy. J Periodontol. 2000; 71(12):1934-1942.
20. Jovanovic SA. Diagnóstico e tratamento peri-implantar. In: Carranza FA, Newman MG. Periodontia clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. Cap. 65, p. 757-68.
21. Kinni ME, Hokama SN, Caputo AA. Force transfer by osseointegration implant devices. Int J Oral Maxillo Impl 1987; 2(1):11-14.
22. Krauser JT. Hidroxyapatite-coated dental implants. Biologic rationale and surgical technique. Dent Clin North Am 1989; 33(4):879-891.
23. Lang NP, Berglundh T. Periimplant diseases: where are we now? – Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. J Clin Periodontol 2011; 38 (Suppl. 11):178-181.
24. Lindhe J, Berglundh TA. Mucosa do perimplante. In: Lindhe J. Tratado de periodontia clínica e implantologia oral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. Cap. 65, p. 757-68.
25. Listgarten MA. Periodontal tissues and their counterparts around endosseous implants. Clin Oral Impl Res 1991; 2:1-19.
26. López-Cerero L. Infecciones relacionadas com los implantes dentários. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008; 26(9):589-592.
27. Louise F, Borghetti A. Cirurgia plástica peri-implantar. In: Borghetti A, Monnet-Corti V. Cirurgia plástica periodontal. Porto Alegre: Artmed Editora, 2002. Cap. 22, p. 418-35.
28. Meffert RM, Lauger B, Fritz ME. Dental implants: a review. J Periodontol 1992; 63(1):859-870.
29. Mengel R, Schröder T, Flores-de-Jacoby L. Osseointegrated implants in patients treated for generalized chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis: 3- and 5-year results of a prospective long-term study. J Periodontol 2001; 72 (8): 977-989.
30. Nociti Jr. FH, Sallum EA, Stefani CM, Machado MAN, Sallum AW. Influência do consumo de cigarros sobre as taxas de sucessos de implantes ósseos integrados. Rev Periodontia 1998; 7(3):175-178.

31. Pelegrini AA, Costa CES, Sandyk WR. Enxerto de tecido conjuntivo uma alternativa para alcançar a estética peri-implantar. Rev Implantnews 2006;3(3):249-254.
32. Renvert S, Roos-Jansaker AM, Claffley N. Non-surgical treatment peri-implant mucositis and peri-implantitis: a literature review. J Clin Periodontol 2008; 35(8):305-315.
33. Romeo E, Ghisolfi M, Murgolo N. Therapy of Peri-implantitis with resective surgery. A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part I: clinical outcome. Clin Oral Implants Res 2005;16 (1):9-18.
34. Salvi EG, Persson GR, Heitz LJ. Adjunctive local antibiotic therapy in the treatment of peri-implantitis II: clinical and radiographic outcomes. Clin Oral Impl Res 2007; 18:281-285.
35. Sendyk WR, Sendyk CL. Periodontia e Implantodontia. In: Oppermann RV, Rösing CK. Periodontia: ciência e clínica. São Paulo: Artes Médicas, 2001. Cap. 8, seção 8.1, p. 362-368.
36. Siar CH, Toh CG, Romanos G, Swaminathan D, ONG AH, Yaacob H, et al. Peri-implant soft tissue integration of immediately loaded implants in the posterior macaque mandible: a histomorphometric study. J Periodontol 2003;74:571-578.
37. Sukekava F, Silva CO. Espaço biológico peri-implantar. In: Sallum AW, Cicareli AJ, Querido MRM, Bastos Neto FVR. Periodontologia e implantodontia: soluções estéticas e recursos clínicos. Nova Odessa: Napoleão Editora, 2010. Cap15, p. 261-271.

**\*Autor de correspondência:**

Prof.<sup>a</sup> Dra. Adriana de Fátima Vasconcelos Pereira

**E-mail:** adriana.ufma@hotmail.com



## FUNÇÃO SEXUAL FEMININA, SINTOMAS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM MULHERES APÓS CIRÚRGIA BARIÁTRICA

BARROQUEIRO, Rodrigo de Souza Barcelos<sup>1\*</sup>  
ARAÚJO, Francisca Luzia S. Macieira<sup>2</sup>  
BARROQUEIRO, Elizabeth de Sousa Barcelos<sup>3</sup>  
ARAÚJO, Gutemberg Fernandes<sup>4</sup>  
GARCIA, João Batista Santos<sup>5</sup>

**Resumo:** A obesidade gera repercussões clínicas e alterações psicológicas como: ansiedade, depressão, alterações sexuais, baixa auto-estima e impacto negativo sobre a auto-imagem. Este trabalho avaliou sexualidade, ansiedade e depressão em mulheres após cirurgia bariátrica. Participaram do estudo 31 mulheres obesas grau III, com 6 a 12 meses de pós-operatório, acompanhadas no HU-UFMA de janeiro a julho de 2008. Foram usados os seguintes instrumentos: Inventário de Função Sexual Feminina (FSFI) e Inventários de Beck na avaliação de ansiedade e depressão. Após a cirurgia os resultados mostraram média das pacientes de 40,4 e redução no IMC de 62,7%. Também ocorreu correlação positiva entre os domínios sexuais (desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e desconforto/dor), indicando satisfação sexual das mulheres. Esses dados indicam que nas pacientes acompanhadas pelo SCB do HU-UFMA ocorreu melhora de aspectos relativos à ansiedade, depressão e sexualidade após a cirurgia bariátrica.

**Descritores:** Sexualidade; Ansiedade; Depressão; Obesidade; Cirurgia Bariátrica.

**Abstract:** *Sexuality, anxiety and depression in women after bariatric surgery.* Obesity has important effect on psychological status including sexual alterations, increased anxiety and depression, low self-esteem with negative impact on self-image. This work evaluated sexuality, anxiety and depression in women after bariatric surgery. In this study participated 31 obese class III women, with 6 the 12 months after operation, followed in the HU-UFMA from January to July of 2008. It was used as instruments for evaluation the Female Sexual Function Index (FSFI) and Beck Inventories for anxiety and depression. The results after the surgery showed that the average age were 40.4 years and BMI reduced 62.7%. There was a positive correlation among sexual domains (desire, excitement, lubrication, orgasm, satisfaction, and discomfort/pain), indicating sexual women satisfaction. These data suggest that in patients followed after the operation by the SCB of the HU-UFMA there was a positive psychological impact.

**Descriptors:** Sexuality; Anxiety; Depression; Obesity; Bariatric Surgery.

### INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição complexa relatada como uma epidemia crônica da pós-modernidade, que atinge todas as idades e classes sociais, cuja prevalência tem aumentado rapidamente nas últimas décadas. Está relacionada à redução da expectativa de vida, alta taxa de morbidade e mortalidade, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento<sup>37</sup>.

A Organização Mundial de Saúde<sup>36</sup> afirma que um terço da população adulta mundial está acima do peso e um décimo é obesa. O número de obesos entre 1995 e 2000 passou de 200 para 300 milhões, correspondendo a quase 15% da população mundial. Só no Brasil, a prevalência de obesidade é de 8,9% em homens e de 13,1% em mulheres<sup>4</sup>.

O homem é dinâmico. Modifica-se pela influência de estados emocionais, conflitos psíquicos, contato com o mundo e com os outros, ou ainda, por conta de processos cognitivos como crenças, valores e atitudes. No contato com os outros, as pessoas se percebem a partir do olhar do outro, que combinado às experiências pessoais, vão construir a imagem corporal<sup>26</sup>.

O obeso é mais inclinado a distorcer seu tamanho corporal, apresenta-se mais insatisfeito e preocupado com sua aparência pessoal<sup>7</sup>. Sofre discriminação em inúmeros aspectos da vida cotidiana como: trabalho, meio social, relações românticas, o que provoca um efeito adverso sobre sua saúde mental, tendo como consequência baixa autoestima, rejeição e impotência<sup>22,38</sup>.

<sup>1</sup> Psicólogo do HUUFMA, Mestre em Ciências da Saúde.

<sup>2</sup> Médica, Mestre em Ciências da Saúde, Prof<sup>a</sup>. do Departamento de Medicina I.

<sup>3</sup> Médica, Doutora em Biotecnologia, Prof<sup>a</sup> do Departamento de Ciências Fisiológicas.

<sup>4</sup> Médico, Doutor em Cirurgia, Prof. do Departamento Medicina II.

<sup>5</sup> Médico, Doutor em Medicina na Área de Dor, Prof. do Departamento de Medicina II.

Pessoas obesas apresentam limitações quanto à higiene, à realização de exercícios físicos e ao desempenho sexual, gerando preocupação com a aparência física, insatisfação, ansiedade e depressão com comprometimento da autoimagem, que fica distorcida, tornando-as suscetíveis ao suicídio, pois têm dificuldade em lidar com o próprio corpo e reconhecer as próprias dimensões<sup>9</sup>.

Como a sexualidade está ligada à própria percepção da imagem corporal, a inadequação dos padrões de peso e medidas provoca também frequente queda na autoestima do obeso, tornando-o mais vulnerável a exclusão social e transtornos mentais<sup>6</sup>.

Pouca atenção tem sido prestada aos problemas sexuais femininos relacionados à obesidade, pois segundo estudos de Kinzl<sup>17</sup> et al (2007) e Serpa<sup>30</sup> (2008), as mulheres apresentam uma variedade de problemas: hormonais, psicológicos, físicos e/ou genéticos que alteram a sexualidade e concorrem para o prejuízo de sua função sexual.

Várias pesquisas têm demonstrado níveis significativos de sintomas psiquiátricos em mulheres obesas, como: disfunção sexual<sup>16</sup>, depressão, ansiedade e fobia<sup>28</sup>, compulsão<sup>13</sup> e transtorno obsessivo compulsivo<sup>28</sup>. O obeso sofre além da dor física, a dor pela imagem do corpo, fazendo com que a pessoa apresente um forte desejo de mudanças<sup>26</sup>.

Em geral, o tratamento adequado para a correção da obesidade é o que promove uma redução de peso condizente com uma vida saudável e sua manutenção em longo prazo. Assim, protocolos de tratamento que utilizam terapêuticas medicamentosas, reeducação alimentar, aumento de atividades físicas, sem modificação do estilo de vida, têm apresentado resultados limitados, sendo comum ocorrer o “efeito sanfona”, onde o indivíduo retorna e até mesmo supera o peso inicial, acabando por se tornar ainda mais obeso, ou simplesmente abandona o tratamento por conta da demora em obter os resultados desejados<sup>7</sup>.

Atualmente, a obesidade grau III (obesidade mórbida) tem como primeira opção o tratamento cirúrgico, de forma que, a cirurgia bariátrica se configura como o procedimento mais efetivo no tratamento desse tipo de obesidade, pois pode proporcionar perda de peso em longo prazo e aumento

da qualidade de vida do indivíduo. Os pacientes são acompanhados no período pré e pós-operatório por uma equipe multidisciplinar constituída, entre outros, pelo cirurgião, cardiologista, nutricionista e psicólogo, que fazem um controle rigoroso, fundamental para o sucesso do tratamento<sup>3</sup>.

Segundo estudos de Camps<sup>6</sup> et al (1996) após a cirurgia e perda ponderal, ocorre melhora na imagem corporal com impacto positivo na função sexual e sexualidade dos pacientes, o que também é relatado por Kinzl<sup>16</sup> et al (2001) especificamente em mulheres.

Burgmer<sup>5</sup> et al (2007) pesquisando as mudanças ocorridas na vida emocional, psicológica e social de pacientes, nos dois primeiros anos pós-cirurgia bariátrica, observaram que as condições psicológicas desses pacientes melhoraram satisfatoriamente, e que o aumento da qualidade de vida parecia estar fortemente relacionado à extensa perda ponderal, redução dos distúrbios alimentares e demais transtornos mentais.

Considerando que o maior percentual de pacientes submetidas à cirurgia bariátrica são mulheres obesas, em geral susceptíveis às alterações psicológicas e da função sexual, além de mais preocupadas com a imagem corporal, o objetivo deste trabalho foi avaliar a sexualidade, ansiedade e depressão em mulheres submetidas à cirurgia bariátrica.

## MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi do tipo descritivo, transversal, no qual foram analisadas 33 mulheres submetidas à *bypass* gástrico com derivação intestinal em Y Roux (cirurgia bariátrica) que estavam com 6 a 12 meses após a cirurgia, cadastradas no Serviço de Cirurgia Bariátrica do HU-UFMA, com mais de 18 e menos de 60 anos, acompanhadas pela equipe multidisciplinar no período de janeiro a julho de 2008. Destas, apenas 31 aceitaram participar do estudo. As demais não se sentiram à vontade em responder o questionário de sexualidade.

Não foram incluídas as pacientes com diagnóstico de depressão no pré-operatório e que já se encontravam em tratamento psicológico ou psiquiátrico. As pacientes foram convidadas a participar do estudo por abordagem simples e após expli-

cações abrangentes e esclarecedoras sobre a pesquisa, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Os dados demográficos e sócio-econômicos foram registrados em questionário de dados pessoais e em seguida foram aplicados os testes utilizados como instrumentos para calcular a qualidade de vida sexual das pacientes e para identificar a intensidade de sintomas de ansiedade e depressão.

O Inventário de Função Sexual Feminina (FSFI)<sup>27</sup>, traduzido e validado para utilização em português<sup>14</sup>, utiliza 19 questões de múltipla escolha para avaliar seis domínios da função feminina: desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e desconforto/dor, sendo que, para este último sintoma, o parâmetro de referencia foi ausência/redução do mesmo.

O Inventário de Ansiedade de Beck<sup>8</sup> consiste em uma escala de auto-relato, constituída por 21 sinais ou sintomas de ansiedade a serem avaliados pelas pacientes. O Inventário de Depressão de Beck<sup>8</sup> contém 21 grupos de afirmações relacionadas à presença de sintomas de depressão. Ambos os questionários foram analisados segundo escore de Beck específico para cada inventário.

O projeto foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Presidente Dutra, registro nº 341/07, Processo nº 33104 – 1677/07.

**Tabela 1** - Correlação entre: IMC final, idade, ansiedade, depressão e função sexual em mulheres após cirurgia bariátrica acompanhadas no HU-UFMA de janeiro a julho de 2008.

	IMCF	Idade	Ansiedade	Depressão	Desejo	Excitação	Lubrificação	Orgasmo	Satisfação	Dor
<b>IMCF</b>	1.0000									
<b>Idade</b>	0.0892	1.0000								
<b>Ansiedade</b>	0.1501	0.1764	1.0000							
<b>Depressão</b>	0.3228	0.0837	0.8316**	1.0000						
<b>Desejo</b>	0.2016	-0.3431	-0.4519	-0.4544*	1.0000					
<b>Excitação</b>	0.0887	-0.1117	-0.4219	-0.3247	0.4844**	1.0000				
<b>Lubrificação</b>	0.1743	-0.2469	-0.4280	-0.2564	0.3602*	0.7606**	1.0000			
<b>Orgasmo</b>	0.0399	-0.1732	-0.3706*	-0.2840	0.3239	0.8093**	0.8647**	1.0000		
<b>Satisfação</b>	0.1322	-0.2536	-0.5184**	-0.3660*	0.3536	0.7864**	0.8287**	0.8011**	1.0000	
<b>Dor</b>	-0.079	-0.3473	-0.5746**	-0.3897*	0.3897*	0.2999	0.5085**	0.4189*	0.5013**	1.0000

Correlação de Pearson: \* p < 0,05 \*\* p < 0,01.

## Análise estatística

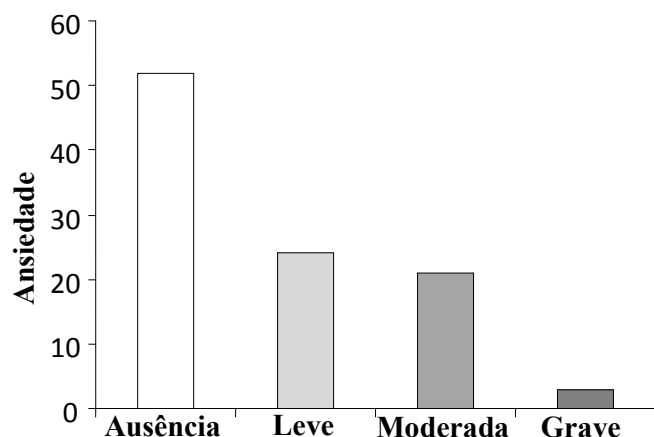
Após revisão dos questionários para verificação de inconsistências foi feito processamento e análise estatística dos dados com o auxílio do programa estatístico Stata 9.0 (*Data Analysis and Statistical Software*). Foi realizada estatística descritiva, com média, desvio-padrão e frequência e para constatação da correlação linear estatística (valor de r) entre idade, IMC final, domínios de função sexual, depressão, ansiedade foi utilizada a correlação de Pearson. O valor de significância adotado foi 0,05.

## RESULTADOS

As 31 mulheres avaliadas tinham idade entre 25 e 58 anos, com média de 40,4 anos. Todas eram obesas grau III, com IMC médio no pré-cirúrgico de 46,4. Após o procedimento, no período entre 6 e 12 meses, essa média passou para 29,2, tendo ocorrido uma redução de 62,7%. Não foram observadas correlações entre idade e IMC ( $p < 0,639$ ), assim como, entre esses domínios em relação à sexualidade e os sintomas de ansiedade e depressão (Tabela 1).

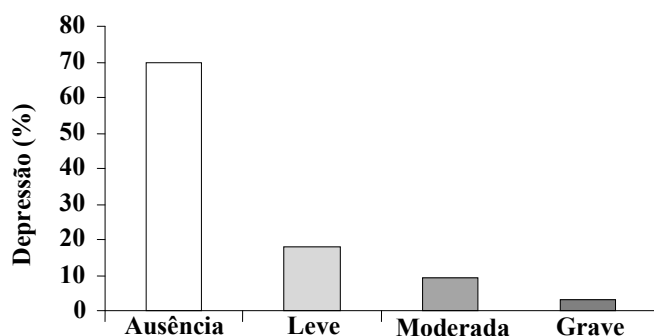
Correlações lineares positivas e estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) foram detectadas entre todos os domínios da função sexual (desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação, desconforto/dor) o que indica aumento de todos esses domínios. A correlação positiva, estatisticamente mais significativa foi entre lubrificação e orgasmo (Tabela 1).

Na avaliação de ansiedade, um maior número de pacientes não apresentou esse sintoma após o procedimento cirúrgico, entretanto, quando presente, a ansiedade foi predominantemente leve e moderada. Um pequeno número de pacientes teve ansiedade grave (Figura 1).



**Figura 1** - Sintomas de ansiedade em mulheres após cirurgia bariátrica acompanhadas no HU-UFMA de janeiro a julho de 2008 (Inventário Beck de Ansiedade).

Em relação à depressão 70% das pacientes não apresentaram esse sintoma. Entretanto, quando presente, a ocorrência variou de leve para moderada e grave sucessivamente (Figura 2).



**Figura 2** - Sintomas de depressão em mulheres após cirurgia bariátrica acompanhadas no HU-UFMA de janeiro a julho de 2008 (Inventário Beck de Depressão).

Ocorreu correlação positiva, entre ansiedade e depressão, uma vez que, ambas aumentaram na mesma proporção (Tabela 1).

A correlação entre ansiedade e domínios da função sexual (orgasmo, satisfação e desconforto/dor) foi negativa, mostrando que à medida que houve redução da ansiedade, ocorreu também aumento de orgasmos e de satisfação sexual, bem como ausência de desconforto/dor (Tabela 1).

Do mesmo modo, foi negativa a correlação entre depressão e os domínios da função sexual (desejo, satisfação e dor), visto que a redução da depressão foi seguida de aumento significativo de desejo, satisfação e ausência de desconforto/dor (Tabela 1).

## DISCUSSÃO

O presente estudo investigou a sexualidade, ansiedade e depressão em mulheres submetidas à *bypass* gástrico com derivação intestinal em Y de Roux de pacientes submetidas à cirurgia bariátrica no HU-UFMA. Foi possível observar que a faixa etária mostrou grande variabilidade sendo a idade média de 40,4 anos. Esses resultados se assemelham aos de outros estudos<sup>10</sup>, que sugerem que não há idade ideal para realização da cirurgia bariátrica, já que essa pode ser realizada, desde a adolescência<sup>20</sup> até grupos com idade mais avançadas (acima de 60 anos), tendo em vista que, na grande maioria das vezes, a finalidade é reduzir as co-morbidades<sup>29</sup>. Entretanto, estudos realizados por Van Hout<sup>34</sup> et al (2005) indicam que o sucesso da cirurgia bariátrica é maior em mulheres jovens, com estado mental satisfatório e auto-estima elevada, que são autocríticas, bem resolvidas no casamento e com *status* sócio-econômico elevado, cujas expectativas sejam realistas e tenham uma compreensão adequada quanto à necessidade de mudanças comportamentais e alimentares em prol da redução de peso e da mudança na imagem corporal.

Embora todas as pacientes que participaram do estudo fossem classificadas como obesas grau III, os resultados pós-operatórios mostraram que em 6 à 12 meses após o procedimento cirúrgico, o IMC médio das mulheres variou de 46,4 antes da cirurgia para 29,2 após a cirurgia compatível com obesidade grau I, mostrando uma redução bastante significativa da massa corporal e a efetividade desse procedimento no tratamento de obesidade mórbida. Esses resultados também são relatados por diversos outros autores<sup>15,17,23</sup>, sendo que Mathus-Vliegen e De Wit<sup>23</sup> (2007) detectaram perdas acima de 40% de massa corporal após 1, 2,5 e 5 anos da cirurgia.



Poucos estudos abordam a função sexual da obesa em sua amplitude, incluindo todos os domínios sexuais, visto que, a maioria dos trabalhos investigaram apenas os impedimentos sexuais relacionados à obesidade como parte da avaliação sobre qualidade de vida<sup>16,36</sup>.

Muitos autores relatam alta frequência de dificuldades sexuais e perda do desejo sexual como consequência de obesidade, mas ainda são raros os estudos que investigam os impactos da perda ponderal sobre a qualidade de vida sexual em pacientes submetidas à cirurgia bariátrica<sup>17,18</sup>.

A avaliação dos resultados relativos a sexualidade em mulheres submetidas a cirurgia bariátrica, mostraram que os domínios da função sexual: desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação apresentaram correlações positivas entre si. Vale lembrar que o parâmetro de referência para o domínio desconforto/dor é a redução/ausência desse sintoma. Assim, ocorreu aumento de desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e ausência de desconforto/dor.

Correlação positiva significativa ocorreu entre as variáveis orgasmo e lubrificação, que aumentaram proporcionalmente. Assim, é possível inferir que após a cirurgia bariátrica e consequente perda ponderal, há melhora quanto ao interesse e ao estado de satisfação sexual das pacientes. Resultados semelhantes foram anteriormente descritos por Assimakopoulos<sup>2</sup> et al (2006) ao utilizarem os mesmos parâmetros para aferição da função sexual que utilizamos neste trabalho.

Outros estudos<sup>6,16</sup> relataram que a melhora da imagem corporal e da auto-estima no período pós-cirúrgico são os principais fatores responsáveis pela bom desempenho das funções sexuais em mulheres. Já os estudos de Schuetz<sup>31</sup> et al (2004) mostram que a cirurgia bariátrica foi importante na qualidade da função sexual de ambos os sexos.

Avaliações das características psicológicas de candidatas a cirurgia bariátrica descrevem estas pacientes com alto nível de estresse, ansiedade, depressão, baixa auto-estima e alteração da qualidade de vida, que aumentam com o maior grau de obesidade<sup>1,39</sup>.

Os resultados encontrados no período pós-cirúrgico nesse estudo mostraram um maior número de pacientes com ausência de indicadores de ansiedade e/ou depressão, sugerindo que pode ter

ocorrido uma redução desses sintomas. Na verdade, alguns autores<sup>5,21,33</sup> já relataram que há impacto psicológico positivo na saúde mental dos pacientes que perdem peso após a cirurgia bariátrica. Nesse caso ocorreu também redução dos sintomas de ansiedade e depressão, melhora do interesse sexual, da auto-estima, da qualidade de vida e redução das co-morbidades que acompanham a obesidade.

Segundo Madan<sup>21</sup> et al (2008), enquanto 40,5% de seus pacientes apresentavam sintomas clínicos depressivos relevantes no pré-operatório da cirurgia bariátrica, no pós-operatório esses valores foram de 17,7% e 16,4% respectivamente, considerando o primeiro e o segundo ano após a mesma.

Dentre as pacientes que ainda apresentaram ansiedade e depressão neste estudo a maior ocorrência foi nas faixas entre leve e moderada indicando que a cirurgia bariátrica está associada à redução ou desaparecimento dos sintomas depressivos nos pacientes.

Houve uma maior predominância de pacientes com ansiedade do que com depressão. Já a correlação entre essas duas variáveis mostrou uma relação positiva o que mostra que a existência de depressão está diretamente relacionada ao estado de ansiedade e vice-versa. Esses resultados contribuem para ressaltar a importância do acompanhamento psicológico no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica<sup>32</sup>, pois segundo Van Hout<sup>34</sup> et al (2005) o sucesso da cirurgia depende de vários fatores, principalmente de fatores psicológicos.

A melhora do aspecto corporal após a cirurgia bariátrica melhora tanto a qualidade de vida como a auto-imagem corporal, a auto-estima e o interesse sexual das pacientes. Mas esses resultados também mostram um lado controverso, marcado pela insatisfação, especialmente em mulheres, advindo do excesso de pele que se acumula após a cirurgia em partes corporais, decorrentes da perda de peso. Esses aspectos, embora informados previamente, tornam essas pacientes mais preocupadas com a estética, buscando na cirurgia reparadora a auto-imagem ideal<sup>33</sup>. O estudo de Pontiroli<sup>25</sup> et al., (2007) revela que há o desenvolvimento de personalidade narcisista em mulheres que perderam peso após a cirurgia bariátrica. Contudo, estes aspectos não estão no foco deste estudo.

Não houve correlação entre idade e IMC ou entre esses indicadores com sexualidade, ansiedade e com depressão. Os resultados relativos ao IMC possivelmente não foram positivamente correlacionados aos indicadores psicológicos, já que foi considerado o IMC final. Talvez por isso os resultados aqui descritos tenham sido diferentes dos de Esposito<sup>12</sup> et al (2007) que ao avaliarem o IMC inicial e os domínios de função sexual encontraram que, desejo e dor não apresentaram relação com IMC enquanto excitação lubrificação, orgasmo e satisfação, sim.

Também ocorreram correlações negativas entre ansiedade/sexualidade (orgasmo, satisfação, desconforto/dor) e depressão/sexualidade (desejo e satisfação, desconforto/dor), pois tanto a ansiedade como a depressão foram inversamente proporcionais aos domínios da função sexual. Possivelmente porque nas pacientes pesquisadas ainda foram encontrados indicadores de ansiedade (45%) e depressão (30%) em graus variáveis. Esses resultados são semelhantes aos encontrados por outros autores<sup>2,11,24</sup>, que também relataram melhora da sexualidade, especialmente desejo e satisfação no pós-operatório de cirurgia bariátrica, assim como, verificaram que à proporção que ansiedade e depressão regridem ocorre melhorada sexualidade.

Deve ser considerado que pode ocorrer uma discrepância entre as expectativas em relação à cirurgia e seus resultados efetivos. Do ponto de vista psicológico, o sujeito submetido à cirurgia bariátrica pode no pós-operatório se revelar incapaz de lidar com a realidade sem o uso do corpo obeso, fato que contribui para manter ou acentuar os sintomas de ansiedade e depressão, assim como, distúrbio já existente na função sexual e/ou contribui para a criação de outras formas de doença psíquica<sup>19,38</sup>.

Embora a presença de alterações psicológicas em candidatas à cirurgia bariátrica não seja um critério absoluto de exclusão, a compreensão detalhada dessas alterações em relação à perda de peso e outras condições advindas da cirurgia são fundamentais para melhorar e facilitar o processo seletivo para a cirurgia e o tipo de intervenção mais apropriado<sup>1</sup>, motivo pelo qual a presença do psicólogo na equipe multidisciplinar se reveste de especial importância.

Como fator limitante deste estudo, podemos ressaltar o tempo de duração, o tamanho da amostra e a impossibilidade de comparar dados pré e pós-operatórios das mulheres estudadas. Uma barreira encontrada foi a dificuldade que muitos pacientes têm em fornecer dados retrospectivos.-

Podemos concluir que houve uma correlação positiva entre os domínios da função sexual dessas mulheres, especificamente, entre orgasmo e lubrificação, refletindo em satisfação sexual das mesmas; que a maioria delas não apresentou ansiedade e depressão, e que, esses indicadores quando presentes foram predominantemente leves e com correlação negativa com sexualidade, sugerindo que nas mulheres acompanhadas pelo SCB do HU-UFMA o impacto psicológico subsequente a realização da operação foi positivo.

## REFERÊNCIAS

1. Abilés V, Rodrigues-Ruiz S, Abilés J, Mellado C, Garcia A, Pérez de La Cruz A, et al. Psychological Characteristics of Morbidly Obese Candidates for Bariatric surgery. *Obes Surg* 2010 20(2):161-167.
2. Assimakopoulos K, Panayiotopoulos S, Iconomou G, Karaivazoglou K, Matzaroglou C, Vagenas K, et al. Assessing Sexual Function in Obese Women Preparing for Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2006; 16: 1087-1091.
3. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. São Paulo. Obtida em 05 de abril de 2009, de <http://www.abeso.org.br>. 2008.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 390 de 06 de julho de 2005. Obtida em 05 de abril de 2009, de <http://drt2001.saude.gov.br/sas/portarias/pot205/pt-390.htm>. 2005.
5. Burgmer R, Petersen I, Burgmer M, De Zwaan M, Wolt AM, Herperz S. Psychological outcome two years after restrictive bariatric surgery. *Obes Surg* 2007; 6: 85-91.

6. Camps MA, Zervos E, Goode S, Rodrumurgy AS. Impact of Bariatric Surgery on Body Image Perception and Sexuality in Morbidly Obese Patients and their Partners. *Obes Surg* 1996; 6: 356-360.
7. Cordas TA, Ascencio RFR. Tratamento comportamental da obesidade. *Eindtein*, 2006; 1: 44-48.
8. Cunha JA. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo. 2001.
9. Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE. Depression in Association with severe obesity. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2058-2065.
10. Dunkle-Blatter SE; St Jean MR, Whitehead C, Strodel W, Bennotti PN, Still C, et al. Outcomes among elderly Bariatric patients a high-volume center. *Surg Obes Relat Dis* 2007; 2: 163-169.
11. Durval K, Marceau P, Lescelleur O, Hould FS, Marceau S, Biron S, et al. Health-related quality of life in morbid obesity. *Obes Surg* 2006; 16: 574-579.
12. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, Bisogni C, Schisano B, Autorino R, et al. Association of body weight with sexual function in women. *Int J Impot Res* 2007; 19: 353-357.
13. Guisado JA, Vaz FJ. Personality profiles of the morbidly obese after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg* 2003; 13: 394-398.
14. Hentschel H, Alberton DL, Capp E, Goldim JR, Passos EP. Validação do female sexual function index (FSFI) para uso em língua portuguesa. *Rev HCPA* 2007; 27 (1):10-14.
15. Hrabosky JI, Masheb RM, Rothschild BS, Burke-Martindade C, Grilo CM. A prospective study of dissatisfaction and in extremely obese gastric by pass patients: 6 and 12 month postoperative outcomes. *Obes Surg* 2006; 12:1615-1621.
16. Kinzlj JF, Trefalet E, Fiala M, Hotter A, Biebl W, Aigner F. Partnership, sexuality, and sexual disorders in morbidly obese women: consequences of weight loss after gastric banding. *Obes Surg* 2001; 4: 455-458.
17. Kinzlj JF, Schurattenecker M, Traweger C, Aaiger F, Fiala M, Biebl W. Quality of life in morbidly obese patients after surgical weight loss. *Obes Surg* 2007; 2: 229-235.
18. Kolotkin RL, Binks M, Crosby RD, Ostbye T, Gress RE, Adams TD. Obesity and sexual quality of life. *Obesity* 2006; 14, 472-479.
19. Leal CW, Baldin N. O impacto emocional da cirurgia bariátrica em pacientes com obesidade mórbida. *Rev Psiquiatr RS* 2007; 29 (3): 324-327.
20. Loux TJ, Haricharan RN, Clements RH, Kolotjin SE, Haynes B, Leath T, Harmon CM. Health-related quality of live before and after bariatric surgery in adolescents. *J Pediatr Surg* 2008; 7: 1275-1279.
21. Madan AK, Beech BM, Tichansky DS. Body esteem improves after bariatric surgery. *Surg Innov* 2008; 1:32-37.
22. Manplekou E, Komesidou V, Bissias CH, Ppakonstantinou A, Melissas J. Psychological conditions and quality of life in patients with morbid obesity before and after surgical weight loss. *Obes Surg* 2005; 15: 1177-1184.
23. Mathus-Vliegen EM, De Wit LT. Health-related quality of life after gastric banding. *Br J Surg* 2007; 4: 457-465.
24. Nickel MK, Loew TH, Bachler E. Change in mental symptoms in extreme obesity patients after gastric banding, Part II: Six-year follow up. *Int J Psychiatry Med* 2007; 37: 69-79.

25. Pontiroli AE, Fossati A, Vedani P, Fiorilli M, Folli F, Paganelli M, et al.. Post-surgery adherence to scheduled visits compliance, more than personality disorders, predict outcome of bariatric surgery in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2007; 17: 149-157.
26. Pires AVC. Obesidade e cirurgia bariátrica: significado para o ex-obeso. (Monografia), Universidade Federal do Maranhão, São Luís. 2004.
27. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional Self-Report Instrument for the Assessment of Female Sexual Function. *J Sex Marital Ther* 2000; 26:191-208.
28. Rosik CH. Psychiatric symptoms among prospective bariatric surgery patients: Rates of prevalence and their relation to social desirability, pursuit of surgery and follow-up attendance. *Obes Surg* 2005; 15: 677-683.
29. Sarwer DB, Wadden TA, Fabricatore AN. Psychosocial and behavioral aspects of bariatric surgery. *Obes Res* 2005; 13: 639-648.
30. Serpa GV. Alteração na sexualidade em pacientes atendidas pelo serviço de cirurgia bariátrica do Hospital Universitário Presidente Dutra antes e após a cirurgia. (Monografia), Universidade Federal do Maranhão, São Luís. 2008.
31. Shuetz P, Peterli R, Ludwig C, Peters T. Fatigue, weakness and sexual dysfunction after bariatric surgery – Not an unusual case but an unusual cause. *Obes Surg* 2004; 14:1025-1028.
32. Shiri S, Gurevich T, Feintuch U, Beglaibter N. Positive psychological impact of bariatric surgery. *Obes Surg* 2007; 5:663-668.
33. Song AY, Rubin JP, Thomas V, Dudas JR, Marra KG, Fernstrom MH. Body image and quality of life in post massive weight loss body contouring patients. *Obesity* 2006; 9: 1626-1636.
34. Van Hout GC, Vreeswijk CM, Van Heck GL. Bariatric surgery and bariatric psychology: evolution of the Dutch approach. *Obes Surg*, 2005; 3: 321-325.
35. Werlinger K, King T, Clark M, Pera V, Wincze J. Perceived changes in sexual functioning and body image following weight loss in obese female population: A pilot study. *J Sex Marital Ther* 1997; 23:74-78.
36. World Health Organization. Controlling the global obesity epidemic. Obtido em 06 de abril de 2009, de <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/>. 2008.
37. Zambolin LM. A obesidade mórbida no contexto da pós-modernidade: um estudo de caso no Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais. (Dissertação de Mestrado). Pontifícia Universidade Católica De Minas Gerais, Belo Horizonte. 2007.
38. Zottis C, Labronice LM. O corpo obeso e a percepção de si. (Monografia). Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 2003.
39. Zwaan M, Michell JE, Howell LM, Monson N, Swan-Kremeier L, Crosby RD, et al. Characteristics of morbidly obese patients before gastric bypass surgery. *Compr Psychiatry* 2003; 5:428-434.

**\*Autor para correspondência:**

Rodrigo de Souza Barcelos Barroqueiro  
E-mail: rbarroqueiro@hotmail.com



## ANÁLISE DESCRITIVA DOS SINAIS E SINTOMAS QUE RELACIONAM SÍNDROME DE EAGLE E DTM: UM ESTUDO RETROSPECTIVO

SANTANA, Ivone Lima<sup>1\*</sup>  
GONÇALVES, Rafael Henrique<sup>2</sup>  
FRANCO, Marcela Mayana Pereira<sup>3</sup>  
RAPOSO, Carolina Carramilo<sup>3</sup>  
LAGE, Lucas Meneses<sup>4</sup>  
PEREIRA, Adriana de Fátima V.<sup>5</sup>

**Resumo:** A correlação entre a disfunção temporomandibular (DTM) e a síndrome de Eagle ainda não está bem estabelecida. A presente pesquisa teve por objetivo correlacionar a síndrome de Eagle e disfunções temporomandibulares além de identificar a prevalência de alterações morfológicas do processo estilóide em pacientes com DTM. Através de radiografias panorâmicas convencionais de 234 pacientes de ambos os gêneros, que receberam tratamento em um consultório particular em São Luís – MA, foram identificados pacientes portadores da síndrome do processo estiloide. Posteriormente, foram avaliados sinais e sintomas mais frequentes, músculos afetados, idade, gênero, fatores agravantes, fatores atenuantes, hábitos parafuncionais, traumas sofridos, índice de disfunção temporomandibular, diagnóstico e terapia utilizada. A prevalência foi de 196 pacientes (83,7%) que não apresentaram calcificação do ligamento estilohióideo e 16,3% (38) que apresentaram. Dos 38 pacientes apenas 9 (26%) tinham se submetido ao tratamento de DTM por serem sintomáticos, 8 (89%) eram do gênero feminino e 1 (11%) do masculino. As principais queixas nos achados clínicos dos pacientes com Síndrome de Eagle foram similares aos sinais e sintomas encontrados em pacientes com DTMs e os músculos cervicais e da mastigação estavam comprometidos. Conclui-se que quando a calcificação do processo estiloide estava associada a sintomatologia, esta apresentava similaridade aos sintomas relatados na DTM.

**Descritores:** Diagnóstico; Radiografia Panorâmica; Articulação Temporomandibular.

**Abstract: Descriptive analyses of signals and symptoms that relate Eagle syndrome to TMD: a retrospective study.**

The association between temporomandibular disorders (TMD) and Eagle syndrome is not well established. The aim of this study was to correlate Eagle syndrome and Temporomandibular Disorder by signs, symptoms, and differential diagnosis and investigate panoramic radiographs as subsides for diagnosis of that syndrome and its relationship to TMD, as well as the prevalence of morphological alterations of the styloid process in patients with TMD. Conventional panoramic radiographs of 234 patients of both sexes who received treatment in a private practice in São Luís-MA were examined. There were evaluated most frequent signs and symptoms, affected muscles, age, gender, aggravating factors, attenuating factors, parafunctional habits, traumas, temporomandibular disorder index, diagnosis and therapy. The prevalence was 83.7% (196) patients who did not showed calcification of the stylohyoid ligament against 16.3% (38) who have showed. From 38 only 9 (26%) patients symptomatic were treated for TMD, 8 (89%) were female and 1 (11%) male. The main complaints of clinical findings of patients with Eagle syndrome were similar to signs and symptoms found in patients with TMD and cervical and mastication muscles were impaired. It can concluded that when the ossification of stylohyoid process was associated to the sintomatology it has showed similarity to the symptoms of TMD.

**Descriptors:** Diagnosis; Panoramic Radiography; Temporomandibular Joint.

### INTRODUÇÃO

As desordens temporomandibulares (DTMs) referem-se a um conjunto de alterações que afetam a articulação temporomandibular (ATM) e/ou músculos da mastigação e estruturas da face<sup>2</sup>. Por outro lado, a Síndrome de Eagle é citada como uma ocorrência das DTMs. Também conhecida como síndrome do processo estilóide

ou síndrome da artéria carótida<sup>6</sup> compreende as alterações anatômicas do processo estilóide e/ou ligamento estilóide<sup>6,8</sup>.

O processo estilóide é uma projeção óssea cilíndrica de 2,5cm em média onde se inserem os músculos estilohióideo, estiloglosso e estilofaríngeo. Além disso, os ligamentos estilohióide e o estilomandibular estão fixados no processo estilóide com função de suspender o osso hióide<sup>7,10,11,13,14</sup>.

<sup>1</sup> Doutora, Professora do Departamento de Odontologia I, Curso de Odontologia, UFMA.

<sup>2</sup> Cirurgião-Dentista, Universidade Federal do Maranhão.

<sup>3</sup> Cirurgiã-Dentista, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Odontologia. UFMA.

<sup>4</sup> Cirurgião-Dentista, UFMA.

<sup>5</sup> Doutora, Professora do Departamento de Odontologia II, Curso de Odontologia, UFMA.

O alongamento e/ou calcificação desta estrutura se classifica em três tipos, de acordo com a aparência radiográfica: (1) alongado, onde o processo estilóide e o ligamento aparecem como uma estrutura contínua de 2,5 a 3,2cm de comprimento; (2) pseudo-articulado, parecendo estar unido ao ligamento estilomandibular ou estilóide, por uma única pseudo-articulação; e (3) o segmentado, onde o processo estilóide e ligamentos consistem em vários segmentos mineralizados<sup>6,15</sup>.

Estas alterações anatômicas podem gerar manifestações clínicas tais como dor cervicofacial, otalgia, dor e sensação de “corpo estranho” na garganta, diminuição na salivação, cefaléia, náuseas e dores no ombro<sup>6,9</sup>. Alguns sintomas da Síndrome de Eagle são semelhantes aos sintomas das DTM's<sup>13,16</sup> como artralgia, estalido articular, cefaléia, otalgia, dor muscular, zumbido, dificuldade de abrir a boca, movimentos excursivos limitados, e outros<sup>6,9</sup>.

Assim, o objetivo desse estudo foi relacionar a Síndrome de Eagle e DTM por meio dos sinais, sintomas, diagnósticos diferenciais com auxílio de exames radiográficos panorâmicos.

## MATERIAL E MÉTODOS

A avaliação radiográfica, somada aos dados obtidos com os prontuários correspondentes, foram os meios utilizados na pesquisa. O estudo, retrospectivo, foi realizado por examinador calibrado para avaliação do processo estilóide por meio de análise de radiografias para a identificação de pacientes que apresentavam alongamento do processo estilóide e/ou calcificação do ligamento estilohióideo.

### Avaliação radiográfica do processo estilohióideo

A radiografia panorâmica foi o exame utilizado, para observação e análise do processo estilóide por ter sido o exame solicitado durante o tratamento dos pacientes. Além disso, o exame radiográfico panorâmico convencional é um método que possibilita a avaliação dos terços médio e inferior da face, inclusive das estruturas ósseas da articulação temporomandibular (ATM) e áreas

adjacentes, sendo o exame de escolha para este tipo de investigação.

As radiografias que foram analisadas fazem parte do arquivo de documentação de pacientes tratados em um consultório particular em São Luís-MA, especializado em Reabilitação Oral. Foram analisadas 234 radiografias panorâmicas. Com base nas observações preliminares destas radiografias foi realizada uma pré-seleção em dois grupos: pacientes que apresentavam alongamento e/ou calcificação do ligamento estilohióideo e pacientes que não apresentavam. As informações encontradas nas radiografias que identificaram a anormalidade investigada foram anotadas.

### Avaliação dos prontuários

Dos prontuários em que a alteração do processo estilóide teve identificação radiográfica, foram avaliados aqueles cujos pacientes receberam tratamento para DTM. Os prontuários forneceram dados com relação à anamnese, exame físico e psicológico referentes aos sinais e sintomas mais frequentes nas DTMS, assim como músculos afetados, idade, gênero, fatores agravantes, fatores atenuantes, hábitos parafuncionais, traumas sofridos, índice de disfunção temporomandibular, diagnóstico e terapia utilizada.

### Diagnóstico e índice de disfunção

Ciente das normas que regulamentam os aspectos éticos de pesquisas envolvendo seres humanos (resolução 196/96 do CNS/MS), o diagnóstico de DTM foi feito, pelo profissional que tratou os referidos pacientes, por meio de anamnese, índice anamnésico de Fonseca<sup>4</sup> et al. (1994) exame físico e exame complementar radiográfico.

Os dados foram submetidos à análise descritiva.

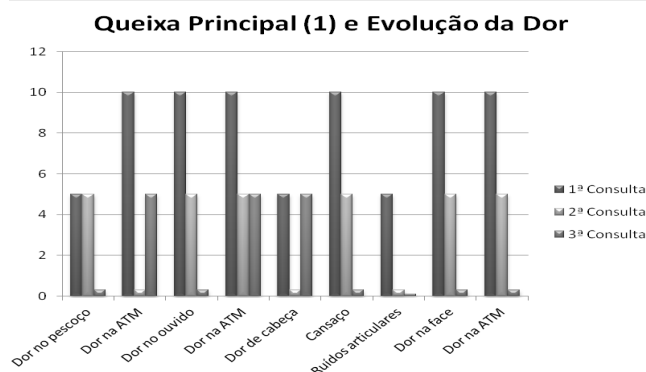
## RESULTADOS

Após a análise das radiografias panorâmicas dos pacientes constatou-se que 38 (16,3%) apresentavam alongamento do processo estilohióideo (Figura 1). Destes pacientes apenas 9 tinham se submetidos ao tratamento de DTM por serem sintomáticos, sendo que 8 (89%) eram do sexo feminino e 1 (11%) do sexo masculino.

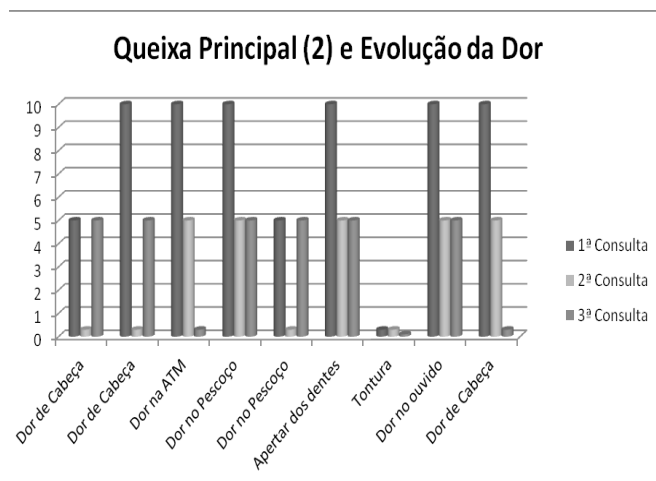


**Figura 1** – Radiografia panorâmica mostrando alongamento do processo estilóideo.

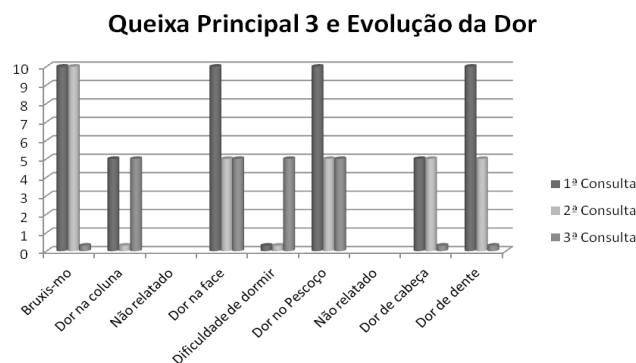
De acordo com a metodologia de tratamento adotada, observou-se que as principais queixas, nos achados clínicos, dos pacientes com DTMs tratados, eram similares aos sinais e sintomas encontrados na Síndrome de Eagle (Figuras 2, 3 e 4). Ao analisar estes gráficos, observa-se que houve melhora nas queixas, ao longo do tratamento.



**Figura 2** - Queixa principal 1 x Evolução da Dor

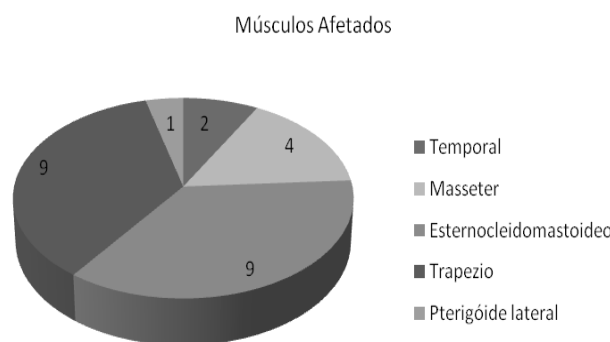


**Figura 3** - Queixa Principal 2 x Evolução da Dor



**Figura 4** - Queixa Principal 3 x Evolução da Dor

Ao analisar a figura 5, observa-se que os músculos cervicais como esternocleidomastoideo e trapézio estavam comprometidos em todos os pacientes com a Síndrome e que os músculos da mastigação também tinham algum comprometimento.



**Figura 5** - Relação número de pacientes e músculos comprometidos

Alguns pacientes já tinham tentado outros tipos de tratamento além do empregado pelo profissional que os tratou e que não tinham tido sucesso. O tratamento relatado nesta pesquisa consistiu em aconselhamento/conscientização, farmacoterapia, fisioterapia cervical caseira associada à confecção de placa miorelaxante e acompanhamento periódico.

## DISCUSSÃO

A radiografia panorâmica foi o método utilizado no estudo para identificar a Síndrome de Eagle. É um exame de imagem acessível para visualizar as alterações morfológicas do processo estilóide. Apesar da impossibilidade de mensuração da extensão do processo pelo exame, este não é um fator determinante na elaboração do diagnóstico da síndrome.

Em relação à frequência de pacientes com Síndrome de Eagle, 16,3% dos pacientes apresentavam a síndrome. Destes apenas 9 eram sintomáticos. Esta síndrome é uma entidade patológica pouco conhecida entre os cirurgiões-dentistas. Devido à grande semelhança dos sintomas com outras patologias, seu diagnóstico se torna difícil, ou podendo até mesmo passar despercebido por muitos profissionais<sup>6</sup>.

O diagnóstico diferencial entre a Síndrome de Eagle e a disfunção da articulação temporomandibular pode ser feito pela história clínica, palpação digital do processo estilóide na área da fossa amigdaliana, infiltração de anestesia local, bem como pela visualização do processo estilóide no exame radiográfico<sup>8</sup>.

Nesta pesquisa, observou-se a prevalência da Síndrome de Eagle no sexo feminino em uma proporção de 8 para 1 o que está em discordância com os dados estabelecidos pelo Instituto Nacional de Saúde dos EUA, segundo Almeida<sup>2</sup> et al. (2005), que é na proporção de 3 para 1. A maioria dos pacientes tratados encontra-se na faixa etária de 35 e 50 anos de idade em concordância com dados obtidos pelo referido Instituto.

A síndrome estilo-hióide clássica seria relacionada na maior parte dos casos com as tonsilectomias, com dor persistente em região faríngea sendo irradiada para os ouvidos. A Síndrome estilocarotídea, não relacionada com as tonsilectomias, está presente apenas quando pela calcificação ou alongamento da apófise estilóide onde haveria uma compressão das artérias carótida externa ou interna, proporcionando dor cervical intensa<sup>6</sup>.

Neste estudo, os sintomas mais observados nos pacientes tratados foram dor de cabeça, dor na ATM, dor no pescoço, dor na face, dor no ouvido, bruxismo e ruídos articulares, sintomas também encontrados por Guimarães<sup>6</sup> et al. (2006).

A terapia observada consistiu em aconselhamento/conscientização, farmacoterapia, fisioterapia cervical caseira associada à confecção de placa mi-relaxante e acompanhamento periódico diferentemente de tratamento cirúrgico recomendado por Tiago<sup>16</sup> et al. (2002). Aliás, segundo Monti<sup>11</sup> et al. (2005) a terapêutica, que pode incluir cirurgia para

remoção do osso ou fratura do processo estilóide, sem remoção cirúrgica do mesmo, deve ser transformada em conduta expectante, considerando-se na decisão a complexidade dos sintomas e o estado geral da paciente.

## CONCLUSÕES

Os dados obtidos permitiram concluir que:

1. A maioria dos pacientes com evidência radiográfica de calcificação do processo estilóide se apresentaram assintomáticos, e que, quando presente, a Síndrome de Eagle parece não representar um fator importante na manifestação da sintomatologia de pacientes com DTM.
2. Quando a calcificação do processo estilóide estava associada à sintomatologia, esta apresentava similaridade aos sintomas relatados na DTM.

## REFERÊNCIAS

1. Alencar JRFG, Friction J, Hathaway K, Decker K. Oclusão, dores orofaciais e cefaleia. São Paulo: Santos, 2005. ed. Santos, 290p.
2. Almeida RAC, Vasconcelos BCE, Cunha SC, Nogueira RVB, Duarte AP. Índices de Helkimo e craniomandibular para diagnósticos de desordens têmporo-madibulares – revisão da literatura. Rev. Cir. Traumatol Buco-Maxilo-Fac. 2005; 5(2): 9-16.
3. Dawson PE. Oclusão funcional – da ATM ao desenho do sorriso. São Paulo: Santos, 2008. ed. Santos, 336p.
4. Fonseca DM, Bonfante G, Vale AL, Freitas FST. Diagnóstico pela anamnese da disfunção craniomandibular. RGO 1994; 42(1): 23-28.
5. Garcia AR, Sousa V. Desordens temporomandibulares: causa de dor de cabeça e limitação da função mandibular. Rev. APCD 1998; 12(6): 480.



6. Guimarães SMR, Carvalho ACP, Guimarães JP, Gomes MB, Cardoso MMM, Reis HN. Prevalência de alteração morfológica do processo estilóide em pacientes com desordem temporomandibular. Rev. Radiol Bras. 2006; 39(6): 407-411.
7. Guzzo FAV, Macedo JAGC, Barros RS, Almeida DC. Síndrome de Eagle: relato de caso. Rev. Para Med. 2006; 20(4): 47-51.
8. Lages LPD, Monte TL, Freitas SAP, Falcão CAM. Alongamento do processo estilóide e Síndrome de Eagle: considerações anatômicas, clínicas, diagnóstico e prevalência. Odontol Clín-Científ 2006; 5(3): 183-188.
9. Maiello VL, Alves FEMM. Síndrome de Eagle: proposição de critério e diagnóstico. Rev. Assoc. Paul Cir. Dent 2006; 60(5): 403-406.
10. Mansk V. Síndrome de Eagle [monografia]. Duque de Caxias: Curso de Especialização em Imagenologia Dento Maxilo Facial, Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO; 2005.
11. Monti LM, França DCC, Trento CL, Tiano GC, Castro AL. Síndrome de Eagle: relato de caso clínico. Revista Odontológica de Araçatuba 2005; 26(1): 32-35.
12. Noronha MJR, Gandelmann I, Araújo JRGP, Shunemann WG. Alongamento do processo estilóide. Síndrome de Eagle. Rev. Bras. Otorrinolaringol 1987; 53:60–63.
13. Okeson JP. Dor orofacial – guia de avaliação, diagnóstico e tratamento. São Paulo: Quintessence Ltda., 1998.
14. Paiva HJ. Oclusão: noções e conceitos básicos. São Paulo: Santos, 1997. ed. Santos, 366p.
15. Sá ACD, Zaro M, Paes Jr AJO, Sousa RP, Barros FN, Dreweck MO et al. Alongamento do processo estilóide (Síndrome de Eagle): relato de dois casos. Radiol Bras. 2004; 37(5): 385-387.
16. Tiago RSL, Marques MFF, Maia CAS, Santos OFS. Síndrome de Eagle: avaliação do tratamento cirúrgico. Rev. Bras. Otorrinolaringol 2002; 68(2): 196-201.

**\*Autora para correspondência:**

Profª Dra. Ivone Lima Santana

**E-mail:** ilima@usp.br

## AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANALGÉSICA DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Chenopodium ambrosioides* L. EM ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS.<sup>1</sup>

SOUSA, Luís Henrique Albuquerque<sup>2</sup>  
RIOS, Carlos Eduardo Pereira<sup>2</sup>  
ASSUNÇÃO, Anne Karine Martins<sup>2</sup>  
FIALHO, Eder Magalhães Silva<sup>3</sup>  
COSTA, Graciomar Conceição<sup>3</sup>  
NASCIMENTO, Flavia Raquel F<sup>4</sup>

**Resumo:** A dor é definida como uma sensação ou experiência emocional desagradável, associada ao dano tecidual atual ou potencial, ou descrita em tais termos. Estima-se que a dor crônica esteja presente em quase metade da população geral, sendo responsável por cerca de 1/5 de incapacidades moderadas e graves, assim como prejuízos familiares e sociais. O desenvolvimento de novas possibilidades terapêuticas é fundamental e neste contexto são necessárias pesquisas em produtos naturais, responsáveis por cerca de 30% de novas drogas analgésicas. A espécie *Chenopodium ambrosioides* L. (Mastruz) possui diversas atividades comprovadas como imunomoduladora, antifúngica, leishmanicida, antitumoral, anti-inflamatória e analgésica, porém ainda sem detalhes de vias envolvidas e seu papel imunológico no controle da dor. O objetivo desse estudo foi verificar se o efeito analgésico é válido para dose menor que a relatada anteriormente, além de investigar mecanismos imunofarmacológicos associados. Camundongos Swiss fêmeas (11 semanas) foram divididos nos seguintes grupos: Controle Negativo: tratamento com água destilada; Controle Positivo: tratamento com indometacina na dose de 10mg/kg e EHCA: tratamento com extrato hidroalcoólico de *C. ambrosioides* na dose de 50mg/kg. Todos os animais foram tratados por gavagem 1 hora antes da injeção intraperitoneal de ácido acético 1% (10ml/kg). O número de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético foi quantificado. Os animais foram sacrificados após 24 horas e os seguintes parâmetros foram avaliados: número total e diferencial de células da cavidade peritoneal e a produção de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> espontânea ou estimulada por 13-acetato 12-miristato de forbol (PMA). O EHCA é capaz de reduzir o número de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, tal como o anti-inflamatório não esteroide indometacina, sugerindo analgesia em modelo não específico de dor. Ambos os produtos foram capazes de alterar o perfil celular da cavidade peritoneal, mas não de aumentar a produção de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, espontânea ou estimulada por PMA. Mais estudos são necessários para elucidar a relação sistema imunológico e analgesia ao uso do EHCA.

**Descritores:** *Chenopodium ambrosioides*; Medição da Dor; Analgesia; Sistema Imunológico.

**Abstract: Evaluation of analgesic action of *Chenopodium ambrosioides* L. hydroalcoholic extract in pre-clinical assays.** Pain is defined as an unpleasant feeling or emotional experience, associated with actual or potential tissue damage or described in such terms. It is estimated that chronic pain is present in almost half the general population, accounting for about 1 / 5 to moderate and severe disabilities, as well as family and social impairment. The development new therapeutic options is essential; in this regard, research is necessary in the area of natural products, which account for about 30% of new analgesic drugs. The species *Chenopodium ambrosioides* L. (Mastruz) owns previously attested several activities like immunomodulatory, antifungal, leishmanicidal, antitumoral, anti-inflammatory and analgesic, although remains no details from involved pathways and its role in immune pain control. The aim of this was to check if the analgesic effect applies to a lower dose than previously reported one and also investigate pharmacological-immune mechanisms associated with. Female Swiss mice (11 weeks) were sorted into the following groups: Negative control: distilled water treatment. Positive Control: 10mg/kg Indomethacin dose treatment. CAHE: 50mg/kg *C. ambrosioides* hydroalcoholic extract dose treatment. All animal were treated by gavage 1 hour before the intraperitoneal injection of 1% acetic acid (10ml/kg). The number of acetic acid- induced writhings was quantified. The animals were sacrificed 24 hours later and the following parameters were evaluated: total and differential cell number from the peritoneal cavity and the spontaneously or phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)-stimulated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production. The CAHE is able to reduce the number of acid acetic-induced abdominal writhings, as well as nonsteroidal anti-inflammatory drug indomethacin, suggesting analgesia in a non-specific pain model. Both products have been able to change the cell profile of the peritoneal cavity, but not to increase the spontaneously or PMA-stimulated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production. More studies are required to elucidate the relation between immune system and analgesia on CAHE use.

**Descriptors:** *Chenopodium ambrosioides*; Pain Measurement; Analgesia; Immune System.

<sup>1</sup> Artigo apresentado ao Curso de Medicina da UFMA como Trabalho de Conclusão de Curso.

<sup>2</sup> Graduandos em Medicina, UFMA. <sup>3</sup>Mestre em Ciências da Saúde, UFMA. <sup>4</sup>Doutorandos em Patologia experimental, Fiocruz-BA. <sup>5</sup>Professora Adjunta do Departamento de Patologia, UFMA.

## INTRODUÇÃO

A dor é definida como “uma sensação ou experiência emocional desagradável”, associada ao dano tecidual atual ou potencial, ou descrita em tais termos. É sempre subjetiva, não necessita ser verbal e relaciona-se com as experiências vividas<sup>24</sup>.

Estima-se que a dor crônica esteja presente em quase metade da população geral<sup>13,20</sup>, ou seja, um número duas vezes maior que a dor aguda em pessoas empregadas, sendo responsável por cerca de 1/5 de incapacidades moderadas e graves<sup>40</sup>. A dor crônica tem alto impacto individual, afetando o bem estar, bem como familiar e social, alterando relações familiares e induzindo aposentadorias precoces por incapacidade de trabalho para executar funções dantes corriqueiras<sup>41</sup>.

Dois estudos europeus atuais demonstraram o impacto da dor crônica e seu tratamento, apesar de grandes variações entre os resultados dos países arrolados. São em média 7,8 dias perdidos de trabalho nos últimos 6 meses, havendo ainda alteração laboral (perda ou mudança de emprego ou mudança de funções no mesmo ofício) em quase metade dos entrevistados<sup>6</sup>. Número maior de pacientes não possui manejo adequado da dor crônica<sup>31</sup> e não está satisfeita com o tratamento prescrito<sup>6</sup>. Cerca de 30-70% dos pacientes utilizou tratamentos não médicos<sup>6,31</sup>.

A busca de comprovação científica para os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos de terapias alternativas, em especial do uso de produtos naturais, tem sido alvo de pesquisas em todo o mundo<sup>2,19,26,42</sup>. Muitas delas encontram-se ainda em fase pré-clínica com modelos animais<sup>11,12,17,21</sup>, condição *sine qua non* para desenvolvimento de novas possibilidades terapêuticas.

O uso de modelos animais para os testes anti-inflamatórios é inquestionável, uma vez que os efeitos observados são claramente mensuráveis, entretanto, a ausência de comunicação verbal em animais é sem dúvida um obstáculo para avaliação da dor. Além disso, reações animais tais como grunhidos, gemidos ou mesmo não se movimentar livremente podem erroneamente ser interpretadas como sensações dolorosas, uma vez que temos a tendência de humanizar as suas reações. De forma

similar, o animal que não apresentar sinais físicos típicos de sensação dolorosa ou mudanças de comportamento em um determinado momento, não implica em ausência de dor<sup>4</sup>.

Devido às diversas etiologias de condições álgicas em seres humanos, não há modelo experimental de dor crônica capaz de englobar com alta efetividade, similaridades clínicas e patológicas, além de validade preditiva para teste de drogas<sup>16</sup>.

A despeito das dificuldades inerentes aos modelos animais e do surgimento de novas técnicas de imagem, além do maior número de ensaios clínicos, a utilização de seres humanos não deve suplantar o uso de animais em pesquisas de fisiopatologia da dor e *screening* de medicações analgésicas<sup>27</sup>.

Em recente revisão acerca do surgimento de novas entidades químicas (excluindo-se combinações) foi informado que cerca de 30% do total de drogas analgésicas são de origem natural e sintética-mimetizando ou baseando-se em produtos naturais<sup>30</sup>. Dessa forma, a diversidade química proveniente de produtos naturais ainda é importante para desenvolvimento de novas drogas, apesar da mudança de foco da indústria farmacêutica, decorrente de objetivos mais rentáveis, mas não necessariamente mais científicos e seguros, para produtos baseados em alvos moleculares e bases químicas de propriedades bem definidas<sup>23</sup>.

Nesse contexto de investigação de produtos naturais para desenvolvimento de novos potenciais terapêuticos, encontramos a espécie *Chenopodium ambrosioides* L., que é conhecida popularmente como mastruz ou erva-de-Santa-Maria. É uma planta nativa sul-americana, que apresenta características organolépticas fortes, cujo óleo é rico principalmente em terpenos<sup>22</sup>. Popularmente um suco da planta toda é extraído com leite, e tomado antes do desjejum, sendo indicado como vermífugo, expectorante e digestivo<sup>1</sup>. Diversas atividades biológicas desta espécie já foram comprovadas, como antifúngica<sup>22</sup>, leishmanicida<sup>33</sup>, imunomodulatória<sup>10</sup>, antitumoral<sup>29</sup>, inclusive por interações no DNA, o que pode ser o principal responsável pelo seu efeito citotóxico<sup>14</sup>. Possui ainda atividade anti-inflamatória e analgésica<sup>21</sup>, mas ainda sem detalhes sobre vias envolvidas e sem análise de padrão imunológico da dor.

Este estudo visou avaliar se o efeito analgésico é válido para dose menor que as relatadas em ratos<sup>21</sup>, e contribuir na investigação de mecanismos imuno-analgésicos associados a essa resposta.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Material vegetal

A espécie *Chenopodium ambrosioides* L. foi cultivada no Horto Medicinal Berta Langes de Morretes, situado no Campus da Universidade Federal do Maranhão (Bacanga/ São Luís-MA-Brasil). As exsiccatas encontram-se depositadas no Herbário Ático Seabra da UFMA sob o N° 0998. As folhas da espécie vegetal foram coletadas de acordo com as normas estabelecidas na literatura e em quantidade adequada para a realização das análises biológicas e químicas<sup>18</sup>.

### Preparação do extrato orgânico

As folhas das espécies vegetais foram secas, em estufa com circulação de ar, pulverizadas e extraídas através do processo de maceração com álcool etílico PA (Merck, Brasil) a 70% em água. O processo de extração foi repetido por 2 vezes, sendo que a cada extração foi adicionado ao macerado a mesma quantidade de álcool etílico. Ao fim do processo de maceração as soluções extrativas foram filtradas e concentradas em evaporador rotativo sob pressão reduzida, obtendo-se o extrato hidroalcolóico de *Chenopodium ambrosioides* (EHCA). A dose utilizada nos animais foi de 50 mg/kg.

### Preparo de soluções

Para preparo da indometacina, o conteúdo de cápsulas de Indometacina (Merck-Sharp e Dhome) foram solubilizadas em água destilada. A dose utilizada nos animais foi de 10mg/kg<sup>17</sup>. Para preparo da solução de Ácido Acético 1%, o ácido acético (Sigma) foi preparado a partir da diluição do ácido em água apiogênica.

### Animais e tratamento

Foram utilizados camundongos, fêmeas, da linhagem Swiss com idade de 11 semanas, pesando entre 25 e 30g, fornecidos pelo Biotério Central

da Universidade Federal do Maranhão. Os animais foram aclimatados para as condições do biotério de experimentação do Laboratório de Imunofisiologia por dez dias antes do início do experimento, submetidos condições controladas de umidade (45-65%), e luz artificial em ciclos de 12 horas claro/escuro (7:00am/7:00 pm). Foram mantidos em gaiolas com 10-12 animais e tiveram consumo de ração e água *ad libitum*<sup>32</sup>. Todos os procedimentos foram avaliados e aprovados pelo comitê local de ética animal (Protocolo CEP/UFMA n°23115-012975/2008-43) e estão de acordo com as normas do da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL).

### Modelo de dor aguda – teste de contorção abdominal

Foram utilizados 15 animais, distribuídos em 3 grupos, seguindo o delineamento experimental descrito na Tabela 1.

**Tabela 1** - Distribuição dos grupos e protocolo experimental.

Grupo	Tratamento Profilático	Estímulo	Observação e Avaliação da Dor
Controle Negativo (CN)	Água Destilada (0,2mL)	Ac. Acético 1% 0,3mL ip.	Por 30 minutos
Controle Positivo (CP)	Indometacina 10mg/kg (0,2mL)	Ac. Acético 1% 0,3mL ip.	Por 30 minutos
EHCA	EHCA 50mg/kg (0,2mL)	Ac. Acético 1% 0,3mL ip.	Por 30 minutos

Os animais foram tratados conforme descrito na Tabela 1, por gavagem, 1 hora antes da aplicação de substância algogênica (ácido acético 1%, 10mL/kg, por via intraperitoneal-ip.)<sup>11,17</sup>. A partir de então, os animais foram colocados individualmente em funis e foram contabilizadas as contorções abdominais durante os 30 minutos seguintes com auxílio de um contador manual<sup>35</sup>.

### Avaliação da inflamação no modelo de dor utilizada Obtenção e contagem total de células peritoneais

Para avaliar se o efeito analgésico do EHCA e da indometacina estaria ou não associado a um efeito anti-inflamatório, os animais foram sacrificados 24 horas após a injeção de ácido acético para quantificação das células presentes no exsudato inflamatório. Para a quantificação das células, a cavidade peritoneal foi lavada com



5mL de solução tamponada com fosfato (PBS) estéril. As suspensões celulares foram colhidas com auxílio de seringa de 5mL, mantidas em tubos de polipropileno com fundo cônico (Costar) e deixadas em banho de gelo ( $\pm 4^{\circ}\text{C}$ ). O ajuste do número de células na concentração desejada foi determinado pelo percentual de células vivas pelo método de exclusão de Trypan. Para a contagem das células foram retiradas 90  $\mu\text{L}$  das suspensões celulares obtidas, e estas foram fixadas e coradas em 10  $\mu\text{L}$  de uma solução contendo 0,05% de cristal violeta diluído em ácido acético 30% em tubo de hemólise. As células foram contadas em câmara de Neubauer com auxílio de um microscópio ótico de luz comum.

#### **Contagem diferencial das células do peritônio**

Para a realização da contagem diferencial das células peritoneais, foi feito um ajuste de células para  $4 \times 10^6$  células/mL. Desse rendimento, uma alíquota de 200 $\mu\text{L}$  foi colocada em citospin para a preparação de lâminas com células peritoneais que foram posteriormente coradas (Kit Instante-Prov, Newprov) e contadas em microscópio de luz comum diferenciando-as em neutrófilos, macrófagos, mastócitos e linfócitos, obtendo-se assim a porcentagem destes tipos celulares no peritônio dos animais.

#### **Determinação da liberação do peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )**

A determinação da liberação de  $\text{H}_2\text{O}_2$  foi realizada pelo método de oxidação da peroxidase dependente do vermelho de fenol<sup>28</sup>. As células peritoneais foram quantificadas e ressuspensas em solução de vermelho de fenol. Para o preparo desta solução foram feitas 3 soluções diferentes, da seguinte forma: Solução A: 40g de NaCl, 1g de KCl, 5,75g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 1g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  em 400mL de água deionizada. Solução B: solução de  $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  a 1,3% (p/v) em água deionizada. Solução C: solução de  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  a 2,1% (p/v) em água deionizada. A solução final foi constituída de 0,8mL da solução A, 0,1mL da solução B, 0,1mL da solução C, 1mL de solução de glicose à 1% (p/v) em água deionizada, 0,1mL de meio ver-

melho de fenol à 10% (p/v) em água deionizada, 0,1mL de peroxidase de raiz forte tipo II (Sigma) numa concentração de 0,5mg/mL de PBS e 7,8mL de água destilada.

Alíquotas de 100 $\mu\text{L}$  da suspensão celular  $2 \times 10^6$  células/ml de solução de vermelho de fenol foram transferidas para cada poço da placa de 96 poços de cultura. Os ensaios foram feitos em quadruplicata. Em 2 destes poços foram acrescentados 10 $\mu\text{L}$  de Acetato Miristato de Forbol (PMA) diluído em dimetil sulfoxido (DMSO), de maneira a se obter uma concentração final de 10ng por poço. A placa foi incubada à  $37^{\circ}\text{C}$  em estufa contendo 5% de  $\text{CO}_2$  e atmosfera úmida por 1 hora. Após esse período, a placa foi centrifugada e o sobrenadante transferido para outra placa. A reação foi interrompida pela adição de 10 $\mu\text{L}$  de NaOH 1N por poço. A absorbância foi mensurada a 620 nm em leitor de microplacas (MR 5000, Dynatech Laboratories Inc., Gainesville, VA, USA). Os resultados obtidos em densidade óptica (D.O.) foram transformados em  $\mu\text{M}$  de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , mediante equação linear com base em uma curva padrão feita com concentrações conhecidas de peróxido de hidrogênio (5, 10, 20 e 40  $\mu\text{M}$  de  $\text{H}_2\text{O}_2$ ).

#### **Análise Estatística**

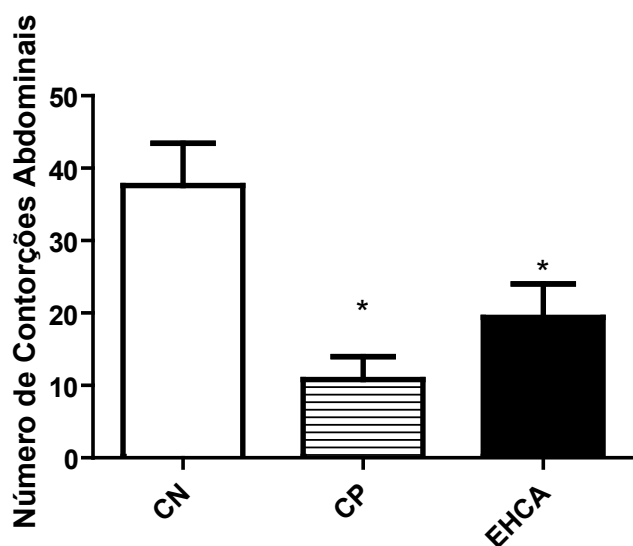
Para comparar os grupos foi utilizada a Análise de variância (ANOVA), seguida do teste Newman - Keuls, sendo o nível de significância, considerado quando  $p \leq 5\%$ , utilizando o software GraphPadPrism versão 5.0. Os dados foram expressos como a média  $\pm$  erro padrão da média (Standard Error of Mean - S.E.M.) de 5 animais/grupo.

## **RESULTADOS**

#### **Avaliação antinociceptiva**

O EHCA utilizado por via oral de forma profilática, na dose de 50 mg/kg, reduziu de forma significativa o número de contorções abdominais quando comparado ao controle negativo. Apesar de não haverem diferenças

estatísticas em relação à indometacina quanto ao potencial inibitório (Figura 1), é observado que o EHCA foi menos eficiente que a indometacina (Tabela 2).



**Figura 1** - Efeito do tratamento profilático com extrato hidroalcolóico de *Chenopodium ambrosioides* sobre o número de contorções abdominais induzidas por ácido acético. Camundongos Swiss receberam, por gavagem, água destilada (CN: controle negativo), indometacina (10mg/Kg) (CP: controle positivo) ou EHCA (50mg/Kg) e após 1 hora receberam, por via ip., estímulo algogênico com ácido acético 1%. Os animais foram então mantidos isolados e foram contadas as contorções abdominais durante 30 minutos. Os dados representam a média ± SEM de 5 animais por grupo. \*p<0,05 em relação ao controle negativo.

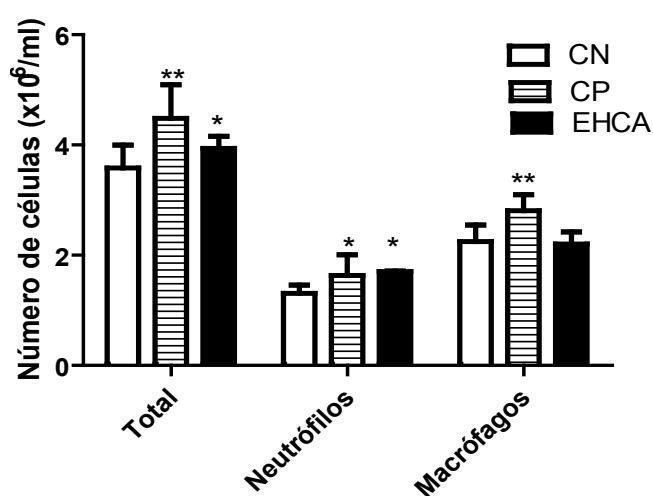
**Tabela 2** - Inibição de Contorções Abdominais.

	Controle Positivo	EHCA
Número de Contorções Abdominais (%)	10,8	19,4
inibição em relação ao controle negativo	(70,3%)	(48,1%)

### Avaliação da contagem total e diferencial de células na cavidade peritoneal

O controle positivo e EHCA induziram aumento significativo do número de células na cavidade peritoneal, sendo este número maior no controle positivo. O infiltrado celular foi constituído basicamente por neutrófilos e macrófagos nos três grupos, sendo que o tratamento com in-

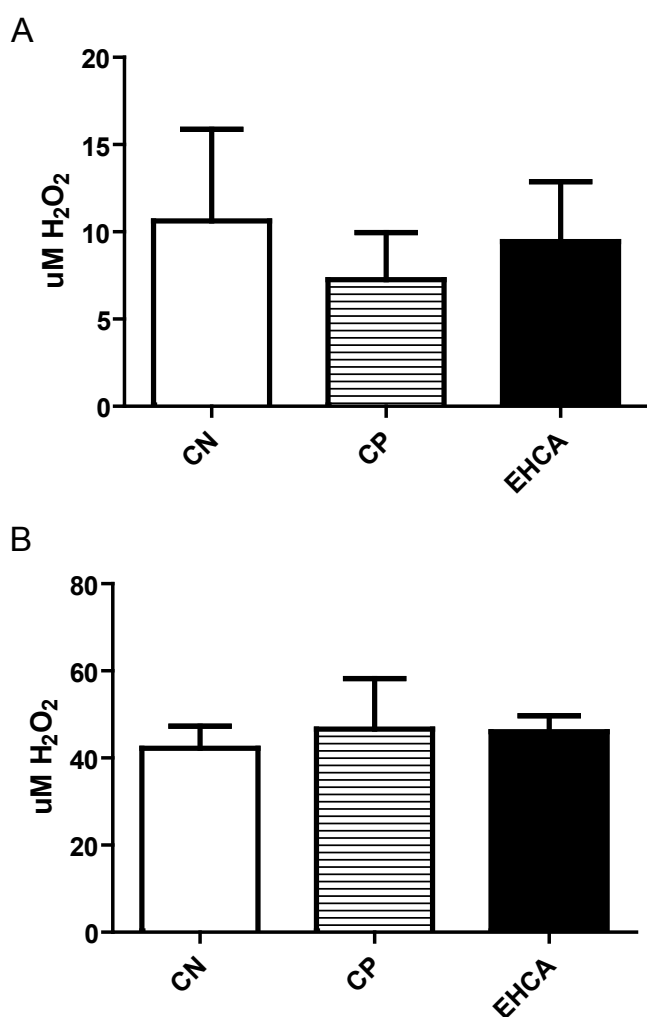
dometacina aumentou o número de neutrófilos em relação ao controle negativo e aumentou o número de macrófagos em relação a este mesmo controle e ao grupo EHCA. O grupo tratado com EHCA por sua vez apresentou aumento do número de neutrófilos quando comparado ao controle, mas não apresentou diferenças em relação ao número de macrófagos (Figura 2). Não houve alterações significativas do número de linfócitos e mastócitos em relação ao controle negativo (dados não mostrados).



**Figura 2** - Contagem Total e Diferencial de Células da Cavidade Peritoneal. Camundongos Swiss receberam, por gavagem, água destilada (CN: controle negativo), indometacina (10mg/Kg) (CP: controle positivo) ou EHCA (50mg/Kg) e após 1 hora receberam, por via ip., estímulo algogênico com ácido acético 1%. Os animais foram sacrificados 24 horas após a injeção de ácido acético e foi feita a contagem total e diferencial das células peritoneais. Os dados representam a média + SEM de 5 animais por grupo. \*p<0,05 em relação ao controle negativo. \*\*p<0,05 em relação ao controle negativo e EHCA.

### Avaliação da produção de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> espontânea e induzida por solução de PMA

Apesar de ter induzido o aumento do recrutamento de células ao peritônio, o tratamento profilático com EHCA e indometacina não alterou a secreção de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *ex vivo* espontânea (Figura 3A) ou estimulada por PMA (Figura 3B), pelas células peritoneais.



**Figura 3 - Efeito do tratamento profilático com extrato hidroalcoólico de *Chenopodium ambrosioides* sobre a produção de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).** Camundongos Swiss receberam, por gavagem, água destilada (CN: controle negativo), indometacina (10mg/Kg) (CP: controle positivo) ou EHCA (50mg/Kg) e após 1 hora receberam, por via ip., estímulo algogênico com ácido acético 1%. Os animais foram sacrificados 24 horas após a injeção de ácido acético. As células peritoneais foram cultivadas para avaliação da secreção de peróxido de hidrogênio espontânea (A) ou estimulada por PMA (B). Os dados representam a média + SEM de 5 animais por grupo.

## DISCUSSÃO

O modelo de contorções abdominais é um modelo de dor inflamatória aguda relacionado principalmente a via da ciclooxigenase<sup>13</sup> e, portanto, de nocicepção<sup>24</sup>, constituindo teste sensível para analgésicos de ação periférica<sup>12,35</sup> e que possui baixa especificidade<sup>4</sup>. Nossos resultados demons-

traram que o tratamento profilático com EHCA e com indometacina reduzem de forma significativa o número de contorções abdominais, corroborando com resultado de estudos prévios<sup>17,21</sup>. O EHCA, apesar de induzir alterações renais pontuais, não apresenta toxicidade subcrônica na dose terapêutica (5mg/kg) e não causa morte dos animais mesmo em dose 10 vezes maior<sup>34</sup>, que corresponde à dose utilizada em nosso estudo (50mg/kg). Entretanto, apesar de esta dose ser maior que a terapêutica, é 4 a 8 vezes menor que a previamente utilizada, ao nosso conhecimento, no único relato de efeito analgésico da espécie *Chenopodium ambrosioides* L. e em ratos<sup>21</sup>. Estudo esse que não elucidar detalhes sobre vias envolvidas e não avalia a relação da dor com o contexto inflamatório associado.

Atualmente é muito discutido o papel da dor na resposta imune e suas modulações recíprocas. As células imunes possuem efeito modulador importante não somente nos tecidos inflamados, com também em lesões nervosas e no sistema nervoso central<sup>25</sup>. Sabe-se que leucócitos são fontes de mediadores hiperalgésicos e analgésicos<sup>36</sup>. Destes, destacam-se os peptídeos opióides endógenos, que além de analgesia, não são limitados pelo fenômeno de tolerância que ocorre com medicamentos opióides<sup>39</sup>, podendo inclusive diminuir este efeito ao uso dessas drogas<sup>43</sup>. Na inflamação, esses peptídeos são fornecidos durante a fase aguda principalmente por granulócitos e em fase tardia por monócitos e macrófagos<sup>37</sup>. Os granulócitos armazenam em seus grânulos primários, liberando-os concomitantemente com enzimas bactericidas<sup>38</sup>.

A indometacina, controle positivo escolhido para o estudo por ser o primeiro anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) não-aspirina a ser introduzida no mercado<sup>7</sup>, inibe a síntese de prostaglandinas<sup>39</sup>, como a E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). É conhecido que a PGE<sub>2</sub> inibe o feedback da resposta imune celular<sup>16</sup>, podendo ser esse o motivo do relatado efeito imunomodulatório dos AINEs nas funções de macrófagos e linfócitos T<sup>9</sup>.

Para investigar se o efeito analgésico do EHCA estaria ou não relacionado a um efeito anti-inflamatório ou imunomodulador concomitante e isto estar causando a analgesia, investigamos o

perfil de células inflamatórias presentes no peritônio, 24 horas após a injeção do ácido acético, bem como a ativação destas pela produção de peróxido de hidrogênio. Em nosso estudo, dados relevantes para a sugestão de um possível mecanismo de ação são as semelhanças de efeitos do EHCA e da indometacina, ou seja, analgesia inicial e presença de recrutamento celular na inflamação tardia. Outro fato similar é que ambos foram incapazes de promover a secreção de  $H_2O_2$  tanto espontaneamente (derivada de macrófagos) quanto estimulada por PMA (derivada de macrófagos e neutrófilos). Esses resultados podem sugerir imunomodulação, ou que o efeito analgésico de ambos é efêmero, ou que a inibição de mediadores pré-formados poderia vir a desencadear um efeito rebote posterior. Para testar estas hipóteses será imprescindível a realização de uma avaliação da inflamação peritoneal aguda, ou seja, imediatamente após a quantificação das contorções abdominais para verificar se os mediadores inflamatórios estariam inibidos durante o efeito analgésico e ainda, avaliar a produção de citocinas locais e séricas para investigar a imunomodulação.

Nossos resultados divergem quanto ao tipo de recrutamento celular induzido pelo *C. ambrosioides* demonstrado anteriormente pelo nosso grupo<sup>10</sup>, pois naquele estudo decorreu-se basicamente por macrófagos e linfócitos, tal como implicado no uso de AINEs<sup>9</sup>, enquanto neste, exclusivamente por neutrófilos. Uma possível explicação encontra-se no uso de diferentes vias de administração do EHCA entre os experimentos.

Entretanto, a explanação mais provável para a mudança do predomínio de macrófagos e linfócitos para neutrófilos ocorrido no tratamento com EHCA seja a resposta de imunomodulação frente ao estímulo inflamatório e nociceptivo do ácido acético. Esse efeito protegeria os animais de uma resposta inflamatória exagerada, que pode ocorrer pela não-resolução do estímulo durante a mudança da fase da inflamação para o reparo. Nosso estudo avalia inflamação em uma fase tardia, uma vez que não é mais caracterizada a fase aguda – pelo tempo do estímulo doloroso ao sacrifício e por não haver predomínio de neutrófilos no sítio de estímulo<sup>12</sup>, e sim macrófagos. Esta imunomodulação também

existente ao uso de indometacina, embora teoricamente de forma menos eficiente, pois seu uso no modelo estudado apresentou tanto células marcadoras de estágios diferentes da inflamação, quanto manteve aumento de macrófagos, que existe desde o uso de AINE sem estado de não-inflamação<sup>9</sup>.

Outra explicação possível para o efeito analgésico observado neste modelo de dor inflamatória é a quantidade de neutrófilos e macrófagos, pois podem representar aumento de células com peptídeos opióides endógenos. Porém, avaliações adicionais tornam-se necessárias, já que a antinocicepção é limitada durante a inflamação inicial pelo número de receptores opióide e não pelo número de leucócitos contendo peptídeos opióides endógenos<sup>5</sup>.

Uma possibilidade ainda a ser aventada é o controle antinociceptivo por atuação do EHCA em outros fatores como bradicininas, prostaglandinas, fator de crescimento neuronal e citocinas. Há participação destes nos mecanismos de dor e analgesia, inclusive com indícios que quimiocinas (que são citocinas quimiotáticas), promovam a migração de células imunes e astrócitos, e induzam à proliferação de micróglia, células todas essas envolvidas na transmissão nociceptiva<sup>8</sup>.

## CONCLUSÕES

Neste estudo foi demonstrado o efeito antinociceptivo do EHCA com dose inferior às relatadas anteriormente, associando-o às alterações do perfil de leucócitos. Esses dados sugerem uma resposta analgésica imunologicamente relacionada. Avaliações adicionais são necessárias para compreensão desse efeito e o potencial analgésico ainda precisa ser confirmado em outros modelos de dor.

## Agradecimentos

Os autores agradecem às agências de fomento FAPEMA (Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão), CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pelo suporte financeiro ao projeto e pelas bolsas concedidas.



## REFERÊNCIAS

1. Agra MdF, Silva KN, Basílio IJLD, Freitas PFd, Barbosa-Filho JM. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. *Rev Brasil Farmacog* 2008; 18:472-508.
2. Almeida RN, Navarro DS, Barbosa-Filho JM. Plants with central analgesic activity. *Phytomedicine* 2001; 8(4):310-322.
3. Ballou LR, Botting RM, Goorha S, Zhang J, Vane JR. Nociception in cyclooxygenase isozyme-deficient mice. *PNAS* 2000; 97(18):10272-10276.
4. Bars DL, Gozariu M, Cadden SW. Animal Models of Nociception. *Pharmacol Rev* 2001; 53(4):597-652.
5. Brack A, Rittner HL, Machelska H, Shaqura M, Mousa SA, Labuz D et al. Endogenous peripheral antinociception in early inflammation is not limited by the number of opioid-containing leukocytes but by opioid receptor expression. *Pain*. 2004; 108(1-2):67-75.
6. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10(4):287-333.
7. Brune K, Hinz B. The discovery and development of antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2004; 50(8):2391-2399.
8. Catherine A. Chemokines, chemokine receptors and pain. *Trends Immunol* 2005; 26(10):529-534.
9. Cho J. Immunomodulatory effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) at the clinically available doses. *Arch Pharm Res* 2007; 30(1):64-74.
10. Cruz GVB, Pereira PVS, Patrício FJ, Costa GC, Sousa SM, Frazão JB, et al. Increase of cellular recruitment, phagocytosis ability and nitric oxide production induced by hydroalcoholic extract from *Chenopodium ambrosioides* leaves. *J Ethnopharmacol* 2007; 111: 148-154.
11. Dai Y, Ye WC, Wang ZT, Matsuda H, Kubo M, But PP. Antipruritic and antinociceptive effects of *Chenopodium album* L. in mice. *J Ethnopharmacol* 2002; 81(2):245-250.
12. de Vasconcelos DIB, Leite JA, Carneiro LT, Piuvezam MR, de Lima MR, de Moraes LC, et al. Anti-inflammatory and Antinociceptive Activity of Ouabain in Mice. *Mediators Inflamm* 2011; 2011:1-11.
13. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Cairns Smith W, Alastair Chambers W. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999; 354(9186):1248-1252.
14. Gadano A, Gurni A, López P, Ferraro G, Carballo M. *In vitro* genotoxic evaluation of the medicinal plant *Chenopodium ambrosioides* L. *J Ethnopharmacol* 2002; 81(1):11-16.
15. Goodwin JS, Ceuppens JL. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on immune function. *Seminars Arthritis Rheum* 1983; 13(Supplement 1):134-143.
16. Gordon B-M. Pain-like behaviours in animals – how human are they? *Trends Pharm Sci* 2004; 25(6):299-305.
17. Hajhashemi V, Ghannadi A, Mousavi S. Antinociceptive study of extracts of *Platanus orientalis* leaves in mice. *Res Pharm Sci* 2011; 6(2):123-128.
18. Harbone JB. *Phytochemical methods: a guide to modern techniques of plant analysis.*: Chapman and Hall; 1984.
19. Harvey A. Strategies for discovering drugs from previously unexplored natural products. *Drug Discovery Today* 2000; 5(7):294-300.

20. Hasselström J, Liu-Palmgren J, Rasjö-Wrååk G. Prevalence of pain in general practice. *Eur J Pain* 2002; 6(5):375-385.
21. Ibrionke GF, Ajiboye KI. Studies on the Anti-Inflammatory and Analgesic Properties of *Chenopodium ambrosioides* Leaf Extract in Rats. *Int J Pharmacol* 2007; 3(1):111-115.
22. Jardim C, Jham G, Dhingra O, Freire M. Composition and Antifungal Activity of the Essential Oil of the Brazilian *Chenopodium ambrosioides* L. *J Chem Ecol* 2008;34:1213-1218.
23. Koehn FE, Carter GT. The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(3):206-220.
24. Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain.* 2008; 137(3):473-477.
25. Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the Immune system in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6(7):521-532.
26. McCurdy CR, Scully SS. Analgesic substances derived from natural products (natreceuticals). *Life Sci* 2005; 78(5):476-484.
27. Mogil JS, Davis KD, Derbyshire SW. The necessity of animal models in pain research. *Pain* 2010; 151(1):12-17.
28. Nascimento FRF, Rodríguez D, Gomes E, Fernvik EC, Russo M. A method for multiple sequential analyses of macrophage functions using a small single cell sample. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36:1221-1226.
29. Nascimento FRF, Cruz GV, Pereira PV, Maciel MC, Silva LA, Azevedo AP, et al. Ascitic and solid Ehrlich tumor inhibition by *Chenopodium ambrosioides* L. treatment. *Life Sci* 2006;78(22):2650-2653.
30. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years. *J Nat Prod* 2007; 70(3):461-477.
31. O'Brien T, Breivik H. The impact of chronic pain—European patients' perspective over 12 months. *Scand J Pain* 2012; 3(1):23-29.
32. Palermo-Neto J, Fonseca ESM, Quinteiro-Filho WM, Correia CSC, Sakai M. Effects of individual housing on behavior and resistance to Ehrlich tumor growth in mice. *Physiol Behavior.* 2008;95(3):435-440.
33. Patrício FJ, Costa GC, Pereira PV, Aragao-Filho WC, Sousa SM, Frazao JB, et al. Efficacy of the intralesional treatment with *Chenopodium ambrosioides* in the murine infection by *Leishmania amazonensis*. *J Ethnopharmacol* 2008; 115(2):313-319.
34. Pereira WS, Ribeiro BP, Sousa AI, Serra IC, Mattar NS, Fortes TS, et al. Evaluation of the subchronic toxicity of oral treatment with *Chenopodium ambrosioides* in mice. *J Ethnopharmacol* 2010; 127(3):602-605.
35. Reichert JA, Daughters RS, Rivard R, Simone DA. Peripheral and preemptive opioid antinociception in a mouse visceral pain model. *Pain.* 2001; 89(2-3):221-227.
36. Rittner H, Brack A. Leukocytes as mediators of pain and analgesia. *Cur Rheumatol Rep* 2007; 9(6):503-510.
37. Rittner HL, Brack A, Machelska H, Mousa SA, Bauer M, Schäfer M, et al. Opioid Peptide-expressing Leukocytes: Identification, Recruitment, and Simultaneously Increasing Inhibition of Inflammatory Pain. *Anesthesiol* 2001; 95(2):500-508.
38. Rittner HL, Labuz D, Richter JF, Brack A, Schäfer M, Stein C, et al. CXCR1/2 ligands induce p38 MAPK-dependent translocation and release of opioid peptides from primary granules *in vitro* and *in vivo*. *Brain Behav Immun* 2007; 21(8):1021-1032.
39. Rittner HL, Brack A, Stein C. Pain and the immune system. *Brit J Anaesthesia* 2008;101(1):40-44.

40. Saastamoinen P, Leino-Arjas P, Laaksonen M, Lahelma E. Socio-economic differences in the prevalence of acute, chronic and disabling chronic pain among ageing employees. *Pain* 2005;114(3):364-371.
41. Smith BH, Elliott AM, Chambers WA, Smith WC, Hannaford PC, Penny K. The impact of chronic pain in the community. *Family Pract* 2001; 18(3):292-299.
42. Yunes RA, Cechinel Filho V, Ferreira J, Calixto JB. The use of natural products as sources of new analgesic drugs. In: Atta ur R, ed. *Studies in Natural Products Chemistry*. Volume 30: Elsevier; 2005:191-212.
43. Zöllner C, Mousa SA, Fischer O, Rittner HL, Shaqura M, Brack A et al. Chronic morphine use does not induce peripheral tolerance in a rat model of inflammatory pain. *J Clin Invest* 2008; 118(3):1065-1073.

**\*Autora para correspondência:**

Prof<sup>a</sup> Dra Flávia Nascimento

**E-mail:** nascimentofrf@yahoo.com.br

## NORMAS DE PUBLICAÇÃO

A Revista do CCBS tem por finalidade publicar trabalhos científicos, desenvolvidos por pesquisadores, docentes de graduação e pós-graduação, alunos ligados aos departamentos que integram o Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Destina-se também à publicação de artigos de interesse para as Ciências da Saúde, desenvolvidos em outros departamentos da UFMA ou por instituições de pesquisa.

### 1 CLASSIFICAÇÃO DOS ARTIGOS

Os artigos devem enquadrar-se nas seguintes categorias:

- a) artigos científicos de natureza clínica ou experimental, contendo informações novas ou relevantes;
- b) artigos de revisões com síntese e interdisciplinaridade dos conhecimentos abordados, com análise crítica do material bibliográfico pesquisado;
- c) caso clínico com relatos e uso de novos métodos;
- d) matérias afins e artigos de interesse na área da saúde, sob o aspecto interdisciplinar;
- e) informativo com apresentação de notícias sobre os cursos abrangidos pela área, pesquisa em andamento e eventos de interesse da área;
- f) carta ao editor com críticas, consultas ou sugestões de artigos publicados;
- g) editoriais.

### 2 NORMAS GERAIS

- a) Não serão aceitos trabalhos já publicados ou submetidos simultaneamente à apreciação por parte de outros periódicos ou quaisquer outras publicações;
- b) os trabalhos serão analisados por membros da Comissão Editorial ou por consultores especializados no assunto e somente serão aceitos após o parecer dos mesmos, podendo sofrer correções ou modificações para adequação às normas após prévia consulta;
- c) em cada edição serão selecionados o máximo de 12 (doze) trabalhos. Os não selecionados serão apreciados por ocasião das edições seguintes. Decorridos um ano sem que tenham sido selecionados, serão devolvidos aos autores com justificativa do editor;
- d) os conceitos emitidos nos trabalhos serão de responsabilidade integral dos autores;
- e) à Revista reservam-se todos os direitos autorais dos trabalhos publicados, permitindo entretanto a sua posterior reprodução como transcrição, com devida citação da fonte;

- f) cada autor para correspondência terá direito a 02 (dois) volumes impressos e receberá também o volume em PDF.

### 3 APRESENTAÇÃO DOS ORIGINAIS

- a) Os trabalhos deverão ser apresentados no Word, digitados em fonte Times New Roman corpo 12, com espaço duplo e margem de 3 cm de cada lado, em papel A4, sem qualquer outro tipo de formatação, a não ser:
  - indicação de caracteres (negrito e itálico) para ressaltar termos ou nomes específicos;
  - recuo de 1 cm no início do parágrafo;
  - deve-se colocar entre aspas as citações diretas, ou seja, idênticas ao original. Quanto às citações com mais de três linhas, dá-se um recuo de parágrafo de 2 cm, com fonte corpo 10;
  - uso de aspas (não usar caixa alta);
  - os textos não devem exceder 15 laudas. - texto (incluindo tabelas e quadros), esquemas e figuras devem ser submetidos em arquivo separado no Power Point.
  - fotos e ilustrações, quando existirem, deverão ser encaminhadas na forma original. Devem-se indicar à lápis, no verso: autor, título abreviado e sentido da figura. Os autores deverão manter uma cópia do original em seu poder para possíveis solicitações num eventual extravio.
  - A publicação de imagens em cores será custeada pelo(s) autor(es) interessado(s), que deve(m) expressar seu interesse no momento da submissão do artigo.
- b) Redação  
Os originais deverão ser redigidos em português, de acordo com a norma culta do idioma nos seus aspectos morfológicos e sintéticos. O abstract deverá ser corrigido por um nativo da língua inglesa antes da submissão.
- c) A página de rosto deverá conter as informações na seguinte ordem:
  - título e subtítulo, se houver, em português;
  - título e subtítulo, se houver, em inglês;
  - nome(s) do(s) autor(es);
  - título, vínculos e filiações em notas de rodapé;
  - resumo indicativo ou informativo em português com tradução em inglês logo abaixo, acompanhado dos descritores que identifiquem o conteúdo e sua versão para o inglês. Deve ser disposto em apenas um único parágrafo, usando o verbo na voz ativa e na terceira pessoa do singular. Contendo no máximo 250 palavras.



- d) Ordem dos elementos que constituem o texto
- Título e subtítulo (se houver) no primeiro idioma
  - Título e subtítulo (se houver) no segundo idioma
  - Nome(s) do(s) autor(es)
  - Resumo em português
  - Descritores em português
  - Resumo em inglês
  - Descritores em inglês
  - Introdução
  - Material e métodos
  - Resultados
  - Discussão
  - Conclusão(ões)
  - Referências
- e) As ilustrações (desenhos, gráficos, fotografias, plantas, mapas entre outras) são consideradas figuras e devem ser limitadas ao mínimo indispensável. Devem ser apresentadas com legendas numeradas em sequência, com algarismos arábicos precedidos do nome Figura, logo abaixo da figura a que se refere. As fotografias deverão ser em preto e branco. Caso o autor deseje que as mesmas sejam coloridas, arcará com a despesa da impressão colorida.
- f) As tabelas e os quadros devem ser numerados consecutivamente em algarismo arábico, com o respectivo título, acima do quadro e ou tabela a que se refere.
- g) Os nomes de medicamentos e materiais registrados, produtos comerciais, devem aparecer em notas de rodapé (indicadas por asterisco ou números arábicos e restritos ao indispensável). O texto deve conter somente nome genérico.

#### 4 CITAÇÕES E SISTEMAS DE CHAMADAS

Sempre que for mencionada uma citação bibliográfica no texto, indica-se a fonte consultada. Para efeito de padronização, recomenda-se a citação pelo sobrenome do autor, o número da referência sobrescrito, seguido da data de publicação, a saber:

- a) Quando o nome do autor não estiver incluído na sentença, indica-se no final da frase o(s) número(s) correspondente(s) ao(s) autor(es).  
Ex.: Estudos com ressonância magnética demonstram várias mudanças na articulação temporomandibular antes desconhecidas<sup>18</sup>.
- b) Quando o nome do autor fizer parte da sentença, somente o ano a data aparecem entre parênteses.

Ex.: Sano<sup>18</sup> (2000) cita que estudos com ressonância magnética demonstram várias mudanças [...] Sano<sup>18</sup> (2000) afirma que os estudos com RM demonstram várias mudanças [...].

- c) Trabalhos de um mesmo autor, de um mesmo ano, acrescentam-se à data, letras minúsculas do alfabeto latino sem espaçamento.

Ex.: Para Sano<sup>18</sup> (2000a) estudos com ressonância magnética demonstram várias mudanças [...]. Sano<sup>19</sup> (2000b) cita que estudos com ressonância magnética demonstram várias mudanças [...].

- d) Quando houver coincidência de autores com o mesmo sobrenome e mesma data, acrescentam-se as iniciais de seus pré-nomes.

Ex.: Para Sano<sup>18</sup>, L. (2000) estudos com ressonância magnética demonstram várias mudanças [...]. Sano<sup>19</sup>, M. (2000) cita que estudos com ressonância magnética demonstram várias mudanças [...].

- e) Quando o trabalho pertencer a dois autores, indica-se o sobrenome dos dois autores, separados por uma vírgula, seguido do ano.

Autor incluído na sentença  
De acordo com Kreiborg, Cohen<sup>9</sup> (1992), os fenômenos mais pronunciados antes da [...].  
Autor não incluído na sentença  
Ex.: Os fenômenos mais pronunciados antes da<sup>9</sup> (mesmo que item 4, letra a).

- f) Quando se tratar de trabalhos de mais de dois autores, indica-se o sobrenome do primeiro, seguido da expressão latina et al., e o ano.

Autor incluído na sentença  
De acordo com Abreu<sup>1</sup> et al. (1990), os fenômenos mais pronunciados antes da [...].  
Autor não incluído na sentença  
Ex.: Os fenômenos mais pronunciados antes da<sup>1</sup> (mesmo que item 4, letra a)

- g) Quando se tratar de publicações diferentes, indica-se o sobrenome dos autores e o ano.

Autores incluídos na sentença  
Abreu<sup>1</sup> et al. (1990), Kreiborg, Cohen<sup>9</sup> (1992) e Sano<sup>18</sup>(2000) afirmaram que os fenômenos mais pronunciados antes da [...].

Autores não incluídos na sentença Ex.: Alguns estudos<sup>1,9,18</sup> têm investigado os fenômenos mais pronunciados antes da [...].

- h) Os trabalhos publicados por entidades coletivas, deve ser mencionada a fonte, entre parênteses, no final da citação.

Ex: Sistema Educacional Brasileiro obedece a normas e metas consultivas (BRASIL<sup>3</sup>,1990).

- i) Citado por outros autores (apud)

Abreu et al. (1990 apud Cohen<sup>9</sup>, 1992) afirma que um determinado grau de respostas [...].

## 5 REFERÊNCIAS

As referências devem ser elaboradas obedecendo ao disposto no Estilo Vancouver. Todo autor citado deve constar em lista chamada REFERÊNCIAS, devendo ser ordenados alfabeticamente pelo sobrenome do primeiro autor ou pela primeira palavra do título (quando sem autoria), antecedido de numeração progressiva. Os títulos de periódicos devem ser abreviados de acordo com o index to Dental Literature e impressos sem negrito, itálico ou grifo, não devendo ser pontuados e tendo a mesma apresentação em todas as referências. Nas publicações com até seis autores, citam-se todos; acima de seis autores, cita-se o primeiro seguido da expressão latina et ai. Comunicações pessoais, trabalhos em andamento e os não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas citados em notas de rodapé.

### 5.1 Exemplos

#### a) Livros

Livro com um autor

Madeira MC. Anatomia da face. 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 1997.

Livros com dois autores

Stock CJR, Nehammer CF. Endodontia na prática clínica. 3ª ed. São Paulo: Pancast; 1994.

Livro com até seis autores, citam-se todos. Acima de seis autores, cite os seis primeiros seguido da expressão et al.

Livro em suporte eletrônico

Braselli A. Toxoplasmose. [monografia online]. [citado 2003 jan 30]. Disponível: URL: [http:// www.infecto.edu.uy](http://www.infecto.edu.uy)

Ueki N, Higashino K, Ortiz-Hidalgo CM. Histopathology [monografia em CD-ROM]. Houston: Addison Books; 1998. [citado 2002 fev27]. Disponível em: URL: <http://www.hist.com/dentistry>

Capítulo de livro

Puricelli E. Retenção dentária. In: Gonçalves EAN, Feller C. Atualização dentária na clínica odontológica. São Paulo: Artes Médicas; 1998. p. 3-28.

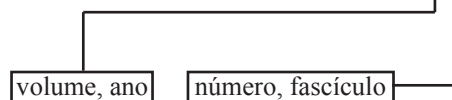
Capítulo de livro em suporte eletrônico

Wada CS. Determinações bioquímicas. In: Moura RA, Wada CS, Purchio A, Almeida TV. Técnicas de laboratório [monografia on-line]. São Paulo: Atheneu; 1998. [citado 1999 maio 27]. Disponível em: URL: <http://www.sinuses.com/postsurg.htm>

#### b) Artigo de periódico

Com um autor

Varella JAF. Fatores biológicos no preparo da cavidade. Rev Assoc Paul Cir Dent 1961; 15(3): 149-154.



Com dois autores

Jürgensen CA, Jürgensen LD. Passivação do cobre, alternativa para obtenção da condição de anaerobiose. Rev Brás Pat Clin 1982; 18(3):58-63.

Com mais de seis autores

Zoitopoulos L, BrailsforDSR, GelbierS, Ludfore RW, Marchant SH, Beighton D, et ai. Dental caries and caries-associated microorganisms in the saliva and plaque of 3 and 4-year-old afro-caribbean and caucasian children in south London. Archs Oral Biol 1997; 41(11):1011-1018.

Em suporte eletrônico

Szwarcwald C, Barbosa Jr A, Fonseca MGR Estimativa do número de crianças (O a 4 anos) infectadas pelo HIV. Brasil. 2000. [citado 2002 mar 12]. Disponível em: URL [http:// www.aids.gov.br/final/artigo.htm](http://www.aids.gov.br/final/artigo.htm).

Resumo

Varella JAF. Fatores biológicos no preparo da cavidade [resumo]. Rev Assoc Paul Cir Dent 1961; 15(3): 149.

Sem indicação de autor

The residual caries dilemma. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1999; 22(2):439-441.

Volume com suplemento

Basting RT, Serra MC, Paulillo LAMS. Preparos de cavidades na era da dentística restauradora. *Rev ABO Nac* 2000; 8 Suple 1:176-181.

Fascículo sem indicação de volume

Jürgensen CA, Jürgensen LD. Passivação do cobre, alternativa para obtenção da condição de anaerobiose. *Rev Brás Pat Clin* 1982; (3):58-63.

Sem indicação de volume ou fascículo

Jürgensen CA, Jürgensen LD. Passivação do cobre, alternativa para obtenção da condição de anaerobiose. *Rev Brás Pat Clin* 1982:58-63.

Artigo citados por outros autores (apud)

Hellwig E. Clinical evaluation of chemomechanical caries removal in primary molars and its acceptance by patients (2001) apud Maragakis GM, Hahn P, Hellwig E *Caries Rés Sept* 2001; 35(3):205-210.

#### c) Dissertações e teses

Alves CMC. Análise morfométrica dos melanossomos presentes no interior do queratinócito na gengiva normal e inflamada em humanos [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 1996.

Em suporte eletrônico

Azevedo VMNN. Avaliação clínica de pacientes portadores de lesões dentárias cervicais não cariosas relacionadas com alguns aspectos físicos, químicos e mecânicos da cavidade bucal [Tese em CD-ROM]. Bauru: Faculdade de Odontologia da USP; 1994.

#### d) Trabalhos apresentados em evento

Debortoli G. Ecoinformação: aquisição e uso da informação na preservação dos recursos naturais. In: 20º Congresso Brasileiro de Biblioteconomia, Documentação e Ciência da Informação: 2002; Fortaleza. Anais. Fortaleza: Centro de Convenção do Ceará; 2002. p. 50-65.

Em suporte eletrônico

Aun MP. Antigas nações, novas redes: as transformações do processo de construção de políticas de informação [CD-ROM]. In: 20º Congresso Brasileiro de Biblioteconomia, Documentação e Ciência da Informação: 2002; Fortaleza. Anais. Fortaleza: Centro de Convenção do Ceará; 2002. p. 90-101.

#### e) Leis, decretos, portarias etc.

Brasil. Lei nº 8926, de 9 de agosto de 1994. Torna obrigatória a inclusão, nas bulas de medicamentos, de advertências e recomendações sobre seu uso por pessoas de mais de 65 anos. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília 1998; 126(190):19291-19292.

Brasil. Decreto-Lei nº 2481, de 3 de outubro de 1998. Dispõe sobre o gesto provisório para o médico estrangeiro em situação ilegal em território nacional, *diário oficial [da] Republica Federativa do Brasil*, Brasília 1998; 126(192):19292-19295.

## 6 ENTREGA DE ORIGINALS

### 6.1 Os trabalhos deverão ser enviados para:

E-mail: [revistaccbsufma@yahoo.com.br](mailto:revistaccbsufma@yahoo.com.br) ou entregues em envelope lacrado contendo uma cópia impressa e uma cópia em CD. No envelope deverão estar as seguintes informações: Nome de autor para correspondência e e-mail.