

ISSN 1516-7534

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

Revista de Ciências da Saúde



São Luís
2010



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

Prof. Dr. Natalino Salgado Filho
Reitor

Prof. Dr. Antônio José Silva Oliveira
Vice-Reitor

Prof. Dr. Fernando Carvalho
Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação

Prof^a Ms. Elizabeth Barcelos de Sousa Barroqueiro
Diretora do Centro de Ciências Biológicas da Saúde

REVISTA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - Rev. Ciência
Saúde (Publicação do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universi-
dade Federal do Maranhão). São Luis, 2010.

2010 - v. 12; n. 1.

ISSN 1516-7534

1. Ciências da Saúde - Periódico.

CDD 616
CDU 616. (05)



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

Caro leitor,

É com grande satisfação que colocamos o primeiro fascículo do volume 12 da Revista de Ciências da Saúde (RCS), com relevantes trabalhos na área da saúde.

Dessa forma, a revista se consolida como um canal de divulgação dos inúmeros trabalhos produzidos em todos os cursos de graduação e pós-graduação do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), assim como, busca expandir seus horizontes à produção científica feita em outras instituições do Estado ou fora dele.

Gostaríamos ainda de informar aos leitores que esse ano grandes esforços estão sendo produzidos para que a mesma tenha acesso on-line facilitando a busca de artigos e das informações divulgadas. Esperamos assim, que em um futuro próximo possamos indexar a RCS às grandes bibliotecas on-line. Assim, ela passará a ocupar lugar de destaque nacional pelo valor inédito de seu conteúdo e importância da informação científica divulgada para o Estado, região, país e mundo, tendo em vista que a ciência não tem fronteiras.

Prof^a. Dr^a. Elizabeth de Sousa Barcelos Barroqueiro
Diretora do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Revista do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

**CIÊNCIAS AQUÁTICAS
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
EDUCAÇÃO FÍSICA
ENFERMAGEM
FARMÁCIA
MEDICINA
NUTRIÇÃO
ODONTOLOGIA**



SUMÁRIO



Efeito do mesocarpo de babaçu no metabolismo de carboidratos em camundongos de diferentes linhagens.....	11
PINHEIRO, MT; GUEDELHA, NND; MATOS, AG; SILVA, LA; MACIEL, MCG; COSTA, GC; BARROQUEIRO, ESB; NASCIMENTO, FRF; GUERRA, RNM	
Sexualidade na menopausa precoce.....	18
QUEIROZ, LLC; SOUSA, RML; NUNES, JKVRS; SOARES, DL; DUARTE, TB; MOCHEL, EG; CHEIN, MBC; BRITO, LMO	
Análise da mortalidade materna no município de São Luís, 2006.....	23
QUEIROZ, LLC; CURVINA, MFB; BEZERRA, MLM; MOCHEL, EG	
Doenças emergentes, reemergentes e negligenciadas: Revisão de literatura.....	29
AFONSO, PS; CUNHA, VB; MENEZES, GA; OLIVEIRA, LP; RAMOS FILHO, CHL; ROCHA, ML; SOARES, MCM; NASCIMENTO, FRF	
Estudantes de educação física da UFMA conhecem o protocolo para atendimento emergencial às vítimas de avulsão dental?.....	39
ABREU, TQ; LOPES, FF; THOMAZ, ÉBAF; SOUZA, SFC	
Prevenção do câncer de colo uterino: achados citológicos e microbiológicos em mulheres e uma cidade do nordeste - Maranhão.....	45
CAMPOS, RS; SILVA, IC; SILVA, LRL; PINTO, MLS; MOCHEL, EG	
A Própolis como agente coadjuvante no controle da placa bacteriana e gengivite.....	49
SÁ, EM; COSTA, EL; COSTA, JF; NEVES, MIR; CASANOVAS, RC	
Resistência bacteriana e a produção de beta-lactamases de espectro ampliado(ESBLs).....	57
ABREU, AG; GONÇALVES, AG	
Prevalência de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA) em hospitais públicos e privados de São Luis, MA, Brasil.....	67
ABREU, AG; NOVAIS, TMG; MARQUES, SG; GONÇALVES, AG	
Alteração no perfil bioquímico induzido por reação inflamatória granulomatosa em camundongos.....	73
RIBEIRO, BP; PEREIRA, WS; SOUSA, AIP; GUERRA, RNM; NASCIMENTO, FRF	
Normas para publicação.....	80

EFEITO DO MESOCARPO DE BABAÇU NO METABOLISMO DE CARBOIDRATOS EM CAMUNDONGOS DE DIFERENTES LINHAGENS

PINHEIRO, Mayara T.¹
GUEDELHA, Nasser Natal D.²
MATOS, Alexis G.³
SILVA, Lucilene A.⁴
MACIEL, Márcia Cristina G.⁵
COSTA, Graciomar C.⁴
BARROQUEIRO, Elizabeth S B⁵
NASCIMENTO, Flávia Raquel F.⁶
GUERRA, Rosane Nassar M.^{6*}

Resumo: *Orbignya phalerata* Mart, Família (Arecaceae), palmeira oleaginosa cujo fruto é conhecido como coco babaçu. Do mesocarpo é obtida uma farinha comercializada no Maranhão. Que vem sendo incorporada a matriz alimentar na composição de dietas regionais, devido ao elevado teor de carboidratos e a presença de fibras. Com base nessas considerações esse trabalho avaliou o efeito da farinha do mesocarpo do babaçu sobre o metabolismo de lipídeos e a concentração de uréia sanguínea em camundongos de diferentes linhagens. Foram utilizados camundongos machos das linhagens; BALB/c(H-2^d), DBA/2(H-2^d), CBA(H-2^k), C3H/HePas(H-2^k) e C57BL/6(H-2^b) (5animais/grupo), com idade entre 2 e 3 meses. Os animais foram divididos em dois grupos com n=5 animais cada: o primeiro recebeu água, ração e tratamento oral, *ad libitum*, com EAB na concentração de 50mg/dia, durante 30 dias. EAB (Babaçu) e o segundo, água e ração (Controle). Após 30 dias de tratamento o soro foi obtido por centrifugação da sangria feita por punção cardíaca. O tratamento com EAB reduziu o número de células esplênicas na linhagem C3H/HePas e BALB/c. A concentração de colesterol total foi maior nos grupos tratados com EAB na linhagens CBA e menor do que o controle nos camundongos C3H/HePas. O EAB reduziu significativamente a concentração sérica de uréia, em todas as linhagens, exceto em camundongos C57BL/6. Com base nesses resultados é possível inferir que o tratamento por 30 dias com EAB não teve efeitos sobre o número total de células da medula e não interferiu na variação ponderal. Entretanto, em algumas linhagens ocasionou alterações pontuais que incluíram, em algumas linhagens: redução no número de células esplênicas e alteração na concentração sérica de colesterol e uréia. Possivelmente devido ao levado teor de carboidratos do extrato.

Descritores: Babaçu; Metabolismo Glicolípídico; Toxicidade; MHC; Camundongos;

Abstract: Effect of babassu mesocarpo n carbohydrates metabolism in mice from different strains. *Orbignya phalerata* Mart., (Arecaceae), is an oil palm tree known as babassu. From the fruits mesocarpo it was obtained a kind of flour commercialized in the Maranhão. This flour is popularly consumed as food due to it rich carbohydrate and fiber content. Based on this it was the aim of this work evaluated the effect of the babassu mesocarp flour of on the lipid metabolism and urea concentration in mice of different strains. Male mice of BALB/c(H-2^d); DBA/2(H-2^d); CBA(H-2^k); C3H/HePas(H-2^k) and C57BL/6(H-2^b) strains (5animals/group), with age between 2 and 3 months, were treated with an aqueous extract prepared with babassu mesocarp flour [EAB (2mg/mL – 50mg/day)], orally, *ad libitum*, during 30 days. Those groups were compared to untreated animals from the same strain. At the end the serum was obtained for biochemical evaluation. The treatment with EAB reduced the splenic cell numbers in C3H/HePas and BALB/c strains. The total cholesterol concentration was increased after EAB treatment in CBA in contrast to the lower concentration found in C3H/HePas mice. The EAB significantly reduced the urea concentration, in all strains, except in mice C57BL/6. Based on these results are possible to infer that the treatment with EAB, during 30 days, has neither effect on bone marrow cell numbers nor on weight variation. However, in some strains it was possible to detect a reduction on splenic cell numbers and decreased cholesterol and urea rates, possible due to the rich carbohydrate content of this extract.

Descriptors: Babassu; Glycolipidic metabolism; Toxicity; Mice; MHC;

¹ Farmacêutica, mestre em Ciências da Saúde pela UFMA.

² Farmacêutico.

³ Médico.

⁴ Doutorando(a) em Patologia Experimental pela Fiocruz-BA.

⁵ Doutoranda em Biotecnologia – Renorbio.

⁶ Professoras do Departamento de Patologia - UFMA.

INTRODUÇÃO

Orbignya phalerata Mart, Família (Arecaceae), é uma palmeira oleaginosa cujo fruto é conhecido popularmente como coco babaçu, coco de macaco, aguçu ou uauçu²². Essa palmeira é nativa do meio norte brasileiro, onde também se encontra a maior densidade dessa espécie³.

Do mesocarpo é obtida uma farinha amplamente comercializada e utilizada pela população como alimento e como medicamento. Dados etnobotânicos indicam que essa farinha pode ser utilizada no tratamento de feridas crônicas, úlceras gástricas, úlceras duodenais, inflamações diversas, tumores, obesidade entre outras doenças^{6,8,24}.

A farinha do mesocarpo de babaçu vem sendo incorporada a matriz alimentar na composição de dietas regionais, devido ao elevado teor de carboidratos e a presença de fibras. Em relação aos efeitos terapêuticos foi observada variação na atividade na utilização de camundongos que expressam diferentes haplótipos de H-2.

Com base nessas considerações esse trabalho avaliou o efeito da farinha do mesocarpo de babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.) sobre o perfil glicolipídico e sobre a concentração sérica de uréia em camundongos de diferentes linhagens. Adicionalmente foram avaliados alguns parâmetros de imunotoxicidade que incluíram avaliação sobre a variação ponderal e sobre a celularidade de órgãos linfóides.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados camundongos machos das linhagens; BALB/c (H-2^d), DBA/2 (H-2^d), CBA (H-2^k), C3H/HePas (H-2^k) e C57BL/6 (H-2^b) (5 animais/grupo), com idade entre 2 e 3 meses e peso entre 20 e 30 gramas, fornecidos pelo Biotério de Camundongos Isogênicos da Universidade de São Paulo- USP e pelo Biotério Central da Universidade Federal do Maranhão. Os animais foram mantidos em temperatura ambiente de 26 ± 2°C, com umidade relativa de 44-56%, em ciclos de claro e escuro de 12 horas, com acesso livre a

água e ração. Todo o procedimento descrito foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética Experimental da Universidade Estadual do Maranhão. Protocolo nº 009/2007.

Extrato Aquoso do Mesocarpo de Babaçu - EAB

O Extrato foi preparado com 20g de farinha do mesocarpo de babaçu e 500mL de água filtrada. A suspensão foi submetida à maceração por 24 horas, a temperatura ambiente, com agitação eventual. Em seguida, a suspensão foi filtrada e a água renovada para mais uma extração de 24 horas. O produto da extração foi filtrado e considerado como extrato aquoso de mesocarpo de babaçu (EAB). Para determinação do rendimento e da concentração final do extrato três alíquotas de 1 mL do EAB, foram levadas à estufa, até a desidratação completa do solvente. O rendimento do extrato foi de 10%.

Tratamento com EAB

Os animais foram divididos em dois grupos com n=5 animais/grupo: o primeiro recebeu água, ração e EAB (BABAÇU) e o segundo, recebeu água e ração (CONTROLE). Os animais do grupo BABAÇU receberam EAB por via oral, *ad libitum*, durante 30 dias, com dose aproximada de 50mg/Kg/dia.

Obtenção do soro

Ao final do tratamento o sangue foi obtido por punção cardíaca, com auxílio de agulha e seringa. As amostras foram centrifugadas a 1500 RPM, por 10 minutos, e o soro obtido foi armazenado -20°C, até a realização dos ensaios.

Avaliação bioquímica no soro

Tanto a dosagem de colesterol total como a de uréia foi feita conforme instruções do fabricante (LABTEST, Brasil).

Obtenção e Contagem de células da medula

Os animais foram sacrificados e as células da medula obtidas por perfusão do fêmur com 1mL de PBS. Desta suspensão celular foram retirados 90µL aos quais foram adicionados 10µL de cris-

tal violeta (0,05% em ácido acético a 30%) para contagem do número de células. O número total de células foi quantificado em câmara de Neubauer, com auxílio de microscópio ótico de luz comum.

Obtenção e Contagem das Células Esplênicas

Os animais foram sacrificados e o baço removido e pesado. As células esplênicas foram obtidas após trituração do órgão, em capela de fluxo laminar, com auxílio de agulha estéril, utilizando 3mL de meio RPMI-1640 incompleto. As suspensões celulares foram transferidas para tubos de 15 mL e mantidas em banho gelo. Desta suspensão celular foram retirados 90µL e adicionados a 10µL de cristal violeta (0,05% em ácido acético a 30%), para quantificação do número total de células em câmara de Neubauer com auxílio de microscópio ótico de luz comum.

Análise Estatística

Os dados foram expressos como a média ± desvio padrão (DP). A análise estatística foi feita por teste t de Student com correção de Welch ou por análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Newman Keuls, sendo o nível de significância $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas com auxílio do programa Prism versão 5,0.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra que o tratamento com EAB reduziu o número de células esplênicas nas linhagens C3H/HePas e BALB/c, mas não ocasionou variações no número de células da medula, em nenhuma das linhagens tratadas com o extrato quando em comparação com os resultados obtidos nos controles da mesma linhagem.

Tabela 1 - Número de células da medula e do baço de camundongos de diferentes linhagens tratados com extrato aquoso de mesocarpo de babaçu (EAB) via oral, durante 30 dias.

Linhagem	Nº Célis da Medula(x10 ⁶)		Nº Célis do Baço(x10 ⁷)	
	Controle	EAB	Controle	EAB
BALB/c	4 ± 1	4 ± 2 ^a	5 ± 1	3 ± 1*
DBA/2	4 ± 1	4 ± 2	4 ± 1	4 ± 1
CBA	2 ± 1	2 ± 1	5 ± 1	5 ± 1
C3H/HePas	2 ± 1	2 ± 1	5 ± 1	3 ± 1*
C57Bl/6	2 ± 1	2 ± 1	4 ± 1	4 ± 1

^a Os resultados correspondem a X±SD de 5 animais por grupo.

(*) $P < 0,05$ na comparação dos animais tratados com os controles da mesma linhagem.

A tabela 2 mostra que o tratamento com EAB aumentou a concentração de colesterol total em camundongos das linhagens CBA e em contrapartida reduziu na linhagem C3H/HePas. O tratamento com EAB também reduziu significativamente a concentração sérica de uréia, em todas as linhagens, exceto em camundongos C57Bl/6. Os demais resultados não foram diferentes do controle.

Tabela 2 - Concentração sérica de colesterol total e uréia em camundongos de diferentes linhagens tratados com extrato aquoso de mesocarpo de babaçu (EAB) via oral, durante 30 dias.

Linhagem	Colesterol total		Uréia	
	Controle	EAB	Controle	EAB
BALB/c	9 ± 4	16 ± 8	6 ± 1	5 ± 1*
DBA/2	18 ± 4	24 ± 5	26 ± 8	4 ± 4*
CBA	9 ± 4	27 ± 2*	7 ± 1	3 ± 3*
C3H/HePas	47 ± 23	18 ± 4*	52 ± 11	2 ± 1*
C57Bl/6	47 ± 7	51 ± 4	67 ± 6	49 ± 2

^a Os resultados correspondem a X±SD de 5 animais por grupo.

(*) $P < 0,05$ na comparação dos animais tratados com os controles da mesma linhagem.

DISCUSSÃO

A avaliação do número de células da medula (Tabela 1) mostrou que o tratamento com EAB não alterou esse parâmetro em nenhuma linhagem. Esses dados diferem dos anteriormente descritos por Azevedo⁵ (2004) e Ferreira¹² et al (2004) que detectaram um significativo aumento no número de células da medula. Possivelmente, por conta do tipo de tratamento oferecido, pois enquanto aqui foi utilizado o extrato aquoso, nos resultados descritos pelos outros autores as avaliações foram realizadas em animais tratados com uma suspensão de mesocarpo de babaçu. Assim, é razoável supor que as diferenças encontradas estejam relacionadas a compostos insolúveis em água que estavam presentes na solução utilizada anteriormente.

Outro parâmetro de imunotoxicidade avaliado foi o número total de células do baço, visto que o baço é um órgão linfóide secundário e local importante de armazenamento e ativação de linfócitos B e T^{11,17}. Foi possível constatar que o tratamento com EAB reduziu significativamente o número de células esplênicas em camundongos BALB/c (H-2^d) e C3H/HePas (H-2^k), mas não teve efeito nas demais linhagens (Tabela 1).

A redução no número de células de baço foi acompanhada de uma significativa redução no peso do órgão (dados não mostrados) em camundongos C3H/HePas, entretanto o tratamento não teve o mesmo efeito em animais BALB/c, nos quais o peso do órgão manteve-se inalterado. Curiosamente, camundongos CBA que tem H-2 semelhante à linhagem C3H/HePas (H-2^k), não apresentaram alterações nem no número de células esplênicas, nem no peso do baço. Assim, estes resultados em conjunto mostram efeitos pontuais do EAB quanto ao número de células esplênicas e seu reflexo no peso total do órgão em animais com diferentes haplótipos de H-2, sem que tenha sido possível estabelecer uma relação direta entre o H-2 e o efeito observado.

Resultados anteriores obtidos em camundongos C57BL/6 por Azevedo⁴ et al (2003) e Ferreira¹² (2004) tratados com solução aquosa de mesocarpo de babaçu, mostraram redução no número de células do baço, o que não foi aqui detectado. Reforçando mais uma vez a hipótese de que a filtração da solução que resultou na obtenção do EAB pode estar associada às diferenças encontradas.

O tratamento com EAB só alterou a concentração de colesterol em animais C3H/HePas e CBA, mas não causou alterações nas demais linhagens (BALB/c; DBA/2 e C57BL/6) (Tabela 2). Mais uma vez, não foi possível estabelecer relação direta entre os efeitos observados e o H-2 dos animais. Embora o tratamento tenha tido efeito sobre as duas linhagens H-2^K, esse efeito foi oposto, pois enquanto em C3H/HePas ocorreu redução, na linhagem CBA ocorreu aumento na concentração de colesterol.

Alterações nos depósitos lisossômicos são decorrentes da redução na concentração de colesterol e estão entre as alterações metabólicas mais frequentemente associadas a um defeito enzimático que envolve baço^{25,26,28}. Dessa forma, é razoável supor que a redução na concentração de colesterol observada em animais C3H/HePas, está relacionada à redução no número de células esplênicas e a redução no peso do baço.

As funções do baço fazem parte do metabolismo orgânico e distúrbios desse órgão estão relacionados a diferentes doenças, além de serem con-

siderados como sinais de imunotoxicidade^{19,20}. A redução de colesterol pode afetar a fisiologia celular ao alterar o influxo de potássio e sódio⁹, reduzir a capacidade endocítica das células¹⁵ e promover morte celular, visto que o colesterol é um componente particularmente específico das membranas celulares e a sua concentração circulante está relacionada à inibição da proliferação celular^{2,16,23}. Aumentos e reduções na concentração de colesterol circulante têm sido associados ao consumo de carboidratos¹⁴, como é o caso do EAB.

Nesse estudo foi ainda avaliado o efeito do EAB sobre a concentração de uréia, já que a produção de uréia tem sido frequentemente relacionada não só ao metabolismo de proteínas, mas também carboidratos^{13,32}. O tratamento com EAB reduziu significativamente a concentração sanguínea de uréia na maioria das linhagens (BALB/c, DBA/2, CBA e C3H/HePas) (Tabela 2). É possível que essa redução esteja relacionada à elevada concentração de carboidratos presentes no extrato (cerca de 70%) o que pode influenciar a produção de nitrogênio e assim interferir na produção de uréia³¹.

O elevado consumo de carboidratos fermentáveis ou de amido resulta em uma maior produção de nitrogênio intestinal, ocasionando uma maior produção local de uréia, sem que ocorra participação renal ou hepática nesse processo. Assim, segundo Younes³⁰ et al (1999) há uma estreita relação entre o fluxo de uréia através do intestino, a excreção fecal de nitrogênio e a redução na concentração sérica de uréia, após a ingestão de dietas ricas em carboidrato. Proposição que servira para explicar porque a redução de uréia foi observada em quase todas as linhagens.

Na verdade, a ingestão constante de carboidratos, sobretudo os chamados carboidratos fermentáveis resulta também em redução do colesterol sérico e pode ser utilizada no controle da glicose sanguínea e aumento na disponibilidade de vários íons^{1,14,27,30}. Assim, a redução na concentração de uréia na circulação pode ter ocasionado a redução na concentração de colesterol observada em C3H/HePas. Contudo, como esse efeito só foi observado em C3H/HePas, mas não nas outras linhagens, sugerimos que foi um efeito pontual, visto que não

há como explicar porque em CBA, linhagem com gênero a C3H/HePas, o tratamento teve efeito inverso, ou seja, ocorreu aumento na concentração de colesterol, mesmo estando à concentração de uréia significativamente reduzida.

Se por um lado, esses resultados sinalizam um efeito benéfico do EAB em pacientes com insuficiência renal aguda, sobretudo se considerarmos que as taxas de produção de uréia são dependentes da ingestão protéica e do catabolismo das proteínas endógenas^{7,10} ou do consumo de carboidratos³⁰. Por outro lado, devemos considerar que as principais consequências de alterações nas concentrações de uréia podem ser decorrentes de desordens primárias ou secundárias que podem inclusive resultar em óbito^{18,29}.

O tratamento com EAB não alterou o peso em nenhuma das linhagens (Dados não mostrados). A avaliação da variação ponderal foi realizada porque a determinação do peso corporal é um dos parâmetros mais empregados em avaliações toxicológicas com a finalidade de detectar o aparecimento precoce dos efeitos de um determinado tratamento^{19,21}.

Os resultados obtidos permitiram concluir que o tratamento apresenta baixa toxicidade se considerarmos o número total de células da medula e a variação ponderal. Entretanto, em algumas linhagens ocorreram alterações dependentes do tratamento tais como: redução no número de células esplênicas; redução do peso do baço e alteração na concentração sérica de colesterol e uréia, mostrando diferente susceptibilidade ao tratamento, mesmo sem mostrar relação direta com o tipo de MHC que apresentam.

REFERENCIAS

1. Anderson DM, Ashby P, Busuttil A, Eastwood MA, Hobson BM, Ross AH, Street CA. Subchronic effects of gum arabic (Acacia) in the rat. Toxicol Letters 1982; 14: 221- 227.
2. Anderson AB. People and the Palm Forest. Biology and utilization of Babassu Forest in Maranhão, Brazil. University of Florida, Botany: 156, 1993.
3. Anderson AB, Balick MJ. Taxonomy of Babassu Complex (*Orbigyna ssp.* (Palmae). Syst Bot 1988; 13: 32-50.
4. Azevedo APS, Ferreira SCP, Chagas AP, Barroqueiro ESB, Guerra RNM, Nascimento FRF. Efeito do tratamento com mesocarpo de babaçu sobre o edema de pata e liberação de mediadores da inflamação. Rev Ciênc Saúde (São Luís) 2003; 5: 21 - 28.
5. Azevedo APS. Modulação da resposta inflamatória pelo mesocarpo de babaçu. 2004. 54p. (Dissertação de Mestrado de Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA.
6. Barroqueiro ESB, Chagas AP, Nascimento FRF, Guerra RNM. B cell, macrophage activation and the diabetogenic effect of babassu mesocarp. Rev Bras Med Trop 2001; 34: 72.
7. Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LFS. Nefrologia: Rotinas, Diagnóstico e Tratamento. In: Thomé FS, Karohl C, Gonçalves FS, Manfro RC. Métodos Dialíticos. 2.ed, Porto Alegre: Artmed, 1999. p. 441 – 449.
8. Carvalho Filho CJ, Azevedo APS, Pedrosa KA, Maciel MCG, Guedelha NND, Borges MOR, Barroqueiro ESB, Nascimento FRF, Guerra RNM. Effect of carbohydrate rich diets on insulin, glucose levels and anti-insulin antibody production in mice. In: Annals of XXVIII Meeting of the Brazilian Society of Immunology. Abstract: 80, 2003.
9. Chen HW, Heiniger HJ, Kandutsch AA. Alteration of 86Rb+ influx and efflux following depletion of membrane sterol in L-cells. J Biol Chem 1978; 253: 3180-3185.
10. Daugirdas JT, Blake PG, Todd SI. Handbook of Dialysis. In: Chronic Hemodialysis Prescription: A Urea Kinetic Approach.2.ed. Little, Brown and Company: London. p. 92 – 120, 1995.

11. DeFranco AL. Molecular aspects of B-lymphocyte activation. *Ann Rev Cell Biol* 1987; 3: 143-178.
12. Ferreira SCP, Barroqueiro ESB, Azevedo APS, Frazão JB, Silva LA, Maciel MCG, Guerra RNM, Nascimento FRF. Efeito do mesocarpo de babaçu sobre a inflamação tardia. *Rev Ciências Saúde (São Luis)* 2004; .5:11-17.
13. Gropman AL, Batshaw ML. Cognitive outcome in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004; 81: 58- 62.
14. Hallikainen M, Toppinen L, Mykkänen H, Agren JJ, Laaksonen DE, Miettinen TA, Niskanen L, Poutanen KS, Gylling H. Interaction between cholesterol and glucose metabolism during dietary carbohydrate modification in subjects with the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1385-1392.
15. Heiniger HJ, Brunner KT, Cerottini JC. Cholesterol is a critical cellular component for T-lymphocyte cytotoxicity (sterol synthesis/inhibitory cholesterol derivatives) *Proc Nat Acad Sci USA*, 1978; 75: 5683- 5687.
16. Kandutsch AA, Chen HW. Consequences of blocked sterol synthesis in cultured cells. DNA synthesis and membrane composition. *J Biol Chem* 1977; 252: 409-415.
17. Lanzavecchia A. Mechanisms of antigen uptake for presentation. *Curr Opin Immunol* 1996; 8: 348 - 354.
18. Lee B, Yu H, Jahoor F, O'brien W, Beaudet AL, Reeds P. In vivo urea cycle flux distinguishes and correlates with phenotypic severity in disorders of the urea cycle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8021- 8026.
19. Luster MI, Kimber I. Immunotoxicity: hazard identification and risk assessment. *Hum Exp Toxicol* 1996; 15: 947- 948.
20. Petroianu A, Veloso DFM, Costa GR, Alberti LR. Efeitos de operações sobre o baço no lipidograma de ratas. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52: 56-59.
21. Peyster A, Maclean KJ, Stephens BA, Ahern LD, Westover CM, Rozenshteyn D. Subchronic Studies in Sprague-Dawley Rats to Investigate Mechanisms of MTBE-Induced Leydig Cell Cancer *Toxicol Sci* 2003; 72: 31-42.
22. Pio Correa M. Dicionário das plantas úteis do Brasil. v. 1, Rio de Janeiro: Imprensa nacional, 1984. 747p.
23. Ramos TM, Vasconcelos AS, Carvalho VC, Lima VL. Alterations in cholesterol, triglyceride and total phospholipid levels in plasma of *Callithrix jacchus* (sagüi) reinfected by *Schistosoma mansoni*. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 17: 37-40.
24. Rego TJA. Fitogeografia da plantas Mediciniais no Maranhão. EDUFMA, São Luís, MA, 1995.
25. Robeson BL, Eisen EJ, Leatherwood JM. Adipose cellularity, serum glucose, insulin and cholesterol in polygenic obese mice fed high-fat or high-carbohydrate diets. *Growth* 1981; 45: 198-215.
26. Schmidt HH, Wagner S, Manns M. The spleen as a storage pool in lipid metabolism. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1072-1074.
27. Schmidt C, Höcherl K, Bucher M. Cytokine-mediated regulation of urea transporters during experimental endotoxemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1479 - F1489.
28. Silva AP, Nascimento L, Osso F, Mizurini D, Campos D, Martinez AMB. Ácidos graxos plasmáticos, metabolismo lipídico e lipoproteínas de ratos alimentados com óleo de palma e óleo de soja parcialmente hidrogenado. *Rev Nutr* 2005; 18: 229- 237.

29. Yang B, Bankir L. Urea and urine concentrating ability: new insights from studies in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F881–F896.
30. Younes H, Alphonse JC, Behr S, Demingné C, Rémésy C. Role of fermentable carbohydrate supplements with low-protein diet in the course of chronic renal failure; Experimental bases. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 633-646.
31. Younes H, Demingné C, Behr S, Rémésy C. Resistant starch exerts a lowering effect on plasma urea by enhancing urea N transfer into large intestine. *Nutr Res* 1995; 8: 1199-1210.
32. Younes H, Egné N, Hadji-Abdelkader M, Rémésy C, Demingue C, Gueret C, Deteix P, Alphonse JC. Fermentable carbohydrate supplementation alters nitrogen excretion in chronic renal failure. *J Renal Nutr* 2006; 16: 67-74.

***Autor para correspondência:**

Prof^a Dra. Rosane Nassar Meireles Guerra

E-mail: roguera@globo.com

SEXUALIDADE NA MENOPAUSA PRECOCE

QUEIROZ, Lorena Lauren C.¹

SOUSA, Rosângela Maria L.¹

NUNES, Joana Kátya Veras R. S.²

SOARES, Daniel Lemos¹

DUARTE, Thaiana B.¹

MOCHEL, Elba Gomide³

CHEIN, Maria Bethânia C.³

BRITO, Luciane Maria O.^{3*}

Resumo: Por muitos anos a sexualidade feminina esteve relacionada apenas ao sexo voltado para a reprodução. Atualmente é vista como um fenômeno que faz parte da vida de todas as pessoas, um evento universal e singular a cada indivíduo. A menopausa precoce ou falência ovariana prematura é aquela que ocorre antes dos 40 anos. Cerca de 3% das mulheres estão sujeitas à menopausa precoce ou falência ovariana prematura, no Brasil pode chegar até 2 milhões de mulheres entre 12 e 40 anos, correspondendo a 10% da falta de menstruação e 1% dos casos de infertilidade. Os sintomas mais comuns se assemelham aos da menopausa fisiológica como secura vaginal, perda da libido e dor no ato sexual. Estas disfunções sexuais causam repercussões significativas na qualidade de vida e interferem de forma negativa na sexualidade feminina. Este estudo teve o objetivo de revisar a literatura científica quanto às associações da influência das diferentes disfunções sexuais na sexualidade de mulheres com menopausa precoce. Foram pesquisadas publicações a partir da década de 90, em periódicos indexados nas bases de dados Lilacs, Medline, Bireme, Pubmed e Scielo, utilizando os descritores falência ovariana prematura, menopausa e sexualidade feminina. Constatou-se a escassez de estudos sobre o tema em questão, quando comparados aos estudos sobre o tema da menopausa e sexualidade.

Descritores: Falência ovariana prematura; Menopausa; Sexualidade feminina;

Abstract: Sexuality in premature ovarian failure. For many years female sexuality was related to sex again for playing. Currently she is seen as a phenomenon that is part of life for all people, a universal event, and at the same time, unique to each individual, since it is a specific formulation. The construction of sexuality is an extremely complex process, involving at the same time, individual aspects, social, psychological and cultural history that load and involve practices, attitudes and symbols. The early menopause or premature ovarian failure is one that occurs before the age of 40. About 3% of women are subjected to early menopause or premature ovarian failure in Brazil could reach 2 million women between 12 and 40 years, accounting for 10% of lack of menstruation and 1% of cases of infertility. The most common symptoms are similar to the physiological menopause such as hot flashes, insomnia, changes in mood, vaginal dryness, loss of libido and sexual pain. These sexual dysfunctions cause considerable impact on quality of life and interfere in a negative way on female sexuality. This study aimed to review the scientific literature on associations of different sexual dysfunctions with influencing early menopause in female sexuality. We performed a review of the literature which were researched, in particular, publications from the 90s, in journals indexed in the databases Lilacs, Medline, Bireme, Pubmed and Scielo, using terms related to the subject descriptors. It was the lack of studies on the topic in question, when compared to studies on the topic of menopause and sexuality.

Descriptors: Premature ovarian failure; Menopause; Female sexuality;

INTRODUÇÃO

A sexualidade é reconhecida atualmente como um dos pilares da qualidade de vida, sendo a sua abordagem cada vez mais valorizada¹⁵. Caracteriza-se pelo aspecto multidimensional, sendo influenciada por fatores anatômicos, fisiológicos, psicossociais e culturais, além de relacionamentos interpessoais e experiências de vida⁸.

A Falência Ovariana Prematura (FOP), também conhecida como menopausa precoce, foi primeiramente definida por Moraes e Jones (1967) como uma condição que leva à amenorréia, infertilidade e níveis elevados de gonadotrofinas em mulheres com menos de 40 anos¹⁵. Suas causas são múltiplas e resultam em redução no número de folículos e/ou defeitos nos mecanismos de estímulo ao

¹ Mestrandos do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil- UFMA.

² Especialista em Educação Especial – UEMA.

³ Docentes. Doutoradas do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil- UFMA.

desenvolvimento folicular²². Sua incidência é em torno de 1:1000 antes dos 30 anos, 1:250 em torno dos 35 anos e de 1:100 aos 40 anos². A prevalência estimada de FOP em pacientes é difícil determinar, pois sua evolução pode ter curso fluutuante, com níveis elevados de gonadotrofinas, seguidos por períodos de retorno à normalidade, inclusive com ovulação e, em 5 a 10% dos casos, gestação e parto^{16,21}.

Muitas mulheres percebem a chegada da menopausa como a perda do objetivo primário do sexo, a reprodução, o que pode se refletir no exercício da sexualidade. Assim, eventuais sentimentos de culpa em relação aos impulsos e desejos sexuais poderiam explicar a maior prevalência de disfunções sexuais^{5,7}.

A sexualidade humana excede em muito o mero componente biológico, deixando de ser um simples instinto associado à reprodução⁴. Atualmente, é reconhecida como um dos pilares da qualidade de vida, sendo a sua abordagem cada vez mais valorizada¹⁵. Caracteriza-se pelo aspecto multidimensional, ou seja, não é influenciada somente por fatores anatômicos e fisiológicos, como também por fatores psicossociais e culturais, além de relacionamentos interpessoais e experiências de vida⁸ podendo favorecer ou inibir o organismo a desenvolver atividade sexual com uma resposta adequada¹².

No climatério, as questões relacionadas à sexualidade têm se revestido de crescente valorização em virtude da maior longevidade feminina nas últimas décadas e da maior prevalência de disfunções sexuais depois da menopausa¹⁹.

A menopausa resulta da perda da atividade hormonal dos ovários e, em geral, é acompanhada de sintomas como ondas de calor, depressão e perda da memória. Muitos fatores têm sido atribuídos à antecipação da idade da menopausa destacando a idade da menarca, o uso de contraceptivos orais, estado nutricional, tabagismo, histerectomia prévia e outros fatores, como antecedentes familiares, etnia e situação socioeconômica, também exercem importante papel nesse processo¹.

No Brasil, a despeito da relevância do tema, são ainda escassos os estudos voltados para as

questões relacionadas à sexualidade na menopausa precoce. Este estudo teve o objetivo de revisar a literatura científica quanto às associações da influência das diferentes disfunções sexuais na sexualidade de mulheres com menopausa precoce.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de revisão de literatura, em periódicos indexados nas bases de dados Lilacs, Medline, Bireme, Pubmed e Scielo, publicados em português, inglês e espanhol. Os artigos foram selecionados a partir da década de 90 sendo utilizado como descritores: menopausa precoce, falência ovariana prematura e sexualidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O climatério tem sido descrito como a transição entre a fase reprodutiva e não reprodutiva da vida da mulher, que, além de oscilações hormonais e alterações estéticas, envolve mudanças psicológicas e no seu papel social, o que se reflete na esfera sexual⁸.

Conforme estudo de Parazzinni¹⁷ et al (1992), a análise dos fatores associados à idade de ocorrência da menopausa tem diversas implicações clínicas e epidemiológicas. Recentemente, vários relatos têm mostrado que o tabagismo, baixo nível sócio-econômico e baixo peso ponderal estão associados à menopausa precoce. Os fatores que reduzem os ciclos ovulatórios durante o período reprodutivo, como a paridade, uso de contraceptivos hormonais e ciclos anovulatórios têm tendência a postergar a idade em que ocorre a última menstruação¹⁸. Portanto, o conhecimento dos fatores relacionados à idade da menopausa pode fornecer dados para interpretação dessas associações e pode, a princípio, sugerir medidas preventivas. Além disso, os potenciais fatores determinantes da idade na menopausa podem diferir em populações com características diferentes que influenciam a idade de ocorrência.

A falência ovariana prematura quanto a sua etiologia segundo Rebar¹⁸ et al (2005) e Nelson¹⁶ et al (2005) pode decorrer por disfunção dos folículos ovarianos ou por sua depleção conforme se observa a Tabela 1.

Tabela 1 – Etiologia da falência ovariana prematura

I. Disfunção folicular
Auto-imunidade
Anormalidade dos receptores gonadotróficos
Deficiência enzimáticas (colesterol desmolase, 17 α -hidroxilase e 17-20 desmolase)
Iatrogenia (quimioterapia ou radiação)
Idiopática
II. Depleção de foliculos
Anormalidades do cromossomo X
Galactosemia
Agentes virais
Iatrogênica (radiação, quimioterapia)
Idiopática

Fonte: Kalantaridou¹⁴ et al (1998), modificado.

Vilodre²² et al (2007) observaram que a falência ovariana prematura é uma condição clínica complexa que ocorre em mulheres jovens e que pode ter inúmeras causas. Entretanto, não pode ser confundida com a menopausa normal, uma vez que pode ter uma evolução intermitente, com retorno mesmo que temporário aos ciclos menstruais normais e inclusive com possibilidade de gestação²².

Embora as modificações hormonais devidas à menopausa sejam similares, a experiência menopausal varia com a idade em que os sintomas comecem a ser percebidos pela mulher²³.

De acordo com estudo de Sarrel²⁰ (1990), a função sexual em mulheres jovens com menopausa precoce é semelhante em alguns aspectos nas mulheres com menopausa fisiológica. Algumas delas têm dificuldades no relacionamento sexual com seus parceiros, mas a frequência, intensidade e impacto desses problemas diferem muito das descritas em mulheres com menopausa fisiológica. Para este autor, a diferença está na intensidade desses mesmos sintomas, ou seja, uma mulher mais jovem, supostamente a viver ainda o seu período fértil, sofre muito mais em termos físicos e psicológicos, simplesmente porque a menopausa chegou mais cedo do que o habitual. Se já é difícil viver com a menopausa na sua fase apropriada, mais difícil se torna quando é prematura¹⁶.

Heiman; Meston¹³ (2007) encontraram em seu estudo seis grandes categorias de transtornos da função sexual na menopausa precoce, tais como os transtornos do desejo sexual, o transtorno orgásmico, os transtornos dolorosos sexuais, outras dis-

funções sexuais não especificadas (anestesia com orgasmo e a dor genital durante as atividades com ausência de coitos), a falta de prazer durante o sexo e a perda da satisfação sexual.

Em estudo de Danaci⁶ et al (2006) a diminuição da frequência de relações sexuais na menopausa foi atribuída à maior ocorrência de estados depressivos ou de maior ansiedade nesse período. Corroborando com estudo qualitativo de Gutiérrez¹¹ (2001) o qual refere que, no imaginário feminino, a menopausa representaria o envelhecimento, maior proximidade da morte e decadência sexual, favorecendo estados depressivos e uma menor atividade sexual.

Conforme Fernandez⁹ et al (2005), o desinteresse sexual apresentado pela mulher tem na diminuição da libido sua principal justificativa. Os depoimentos desta subcategoria tiveram alusão às alterações como depressão, irritabilidade, insegurança e insatisfação. Entende-se que esses indicativos podem estar relacionados à alteração dos hormônios femininos, podendo fragilizá-la e comprometer sua feminilidade. Por outro lado, não se pode desconsiderar que todas as experiências vivenciadas no decorrer da vida são suficientes para repercutir positiva ou negativamente na esfera sexual.

Para Avis³ et al (2000), o estado menopausal estaria envolvido principalmente com a ocorrência de dispareunia. Resultados semelhantes são encontrados por Dennerstein⁷ et al (2001), o qual afirma que a diminuição da libido e da frequência das relações sexuais no climatério estariam associadas principalmente à maior prevalência de dispareunia e fogachos nesse período.

Já em estudo de Flores¹⁰ et al (1998) foi investigado a sexualidade de 106 mulheres climatéricas, verificando uma redução da frequência sexual de 60%, decorrente principalmente da redução do desejo sexual.

Além dos fatores descritos acima, outros interfeririam igualmente na sexualidade da mulher climatérica, como a idade, condições de saúde, estado marital, história de tabagismo e fatores psicossociais³.

A discussão sobre a vivência da sexualidade associada à menopausa precoce e os problemas a

ela relacionados trouxe à tona questões importantes a serem tratadas no âmbito da saúde da mulher e evidenciaram que o tema sexualidade na menopausa precoce necessita de atenção biológica, mas também psicossocial.

CONCLUSÕES

A sexualidade humana é entendida como uma forma de expressão dos aspectos mais profundos da personalidade. É inata ao ser humano, porém elaborada ao longo de todo o ciclo vital, mediante influências dos aspectos social, psicológico, religioso, entre outros. Percorre as fases do ciclo vital e apresenta especificidades inerentes a cada período.

Estudos têm demonstrado que sintomas relacionados à menopausa precoce têm exercido grande influência nas alterações da sexualidade. As disfunções sexuais por suas características multidimensionais envolvem o trabalho de uma equipe multidisciplinar para minimizar seus efeitos durante a menopausa precoce.

Desta forma o conhecimento das dificuldades sexuais e necessidades femininas na menopausa precoce são fundamentais para a qualidade de vida da mulher, ressaltando para isso a necessidade de mais estudos em torno do assunto.

REFERÊNCIAS

1. Aldrighi JM, Alecrin IN, Oliveira PR, Shinomata HO. Tabagismo e antecipação da idade da menopausa. *Rev Assoc Med Bras* 2005; 51: 51-53.
2. Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 1998;70:10-5.
3. Avis NE, Stellato R, Crawford S, Johannes C, Longcope C. Is there an association between menopause status and sexual functioning? *Menopause* 2000; 7: 297-309.
4. Caridade A. Sexualidade e saúde emocional. *Rev Bras Sex Hum* 1998; 9:184-90.
5. Chienchi LM, Granieri M, Lobascio A, Ferri R, Loizzi P. Sexuality in the climacterium. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997; 24: 158-59.
6. Danaci AE, Oruç S, Adigüzel H, Yildirim Y. Relationships of sexuality with psychological and hormonal features in the menopausal period. *West Indian Med J* 2003; 52: 27-30.
7. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril* 2001; 76: 456-60.
8. Favarato MECS, Aldrighi JM, Fráguas Jr R, Pires ALR, Lima SMRR. Sexualidade e climatério: influência de fatores biológicos, psicológicos e sócio-culturais. *Reprod Clim* 2000; 15:199-202.
9. Fernandez MR, Gir E, Hayashida M. Sexualidade no período climatério: situações vivenciadas pela mulher. *Rev Esc Enferm USP* 2005; 39: 129-35.
10. Flores DEF, Prieto AFR, Robles VRR, Fierra L, Ruiz A, Martin M. Sexuality and menopause. *Ginecol Obstet* 1998; 44: 231-38.
11. Gutiérrez EF. Mas allá del climaterio: Nuestra erótica sexualidad. *Rev Colomb Menopaus* 2001; 7: 291-96.
12. Hawton K, Gath D, Day A. Sexual function in a community sample of middle-aged women with partners: effects of age, marital, socioeconomic, psychiatric, gynecological, and menopausal factors. *Arch Sex Behav* 1994; 23: 375 -95.
13. Heiman JR, Meston CM. Evaluating sexual dysfunction in women. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 616-29.
14. Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovary failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 987-1007.
15. Lopes GP. Sexualidade: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. In: Fernandes, CE. Menopausa e tratamento. São Paulo: Editora Segmento; 2003. p. 117-24.

16. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril* 2005; 83: 1327-332.
17. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C. Reproductive and general lifestyle determinants of age at menopause. *Maturitas* 1992; 15: 141-49.
18. Rebar RW, Nelson LM, Covington SN. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril* 2005; 83: 1327-332.
19. Renó Jr J. Alterações do humor e da cognição: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. In: Fernandes CE. (ed). *Menopausa e tratamento*. São Paulo: Editora Segmento; 2003. 111-6.
20. Sarrel PM. Sexuality and menopause. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 26-35.
21. Van KYM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 1999; 5:483-92.
22. Vilodre LC, Moretto M, Kohek MBF, Spritzer PM. Falência Ovariana Prematura: Aspectos Atuais. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51: 920-29.
23. Warren MP. Missed symptoms of menopause. *Int J Clin Practic* 2007; 61: 2041-050.

***Autor para correspondência**

Profª Dra. Luciane Maria Oliveira Brito

E-mail: ppgmsmin@yahoo.com.br

ANÁLISE DA MORTALIDADE MATERNA NO MUNICÍPIO DE SÃO LUÍS, 2006

QUEIROZ, Lorena L. C.¹

CURVINA, Maria de Fátima B.²

BEZERRA, Márcio Lee de M.³

MOCHEL, Elba Gomide^{4*}

Resumo: Este estudo teve como objetivo analisar o perfil da mortalidade materna, por causas diretas, no município de São Luís no ano de 2006. Trata-se de um estudo descritivo, documental, de caráter retrospectivo, com abordagem quantitativa. Os dados foram coletados do Sistema de Informação de Mortalidade Materna (SIM) na Secretaria Municipal de Saúde. A população estudada foi mulheres em idade fértil, residentes em São Luís que foram ao óbito materno no ano de 2006. Foram investigados: causa do óbito materno, ocupação, estado civil, faixa etária, estado civil, escolaridade e local de ocorrência do óbito. A causa de óbito mais frequente detectada foi a hipertensão gestacional com proteinúria significativa (30%), seguida do abortamento (25%). Predominaram no estudo mulheres donas de casa (40%), solteiras (55%) e com 4 a 7 anos de estudo (50%). Quanto ao local de ocorrência do óbito a maior frequência foi a hospitalar (85%). Conclui-se que, apesar dos avanços da ciência, a mortalidade materna continua sendo uma questão de saúde pública. É necessário melhorar o sistema de saúde, bem como a qualidade da assistência preventiva.

Descritores: Mortalidade Materna; Hipertensão Gestacional; São Luís;

Abstract: Analysis of maternal mortality in São Luís, 2006. The aim of this study was to analyze the profile of maternal mortality by direct causes at Sao Luis municipality in 2006. This was a descriptive, documental and retrospective study, with a quantitative approach. Data were collected from the Information System of Maternal Mortality (SIM) in the Municipal Health Department. The population studied was women at fertile age, resident in Sao Luis, which had maternal death in 2006. It was investigated: maternal death cause, age, marital status, occupation, education grade and local of death. The most frequent causes of maternal death were gestational hypertension with significant protein levels in the urine (30%) followed by abortion (25%). The most of dead women were housewives (40%), single (55%) and with 4 to 7 years of education (50%). The hospital was the most common place of death (85%). We conclude that despite the science advances, the maternal mortality continues to be a public health problem. It is necessary that the healthy system be improved, as well the quality of preventive assistance.

Descriptors: Maternal Mortality; Gestational Hypertension; Sao Luis;

INTRODUÇÃO

É definida como morte materna aquela que ocorre durante a gestação ou no período de até 42 dias após seu término, independente da duração ou localização da gravidez, por qualquer causa relacionada ou agravada pela gestação, ou por medidas tomadas com relação à gestação, excetuando-se, porém as causas acidentais ou incidentais. Mais recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a considerar um período mais longo, de até um ano após o término da gestação, para o conceito de morte materna⁴.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde¹⁷ (1995), a mortalidade materna é indicador

síntese das condições de vida e saúde das mulheres. Seu coeficiente expressa a desvalorização e o desrespeito à vida das mulheres, que se traduz na prestação de uma assistência desumana e de baixa qualidade. A mortalidade materna pode ser considerada um excelente indicador de saúde, não só da mulher, mas da população geral.

Por outro lado, é também um indicador de iniquidades sociais. Por isso, segundo Gomes⁷ et al (2006), estudar as taxas e os registros da mortalidade materna é necessário não apenas para se saber sobre os riscos potenciais da gestação, parto e puerpério, mas também para conhecer sobre a saúde da mulher em geral e suas condições sociais e culturais.

¹ Enfermeira. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil - UFMA.

² Enfermeira. Especialista em Saúde da Mulher. Docente do UNICEUMA.

³ Acadêmico de Medicina - UFMA.

⁴ Enfermeira. Docente do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil - UFMA.

A preocupação com o assunto morte materna não é fato recente, porém somente nos anos 80 é que começaram as observações num prisma da saúde da mulher por ela mesma, desvinculada da limitação da fertilidade e da fecundidade e não mais utilizando como parâmetros desta assistência o coeficiente de mortalidade infantil e suas variantes implicados prioritariamente à saúde da criança⁶. Surgindo assim o programa de atenção à saúde da mulher num conceito mais abrangente de saúde, de saúde reprodutiva e, mais especificamente, de saúde da mulher.

Atualmente, morrem por ano no país mais de duas mil mulheres e 38 mil recém-nascidos por complicações na gravidez, no parto, no pós-parto e em decorrência de abortos. Os índices aceitáveis hoje pela OMS seriam de 6 a 28 mortes por 100 mil nascidos vivos. O Brasil teria que reduzir para 34,4/100 mil mortes até 2010⁴.

O conhecimento atual sobre o número de mulheres que morrem por complicações da gestação, parto e puerpério no Brasil é obtido, na grande maioria das vezes, por estatísticas oficiais, ou por estudos em instituições hospitalares, que não refletem a real magnitude do problema, quer por má qualidade dos registros oficiais, quer por representar situações que não se aplicam à população geral, como é o caso dos hospitais de referência dos grandes centros urbanos⁹. É unânime, em todo o país, a constatação das dificuldades de obtenção de dados oficiais confiáveis sobre a mortalidade materna.

Segundo a Rede Interagencial de Informações para a Saúde¹³ (2002), o Sistema de Informações sobre Mortalidade, gerenciado pelo Ministério da Saúde (SIM/MS), foi implantado em meados da década de 70, e tem em número total de eventos captados próximo a um milhão de óbitos/ano; por meio de métodos demográficos, estima-se que a cobertura do SIM / MS seja de cerca de 85%.

Conforme Laurenti⁸ (2002), nas regiões com boa ou excelente cobertura do registro, a declaração de uma causa materna como causa de morte não é totalmente exata. Tal inexatidão deve-se ao fato de que a morte materna pode ser subdividida em dois grupos: a Morte Obstétrica Direta, que representa a principal causa de morte materna

nos países em desenvolvimento, e é resultante de complicações obstétricas relacionadas à gravidez, parto e puerpério, devido a intervenções, omissões, tratamento incorreto ou a uma sequência de eventos resultantes de qualquer uma dessas situações e a Morte Obstétrica Indireta que é decorrente de doenças pré-existentes ou desenvolvidas durante a gestação, que não se devem a causas obstétricas diretas, mas que foram agravadas pelos efeitos fisiológicos da gestação¹⁶.

A necessidade de se conhecer a dimensão do problema da morte materna numa região pobre, como é o Nordeste brasileiro e a avaliação das causas que determinaram as mortes maternas deverão contribuir para que as autoridades sanitárias, a sociedade e, em especial, as mulheres exijam prioridade no atendimento integral à sua saúde, reconhecendo definitivamente esta prática como a mais efetiva para a promoção da saúde reprodutiva e o seu direito à cidadania.

Por ser, a mortalidade materna, considerada um problema não natural e que, portanto, pode ser resolvido, o presente estudo teve como objetivo analisar o perfil da mortalidade materna, por causas diretas, no município de São Luís no ano de 2006, bem como verificar a associação entre a morte materna e as variáveis profissão, estado civil, idade, escolaridade e local de ocorrência.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa descritiva, documental, de caráter retrospectivo, com variáveis quantitativas.

A população de estudo foi composta por todas as mulheres em idade compreendida de 10 a 49 anos, que tiveram óbitos obstétricos por fatores diretos, registrados no município de São Luís. Representando o total de óbitos femininos ocorridos no período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2006.

Os dados foram coletados do Sistema de Informação de Mortalidade Materna (SIM) na Secretaria Municipal de Saúde, onde se abordou causa do óbito materno, faixa etária, estado civil, ocupação, escolaridade e local de ocorrência.

De posse dos dados de interesse para o estudo, foi feita a estatística e análise utilizando o pro-

grama Epi-Info. Os dados obtidos nesta pesquisa foram analisados e apresentados em tabelas, contendo a frequência e percentual de todas as variáveis questionadas neste estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No Brasil, milhares de mulheres morrem todos os anos por complicações ligadas à gestação, parto e puerpério, tendo este o quinto maior índice de mortalidade da América Latina. Estima-se que ocorram 134,7 óbitos maternos por 100.000 nascidos vivos, sendo que as causas mais frequentes de morte materna são as doenças hipertensivas da gravidez, hemorragias, infecções e abortos, as chamadas causas diretas. Se as mulheres tivessem condições de vida digna e atenção à saúde adequada, 98% destas mortes seriam evitáveis⁴.

Segundo a Tabela 1, a hipertensão gestacional com proteinúria significativa teve maior frequência correspondendo a 30% dos óbitos, seguido pelo abortamento com 25% e complicações ligadas à gravidez com 20%.

Tabela 1 - Frequência e percentagem dos óbitos maternos por causas obstétricas diretas. São Luís, MA, Brasil. 2006.

Obstétrica Direta	f	%
Gravidez ectópica	01	5
Abortamento + Aborto NE	05	25
Hipertensão gestacional com proteinúria significativa	06	30
Infecção puerperal	02	10
Embolia obstétrica	02	10
Complicação ligada à gravidez	04	20
Total	20	100

Fonte: SIM. SEMUS – 2006

De acordo com Cecatti⁵ et al (2001), a morte materna, nos países em desenvolvimento, é como uma epidemia silenciosa. É um problema de saúde pública não só pela sua magnitude, mas porque noventa por cento das causas de mortes, durante o ciclo gravídico-puerperal, são evitáveis.

Conforme Laurenti⁹ (2004), os transtornos hipertensivos e o aborto são as causas mais frequentes de óbitos maternos no Brasil. O aborto na maioria das vezes é realizado em más condições de higiene e na clandestinidade. A gravidez não desejada pode culminar em aborto, o que deixa claro a falha nas informações do planejamento fa-

miliar. Em relação às complicações relacionadas com gravidez, a hemorragia é a principal delas, o que indica que a melhoria da assistência na sala de parto é fundamental.

Para Neme, Neme¹⁰ (1996), o predomínio das causas diretas reflete o padrão inadequado da assistência dispensada às gestantes e a necessidade da adoção de medidas urgentes que visem à melhoria na assistência nos níveis primários e secundários.

Baseados nos dados da Tabela 2, referentes à população estudada segundo a ocupação, observa-se uma maior frequência de donas de casa (40%); em relação ao estado civil predominam as mulheres solteiras (55%).

Tabela 2 - Distribuição dos óbitos maternos, segundo a ocupação, estado civil, faixa etária. São Luís, MA, Brasil. 2006.

VARIÁVEIS	f	%
Ocupação		
Secretária Executiva	1	5
Cozinheira	1	5
Estudante	1	5
Empregada Doméstica	1	5
Agente Comunitário de Saúde	6	30
Dona de Casa	8	40
Não informado	2	10
Total	20	100
Estado civil		
Solteiro	11	55
Casado	5	25
Separado	3	15
Não informado	1	5
Total	20	100
Faixa Etária		
15 a 19 anos	3	15
20 a 29 anos	15	75
30 a 39 anos	2	10
40 a 49 anos	0	0
Total	20	100

Fonte: SIM / SEMUS – 2006.

Estes dados são semelhantes aos do estudo realizado pelo Conselho Federal de Medicina, apresentados no artigo “A absurda mortalidade materna”, publicado por Riquinho¹⁴ et al (2007) onde foi mencionado que a ocupação habitual ou ramo de atividade predominante era de donas-de-casa. Barros² et al (1990) consideram importante salientar que a ocupação ‘do lar’, muitas vezes desvalorizada por não ser um trabalho remunerado, é responsável pelo desgaste e grande esforço

físico, mesmo durante a gravidez, podendo acarretar, desta forma, risco para óbito.

Em relação ao estado civil, predominam as mulheres solteiras (55%). De acordo com a CPI da Mortalidade Materna (2000), as mulheres solteiras apresentam maior probabilidade para o óbito, considerando o abandono como fator contribuinte para este fim.

A faixa etária predominante foi a de mulheres de 20 a 29 anos (75%). O dado obtido na pesquisa é semelhante ao obtido na investigação da mortalidade materna no município de São Paulo no ano de 1995, no qual Laurenti⁹ (2004) relatam concentração de óbitos maternos na faixa etária entre 20 e 29 anos.

Segundo Ximenes²⁰ (2004), as idades mais favoráveis, isto é, de menor risco dentro do período reprodutivo feminino, são as compreendidas entre 15 e 29 anos. Chama atenção o fato de que a taxa de mortalidade materna foi mais elevada na idade considerada ideal para a concepção.

Parpinelli¹³ et al.(2000) afirmam que o impacto de mudança nos padrões de idade e sobre a mortalidade não tem sido adequadamente avaliado. Entretanto, muitos estudos afirmam que a idade interfere na mortalidade materna, mas não de forma pontual. Portanto, a idade não pode ser avaliada por si só na mensuração do risco de morte materna, uma vez que caminha par e passo com outros fatores que se somam a esta variável na determinação do risco.

Rezende¹² (2005) afirma que muitas mulheres jovens morrem por complicações na gestação, parto ou puerpério. Na sua maioria, elas pertencem à classe social mais desfavorecida, em termos de renda, escolaridade e acesso a serviços de saúde de qualidade. A assistência sem qualidade a essas jovens mulheres transforma um fenômeno natural em sofrimento, para elas próprias e suas famílias. Além disso, pode-se ressaltar que, se não ocorre a morte, é possível a existência de sequelas. Para as famílias, há grande risco de dor e desajuste, que podem ser causados por sua perda. Também nestes casos de mulheres jovens, a real magnitude da mortalidade materna não é conhecida, muitas vezes, em função do sub-registro. É necessário, neste

sentido, rastrear esses eventos e conhecer sua dimensão concreta.

Baseados nos dados da Tabela 3 há uma maior ocorrência de óbito entre aquelas mulheres com 4 a 7 anos de estudo (50%) e maior frequência de óbitos hospitalares (85%).

Tabela 3 - Distribuição dos óbitos maternos, segundo a escolaridade e local de ocorrência. São Luís, MA, Brasil 2006.

VARIÁVEIS		
Local de Ocorrência	f	%
Hospital	17	85
Domicílio	1	5
Via pública	1	5
Outros	1	5
Total	20	100
Escolaridade (Anos de estudo)		
Nenhuma	1	5
1 a 3 anos	1	5
4 a 7 anos	10	50
8 a 11 anos	6	30
Não informado	2	10
Total	20	100

Fonte: SIM / SEMUS – 2006.

Resultados semelhantes foram apontados pela CPI da Mortalidade Materna³ (2000), demonstrando maior percentagem de analfabetismo, entre as vítimas de mortalidade materna, do que dentre a população em geral. Segundo Soares¹⁵ (1997), o grau de instrução predominante é o fundamental.

Albuquerque¹ et al (1997) afirmam que mulheres com maior tempo formal de educação cuidam melhor de sua saúde e de seus familiares, procurando mais o serviço de saúde e aumentando positivamente os indicadores de saúde.

A baixa escolaridade diminui as chances de uma colocação satisfatória no mercado de trabalho e conseqüentemente ao acesso à saúde, educação e condições adequadas de moradia⁵. Neste estudo a baixa escolaridade teve uma frequência significativa.

Quanto ao local de ocorrência do óbito nota-se que os hospitais são os locais de maior ocorrência (85%). Esses dados são semelhantes aos da investigação da mortalidade materna no município de São Paulo, onde se verifica que a maioria dos óbitos maternos ocorre dentro do ambiente hospitalar³.

De acordo com Sousa¹⁶ et al (2002) os óbitos acontecem principalmente nos hospitais univer-

sitários onde, teoricamente, havia melhor capacidade de resolução. Observa-se um retardamento adicional e a utilização de esquemas terapêuticos muitas vezes absurdos, além da subestimação de sinais e sintomas clínicos, claramente relacionados com situações de emergência, contribuindo desta forma para a ocorrência de óbito materno.

Segundo a Rede Interagencial de Informações para a Saúde¹³ (2002), embora no Brasil mais de 90% dos partos ocorram em hospitais, em algumas regiões, cheguem praticamente a 100%, está claro que precisa melhorar muito o nível da assistência, aí incluídos os cuidados de pré-natal e uma adequada atenção ao parto e ao puerpério imediato.

O presente estudo vem contribuir para a compreensão da problemática da mortalidade materna em nosso meio. Além de dimensionar a magnitude da mortalidade materna, destacam aspectos sociodemográficos e de assistência médica que devem ser levados em consideração nos programas de saúde pública, para elaborar estratégias eficazes de prevenção.

É importante reconhecer que, caracterizando-se como evitáveis a maioria dos óbitos, todos os esforços devem ser voltados no sentido de desenvolver medidas de saúde pública para melhorar a qualidade de assistência pré-natal, ao parto e puerpério e, em uma visão holística, promover a saúde reprodutiva como direito de cidadania.

CONCLUSÃO

A mortalidade materna em São Luís, Maranhão, no ano pesquisado apresentou-se com as seguintes características:

A grande parte das mortes maternas foi por causas obstétricas diretas, ou seja, causas que podem ser preveníveis e evitadas com uma boa assistência durante o pré e pós-natal e puerpério. A principal causa básica de morte materna obstétrica encontrada neste estudo foi a hipertensão arterial.

A ocupação onde foi identificada uma maior frequência foi a de donas de casa; em relação ao estado civil, predominou as mulheres solteiras; segundo a escolaridade há uma maior ocorrência entre aqueles com 4 a 7 anos de estudo e quanto

ao local de ocorrência do óbito observou-se maior frequência para os hospitalares.

Portanto, conclui-se que, mesmo sendo a mortalidade materna uma questão de saúde pública com repercussões sociais e que, apesar dos avanços da ciência, continua sendo um grave indicador a ser enfrentado, isto se traduz porque o sistema de saúde precisa melhorar a qualidade da assistência, direcionando o olhar clínico na prevenção e promoção da saúde.

REFERÊNCIAS

1. Albuquerque RM, Cecatti JG, Hardy E, Faúndes A. Mortalidade materna em Recife 1. Avaliação da subenumeração das estatísticas oficiais. *Cad Saúde Públ* 1997;13:59-65.
2. Barros ACS, Bortolotto MRLF, Gonçalves SR, Zugaib M. Mortalidade materna: análise de 56 casos. *Rev Ginecol Obstet* 1990;1:103-109.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório da Comissão de Investigação da Mortalidade Materna. Brasília, 2000.
4. Ministério da Saúde / Secretaria de Políticas de Saúde / Área Técnica de Saúde da Mulher. Manual dos Comitês de Mortalidade Materna. 2ª ed. Brasília, 2002.
5. Cecatti JG, Albuquerque RM, Hardy E, Faúndes A. Mortalidade materna em Recife: causas de óbitos maternos. *Rev Bras Ginecol Obstet*. [online]. 2001; 20(1): 7-11.
6. Costa AA, Ribas MSS, Amorim MMR, Santos LC. Mortalidade materna na cidade do Recife. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002; 24(7): 9.
7. Gomes FA, Nakano MAS, Almeida AM, Matuo YK. Mortalidade materna na perspectiva do familiar. *Rev Esc Enferm USP* 2006; 40(1):50-56.
8. Laurenti R. Marcos referenciais para estudo e investigações em mortalidade materna. *Rev Saúde Públ* 2002; 22:507-512.

9. Laurenti R, Mello Jorge MPM, Gotlieb SLM. A mortalidade materna nas capitais brasileiras: algumas características e estimativa de um fator de ajuste. Rev Bras Epidemiol 2004; 7(4):449-460.
10. Neme B, Neme RM. Aspectos hospitalares da mortalidade materna no Brasil. Jornal Bras Ginecol 1996;106(8):305-314.
11. Parpinelli MA, Faúdes A, Cecatti JG, Surita FGC, Pereira BG, Passini Jr R, Amaral E. Subnotificação da mortalidade materna em Campinas: 1992 a 1994. Rev Bras Ginecol Obstetr 2000; 22(1):27-32.
12. Rezende, J. Obstetrícia fundamental. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
13. Ripsa. Rede Interagencial de Informações para a Saúde. Indicadores e Dados Básicos. Brasil, 2002. [citado 2009 mar 04]. Disponível em: URL: www.datasus.gov.br.
14. Riquinho DL, Correia SG. Mortalidade materna: perfil sócio-demográfico e causal. Rev Bras Enferm [online] 2007; 59(3):303-307.
15. Soares VMN, Braga LFCO, Nazareno ER, Fanini ML, Carvalho MTW, Hirata, VM. Relatório do Comitê de Morte Materna do Paraná - 1990. Femina 1997; (20):186-195.
16. Sousa M, Cecatti J, Hardy E, Serruya S. Morte materna declarada e o relacionamento de sistemas de informações em saúde. Rev Saúde Públ 2002; 41(2):181-189.
17. Who. World Health Organization. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. 10ª Revisão. CBCD, São Paulo; 1995.
18. Ximenes MFA, Oliveira MCR. Influência da idade materna sobre as condições perinatais. Rev Bras Ginecol Obstetr 2004;17(2):56-60.

***Autor para correspondência:**
Profª Dra. Elba Gomide Mochel
E-mail: elbagmochel@hotmail.com

DOENÇAS EMERGENTES, REEMERGENTES E NEGLIGENCIADAS: REVISÃO DE LITERATURA¹

AFONSO, Paula Serejo²
CUNHA, Valeska Brito²
MENEZES, Geysilane Almeida²
OLIVEIRA, Leonardo Pereira²
RAMOS FILHO, Carlos Henrique L.²
ROCHA, Marcelo Lima²
SOARES, Marcene C. Moreno²
NASCIMENTO, Flávia Raquel F.^{3*}

Resumo: Doenças emergentes, reemergentes e negligenciadas compreendem um grupo de doenças infecciosas que correspondem àquelas que acometem, respectivamente, as populações de três maneiras distintas: por nunca terem sido descritas na literatura, de modo que não há nenhum tipo de preparação específica dos grupos de atenção à saúde no mundo; por já terem acometido muitas populações e, após trabalho maciço das organizações de saúde do mundo, virem a ter seus casos diminuídos ou erradicados por todo o globo, mas, após alguns anos, voltar a apresentar vários casos novamente; e por não terem terapias adequadas de combate e prevenção principalmente por atingir países e pessoas de baixo poder aquisitivo, sendo desta forma pouco lucrativas para as indústrias farmacêuticas. No Brasil, encontramos as três classificações de doenças por toda a extensão, porém com pontos específicos dependendo da região do país. O Maranhão está entre as regiões mais afetadas por doenças infecciosas e, portanto, encontra-se entre os estados da federação mais acometidos por doenças emergentes, reemergente e, principalmente, negligenciadas.

Descritores: Doença Infecciosa; Emergente; Reemergente; Negligenciada; Saúde Pública.

Abstract: Emergent, re-emergent and neglected diseases: a literature review. Emergent, re-emergent and neglected diseases include a group of infectious diseases which correspond to those that affect, respectively, the populations in three distinct ways: by never been described in literature, which means that are no preparation by specific groups of health attention in the world; by have been already affected a great number of populations around the world and, after a hard work of health organizations in the world, had its cases' number diminished or eradicated, but, after a few years, presenting lots of cases; and by not having combat and preventive therapy, mainly because it affects poor countries and people, this way being less lucrative to the pharmaceuticals industries. In Brazil, we find all three classifications of these diseases in whole extension, but with specific points depending on the country's region. Maranhão is among the most affected regions by infectious diseases, thus, it is one of the most affected regions by emergent, re-emergent and, principally, neglected diseases.

Descriptors: Infectious Disease; Emergent; Re-emergent; Neglected; Public Health.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos têm sido reveladas várias infecções humanas até então desconhecidas, da mesma forma que tem ocorrido a reemergência de outras que haviam sido controladas ao longo dos anos^{12,30}.

Em linhas gerais, doenças emergentes são doenças novas, desconhecidas da população. São causadas por vírus ou bactéria nunca antes descritos ou por mutação de um vírus já existente. Também é possível que sejam causadas por um agente que só atingia animais, e que agora afeta

também seres humanos. Dentro desse conceito, a AIDS aparece como a mais importante doença emergente. Até o início da década de 80, era completamente desconhecida no mundo¹⁹.

Já as doenças reemergentes são aquelas já conhecidas e que foram controladas, mas voltaram a apresentar ameaça para a saúde humana. A dengue entra nesse conceito. Até a reintrodução de *Aedes aegypti* no Brasil, em 1967, a dengue chegou a ser considerada erradicada. Porém, depois foi registrada uma série de surtos, o maior deles em 2002, quando foram notificados quase 800 mil casos da doença¹⁹.

¹ Trabalho apresentado à disciplina Relação agente, hospedeiro e meio ambiente, medicina UFMA.

² Acadêmicos do curso de Medicina-UFMA.

³ Professora Adjunta do Departamento de Patologia, CCBS, UFMA.

Além desses dois tipos de classificação, existem as doenças negligenciadas, que afetam milhares de pessoas ao redor do mundo, mas que não dispõem de tratamentos eficazes ou adequados. Em sua maioria, são doenças tropicais infecciosas que afetam principalmente pessoas pobres, a exemplo da leishmaniose, da doença do sono, da malária, e da doença de Chagas, que geram um impacto devastador sobre a humanidade¹¹.

O Brasil se apresenta numa fase de transição demográfica e epidemiológica. Nele podemos encontrar um mosaico de doenças típicas do 1º, do 2º e do 3º mundo (áreas com prevalência de doenças crônicas ou de doenças infecto-parasitárias), assim como um grande número de patologias emergentes, reemergentes e negligenciadas²⁴.

A necessidade de vetores para a transmissão de várias das viroses emergentes e reemergentes introduz fatores ecológicos de importância na discussão que se efetiva nos países de clima tropical. Mecanismos de mutação e recombinação genéticas – em particular, dos vírus RNA – são conhecidos de longa data como forma de geração de novos padrões genômicos³¹.

Por sua vez, reconhece-se, em âmbito mundial, uma visível decadência dos sistemas de saúde, fruto da elevada demanda e dos custos crescentes da assistência médica, que vem a absorver grande parte dos recursos antes destinados às áreas de prevenção e controle de agravos³¹.

REVISÃO DE LITERATURA

Segundo o CDC (*Center for Disease Control*), doenças infecciosas emergentes e reemergentes são aquelas cuja incidência em humanos vem aumentando nas últimas duas décadas ou ameaça aumentar num futuro próximo. Além disso, consideram-se as doenças negligenciadas como um grupo de doenças infecciosas endêmicas em vários países em desenvolvimento, nos quais se incluem países da Região Africana³⁵.

Ao tentar especificar mais estas noções, verificam-se dois principais focos de atenção: o surgimento ou identificação de novos problemas de saúde e novos agentes infecciosos; e a mudança no comportamento epidemiológico de do-

enças já conhecidas, incluindo a introdução de agentes já conhecidos em novas populações de hospedeiros suscetíveis. Um número muito grande de fatores estaria envolvido na determinação da emergência e reemergência de doenças infecciosas. Entre eles podemos citar: fatores econômicos, demográficos, sociais e ambientais¹⁷.

Muitas das doenças ausentes nos países desenvolvidos e que passaram a preocupar pela permanência ou intensificação de sua ocorrência estavam presentes em países do Terceiro Mundo, com significativa impressão em suas populações. A reintrodução de doenças coincide com o modelo de desenvolvimento econômico das sociedades atuais, baseado na exploração do trabalho, com competição, solidão, menos capacidade efetiva, tensão social e ação predatória sobre o meio ambiente, com desmatamento de florestas¹⁶.

Os pesticidas selecionaram os insetos transmissores de doenças mais resistentes aos inseticidas utilizados, alteraram seu comportamento e sua biologia, modificaram os mecanismos reguladores da biodiversidade e contaminaram a água consumida por seres humanos e animais. Os aplicadores dessas substâncias também se contaminaram. A consequência foi o desequilíbrio biológico, que empurra para dentro das habitações humanas os insetos transmissores de doenças. A exploração de novos nichos ecológicos constituiu-se em outro fator de risco para a emergência ou ressurgimento de doenças²².

Outro fator, não desprezível é representado pela disseminação das doenças devido ao aumento do intercâmbio internacional²². A disseminação do *Aedes aegypti* e da febre amarela, no Brasil, ocorreu através dos navios que atracavam em portos brasileiros, originando diversas epidemias, tendo sido a primeira delas reportada no século XVI, em Recife³¹.

Segundo Santos²⁸ (2006), as doenças emergentes consistem em infecções surgidas recentemente numa população ou então, que existem previamente e se apresenta em rápido crescimento na incidência e/ou alcance geográfico. A AIDS, por exemplo, ilustra bem essa definição. No período de 1980 a 1997 foram notificados, no Brasil, 103.262 casos³.

De acordo com dados preliminares do Ministério da Saúde, em 2006, foram registrados 32.628 casos da doença. Em 2005, foram identificados 35.965 casos, representando uma taxa de incidência de 19,5 casos de AIDS a cada 100 mil habitantes. O Boletim Epidemiológico 2007 trouxe, pela primeira vez, dados sobre a proporção de pessoas que continuaram vivendo com a doença em até cinco anos após o diagnóstico.

Até dezembro de 2005, no Maranhão, foram notificados 4.636 casos de AIDS (3.109 homens, 1.526 mulheres e um com sexo ignorado). A taxa de mortalidade da doença (por 100 mil hab.) foi de 3,3 óbitos, além da notificação de 112 casos de transmissão vertical do HIV até o referido ano⁵.

Outra doença considerada emergente é a influenza A/H1N1. Segundo a Organização Mundial de Saúde, até 13 de agosto de 2009, foram registrados no mundo 182.166 casos confirmados de influenza A/H1N1 linhagem suína, e 1.799 óbitos, tendo o maior contingente sido registrado na região das Américas. Estes dados subestimam o real número de casos confirmados, uma vez que os países não requerem a realização de testes laboratoriais e notificação de todos os casos, priorizando os casos graves ou que compõem os grupos de risco³².

No Brasil, até o momento, as secretarias estaduais e municipais de saúde registraram no SINAN Web 20.820 casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), distribuída em todo território nacional, com maior concentração de casos notificados e investigados nas regiões Sul e Sudeste. Do total de casos notificados no sistema, 17,8% foram confirmados laboratorialmente para influenza, sendo 83% (n=3.087) para o novo vírus Influenza A/H1N1 e 12% (n= 368) de óbitos³².

Segundo o Governo do Estado do Maranhão, a Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde (SES) começa, esta semana, a adotar novas medidas para combater a gripe A no Maranhão. A principal delas é descentralizar o atendimento dos casos suspeitos, conforme orientação do Ministério da Saúde. Uma das primeiras ações foi a capacitação de médicos e enfermeiros dos municípios de São Luís, São José de Ribamar, Raposa e Paço do Lumiar. Até o momento do curso, foram

notificados 14 casos com a doença, sendo que apenas 2 foram confirmados, com 6 casos descartados e 5 em investigação³⁶.

Por outro lado, as doenças reemergentes são as que reaparecem após um período de declínio significativo². Um balanço geral sobre a situação de dengue no Brasil, divulgado no mês de junho pelo Ministério da Saúde, indica que os casos da doença diminuíram cerca de 50% em relação ao número registrado no mesmo período em 2008. Apesar da queda da incidência da doença em vários Estados, sete registraram aumento: Acre, Roraima, Amapá, Bahia, Espírito Santo, Mato Grosso do Sul e Mato Grosso – o que representa 56,3% do total de casos de dengue do país. O período epidêmico de dengue mudou. Em 2008, o Rio de Janeiro registrou mais de 200 mortes provocadas pela doença e, neste ano, foi o Estado que conseguiu maior queda do número de casos. Situação contrária aconteceu na Bahia; o Estado recebeu neste ano, até a 20ª semana epidemiológica, mais de 89 mil notificações de casos suspeitos de dengue²⁹.

Já a febre amarela silvestre, contrariamente, vem aumentando e ampliando a lista das áreas de risco para doença. Tal fato levou o Ministério da Saúde, no último mês de maio, a montar um plano de investigação em campo para descobrir por que o comportamento da febre amarela mudou no Brasil. Os surtos da doença, que tradicionalmente ocorriam a cada sete anos, passaram a ser menos espaçados; a geografia também mudou – antes concentrada em alguns pontos do território, a febre amarela avança aos poucos para áreas antes consideradas livres da circulação do vírus. Os exemplos mais recentes estão no Rio Grande do Sul e no sudoeste de São Paulo. Juntas, as duas regiões, até então sem risco para FA, registraram entre novembro de 2008 e abril deste ano 43 infecções, com 16 mortes²⁹.

Essas estatísticas relacionam-se com os aspectos dos surtos epidêmicos sazonais, segundo o infectologista Kleber Giovanni Luz, coordenador do Comitê Científico de Dengue da SBI²⁹. O especialista explica que, para que ocorra um surto de dengue, por exemplo, é necessário que haja uma combinação de determinados fatores e nem sem-

pre eles estão presentes em um mesmo momento em todas as regiões de um país continental como o Brasil. “Estes fatores são a combinação de um grande número de pessoas susceptíveis ao sorotipo circulante, uma população de vetores elevada em razão de determinantes ambientais – como clima e ambiente propícios à multiplicação dos vetores, ou seja, o acúmulo de criadouros pelo lixo acumulado e recicláveis desprezados no ambiente”. Ele ressalta que outros aspectos são determinantes de grandes epidemias, como os grandes aglomerados populacionais, já que a dengue pode ser considerada uma doença urbana. “Com essas considerações, é possível compreender que no Brasil há várias cidades que preenchem estes critérios, aliado, certamente, a uma má gestão da saúde pública. Como o mosquito *Aedes* não foi erradicado em nenhuma área do país surgiram surtos de forma progressiva em muitas áreas de uma só vez ou em áreas isoladas”, argumenta.

De acordo com os dados do Boletim da Dengue (SE nº 52), no Maranhão, no ano de 2006 foram registrados 6.450 casos, o que representou queda de 34,79% quando comparados com o mesmo período de 2005 (9.891 casos). Nesse mesmo período, foram registrados 117 casos de febre hemorrágica da dengue (FHD), com dois óbitos. Na região Nordeste, o Maranhão foi o 5º estado com maior número de casos⁵.

Com relação à malária, ela é a típica doença reemergente. Há 40 anos, em consequência da campanha para erradicá-la, houve intensa redução de sua incidência anual. A introdução do DDT e o acesso aos antimaláricos sintéticos eliminaram a malária da Europa, da área mediterrânea da África, dos EUA, Canadá e Rússia. Reduziu também sua incidência nas Américas Central, do Sul e nas Antilhas, assim como na Índia, Paquistão e Sudeste da Ásia. Foi praticamente erradicada do litoral e de vastas áreas do sudeste, sul e nordeste brasileiros. Com exceção da Europa e da América do Norte, onde foi efetivamente erradicada, e onde persistiram os investimentos de controle, a incidência da malária voltou a crescer. A incidência mundial atual é bem maior do que há 40 anos e continua crescendo. Os meios de intervenção já disponíveis não

têm sido usados por falta de recursos financeiros, ou por desleixo e falta de determinação para atuar decisivamente sobre o problema⁶.

No Maranhão, registrou-se 7.318 casos de malária em 2006, correspondendo a 1,4% do total de casos na Amazônia Legal. Nenhum município dos 217 existentes no estado apresentou grande volume de casos se comparado com o restante da Amazônia Legal no referido ano. Em comparação a 2005, o estado apresentou decréscimo de 20,7%⁵.

Ao considerarmos as doenças negligenciadas no mundo, em particular nas Américas, deparamos com inúmeros casos de doenças que há muito tempo foram eliminadas em países desenvolvidos. Considerando as doenças parasitárias e bacterianas identificadas como negligenciadas em todo o mundo, Hotez¹⁵ et al (2007) incluem treze, entre elas três verminoses transmitidas pelo solo (ascaridíase, ancilostomose e tricuriase), filariose, oncocercose, dracunculose, esquistossomose, doença de Chagas, doença do sono, leishmanioses, úlcera de Buruli, hanseníase e tracoma. Numa lista expandida incluem: dengue, treponematoses, leptospiroses, estromboliose, trematoidoses transmitidas por alimentos, neurocisticercose, sarna, além de outras infecções tropicais.

No Brasil, o Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde (DECIT/MS) inclui na Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde diversas dessas doenças⁴. Num edital conjunto do DECIT com o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, o âmbito de interesse em doenças negligenciadas é limitado a apenas sete: dengue, doença de Chagas, esquistossomose, hanseníase, leishmanioses, malária e tuberculose⁷.

Com relação à tuberculose no mundo, a organização médica-humanitária internacional²³ argumenta que os países que enfrentam o maior número de doentes de tuberculose multirresistente não estão se movendo rápido o bastante para fornecer um tratamento que possa salvar as vidas dos pacientes. “O progresso lento no tratamento de pessoas com tuberculose multirresistente é especialmente preocupante nos países com alta mortalidade devido à doença porque eles não estão entre os menos de-

envolvidos do mundo, eles têm a capacidade de agir, e precisam estabelecer isso como prioridade e colocar as pessoas em tratamento”, explica.

A OMS relata que cerca de 500 mil novos casos de tuberculose multirresistente surgem no mundo por ano, mas menos de 30 mil pessoas receberam o diagnóstico e foram notificadas no ano passado. Apenas 3681 começaram o tratamento de acordo com as diretrizes internacionais e com medicamentos de qualidade garantida. Aqueles que são classificados pela OMS como de “grande mortalidade”, como China, África do Sul e Índia não estão fazendo o suficiente para tratar as pessoas que precisam. Além disso, não fornecer tratamento adequado contribuindo para o alastramento da TB multirresistente. “Os países em que há alta mortalidade tem as ferramentas e alguns dos recursos necessários para realizar a pesquisa de melhora do tratamento de TB multirresistente”, diz o médico Tido Von Schoen-Angerer, diretor da Campanha de Acesso a Medicamentos Essenciais de MSF²³.

O Maranhão possui 22 municípios prioritários, que têm uma cobertura de 67,7% do Programa de Controle da Tuberculose – PCT implantado e 88,8% de implantação da estratégia de tratamento supervisionado. Segundo a Secretaria Estadual de Saúde, em 2005 foram registrados 2.787 casos novos de tuberculose no SINAN. As incidências foram de 45,7/100 mil hab. para tuberculose em todas as formas e de 21,9/ 100 mil hab. para casos bacilíferos⁵.

A coorte de tratamento, considerando os casos diagnosticados em 2005 nos municípios prioritários, mostrou cura de 68,8%. O abandono foi de 5,7%; óbitos de pacientes, 5,0% e transferência de 18,5%, além do percentual de 2,1% de casos sem informação de encerramento no SINAN⁵.

No caso da Hanseníase, há uma tendência de estabilização dos coeficientes de detecção no Brasil, mas ainda há patamares muito altos nas regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste. O coeficiente de detecção de casos novos é função da incidência real de casos e da agilidade diagnóstica dos serviços de saúde. Em 2007, no Brasil, o coeficiente de detecção de casos novos alcançou o valor de 21,08/100.000 habitantes e o coeficiente de pre-

valência, 21,94/100.000 habitantes. O estado de Mato Grosso apresentou em 2007 o coeficiente de detecção de casos novos o mais elevado do país, 100,27/100.000 habitantes. O Estado do Maranhão ficou em quarto lugar, com o coeficiente de 68,47/100.00 habitantes¹⁹.

Em 2006, foram diagnosticados 4.235 casos novos de hanseníase no Maranhão. Desse total, 3.007 estão em curso de tratamento. O percentual de cura no estado foi de 78,47% em 2006. O Maranhão possui 19 municípios prioritários para a hanseníase, sendo que, 83,50% da população do estado encontram-se em municípios com mais de cinco casos de hanseníase por 10 mil habitantes⁵.

Além disso, a leishmaniose visceral (LV), outra doença considerada negligenciada atualmente, permanece como importante problema de saúde pública em vários países do mundo¹⁰, com mortalidade global estimada em 59.000 óbitos por ano³⁴. No Brasil, a abordagem atual do programa de controle da LV permite melhor definição das áreas de transmissão ou de risco e propõe ações de vigilância para os municípios considerados silenciosos¹⁸.

Outra solução para este controle, segundo Sharma e Singh³³ (2009) é que: “O conhecimento detalhado das sequências envolvidas na resposta imune para o parasita ajudaria na projeção de estratégias profiláticas e terapêuticas contra a Leishmaniose”.

No ano de 2005, o Maranhão notificou 558 casos de leishmaniose visceral, representando redução de 8% quando comparado com o ano anterior. O coeficiente de incidência foi de 9,1 casos por 100 mil habitantes; o percentual de cura clínica foi de 57,5% e a letalidade, de 5,7%. Do total de casos, 45% referem-se aos municípios de Caxias, Codó, Timon e São Luis⁵.

Segundo a OMS²⁵ é necessário um pacote completo de intervenções sustentáveis para abordar aspectos relacionados à sensibilização das pessoas para as doenças, ao aumento da cobertura da quimioterapia curativo-preventiva e à melhoria do acesso a serviços de saúde que podem fornecer meios de diagnóstico, vigilância e controle da transmissão, para que se consiga obter um impacto significativo no controle de muitas doenças.

DISCUSSÃO

No fim do século passado, acreditava-se que seria possível erradicar todas as doenças infecciosas do planeta e que a única preocupação da humanidade seriam as doenças crônico-degenerativas. A explosão da AIDS, durante a década de 1980 e o reaparecimento de doenças que tinham praticamente sumido do mapa como a dengue e a tuberculose, fez com essa teoria caísse por Terra^{3,23,29}.

Nesse ano, outra doença emergente causou grande alarme de toda população mundial. Em abril de 2009, o *Center for Disease Control* (CDC/Atlanta/EUA) confirmou dois casos de influenza A/H1N1, um novo subtipo viral em crianças residentes no sul da Califórnia. E com a posterior declaração de pandemia constituiu-se a confirmação científica de que um vírus emergente se difundia globalmente. Essa pandemia da influenza A (H1N1), a chamada gripe suína, que hoje se espalha pelo mundo nos alerta para o fato de que, provavelmente, jamais nos livraremos das doenças infecciosas – o que não quer dizer que seremos para sempre reféns dos vírus e bactérias que parecem tomar conta do mundo. O controle e a vigilância constante são as armas que temos para combatê-los^{32,36}.

Com relação ao outro grupo de doenças, de acordo com balanços feitos por infectologistas da SBI, as doenças reemergentes parecem estar longe de serem erradicadas. Como exemplo disso, podemos citar o que Kleber Luz, coordenador do Comitê Científico de Dengue da SBI, falou sobre o controle da dengue. Segundo ele, as ações de combate ao mosquito vetor são norteadas pelo Ministério da Saúde e pela Organização Mundial da Saúde, a principal forma de se evitar o avanço da doença que, segundo o especialista, parece seguir um curso inexorável. “A distribuição adequada de água para a população, a cobertura das caixas d’água, a coleta regular do lixo e o uso de inseticidas em áreas de transmissão da doença constituem a base do controle. Em geral, o sistema de saúde é insuficiente para atender epidemias de dengue, em especial se for uma epidemia de formas graves da doença”, explica.

Na próxima década, as infecções continuarão na agenda das prioridades da saúde pública. Entre as mais relevantes, três foram herdadas do

século XIX. Uma delas é a hanseníase. Brasil e Índia apresentam as taxas mais elevadas do planeta. A segunda é a tuberculose que, a despeito da existência de instrumentos eficazes para seu controle, permanece em níveis muito elevados, situação agravada pela emergência da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA).

Tuberculose e AIDS serão as principais endemias urbanas da próxima década e a solução desses problemas relaciona-se à nossa capacidade de atingir a cidadania plena e, em consequência, melhorar a qualidade de nossos serviços de assistência primária à saúde²⁶.

A terceira doença reemergente mais relevante atualmente é a malária, que alcança grande importância na região amazônica e cuja solução está condicionada às políticas de desenvolvimento econômico, nessa parte do território nacional, em harmonia com a manutenção do equilíbrio ambiental. As investigações de novas drogas e de vacina eficaz são outros fatores condicionantes do bom desempenho dos programas de controle da malária²⁶.

Diante do surgimento dessas viroses emergentes/ reemergentes, diversos grupos levantaram os problemas causados por essas doenças, em particular, o CDC, a OMS, as Nações Unidas com suas estruturas afiliadas, o Instituto Nacional de Saúde, Academias de Ciência de vários países, Instituto Pasteur e seus afiliados no mundo, entre inúmeras outras entidades. Das discussões iniciais foram gerados vários documentos nos quais são indicadas as grandes linhas de atuação, que foram resumidas em documento do CDC⁶, publicado em 1992. A proposta visa estabelecer sistemas ágeis de reconhecimento de problemas, capazes de divulgá-los a nível internacional em curto prazo, assim como investigar episódios nos quais doenças emergentes/reemergentes sejam suspeitadas³¹.

Considerando a situação dos sistemas de saúde no mundo – com visível perda de estrutura e recursos –, as doenças emergentes/reemergentes têm significado um encargo pesado para os países em desenvolvimento. No caso da AIDS e da dengue, para citar dois exemplos, observa-se contínua expansão do número de casos ao longo dos últimos anos, sem haver real expectativa de mudança em um futuro próximo^{5,29,31}.

As mais importantes doenças transmissíveis no mundo em desenvolvimento são chamadas negligenciadas e merecem atenção especial das agências de fomento de pesquisa por não serem tidas como prioritárias pela indústria farmacêutica. No Brasil, a Agenda de Prioridades de Pesquisa em Saúde inclui diversas doenças dessa natureza e tem sido contemplada em editais do CNPq e do Ministério da Saúde⁷.

Uma dessas doenças, por exemplo, é a leishmaniose visceral (LV), que é a forma mais severa das três formas clínicas existentes da doença, sendo letal se não tratada e a cura espontânea é extremamente rara³². Apesar de ser considerada endemia rural, a LV tem sido frequentemente registrada em grandes centros urbanos^{1,8,9}. Tal situação denota dificuldades enfrentadas no controle dessa doença e reflete a necessidade de novos estudos para avaliar a eficácia e efetividade das atuais medidas de controle, sobretudo, nas áreas prioritárias¹⁰.

As doenças negligenciadas são, em sua maioria, um grupo de doenças tropicais, endêmicas em vários países em desenvolvimento, dentre eles o Brasil. Estão normalmente associadas ao calor e à umidade em ambientes tropicais, bem como a situações de pobreza e às precárias condições de vida e às iniquidades em saúde. As DTN (Doenças Tropicais Negligenciadas) afetam quase exclusivamente as populações empobrecidas e carentes que vivem nas zonas rurais de países de baixo rendimento e são alvo de pouca atenção, daí o termo “negligenciadas”. Essa menção aos trópicos, considerada preconceituosa e pouco científica, é complementada pela afirmação de que as doenças negligenciadas estão “entre as infecções mais comuns numa população estimada em 2,7 bilhões de pessoas que vivem com menos de US\$ 2,0 por dia”¹⁴.

Através dos relatórios de situação, realizados anualmente pelo Ministério da Saúde, constitui-se um importante meio de conhecimento das doenças que estão circulando pelo país. Apresentadas de forma objetiva, essas informações permitem conhecer e avaliar a situação atual das ações e dos programas executados em cada Unidade da Federação^{3,4,5}. Este conjunto de dados consolidados elucidada, portanto, em um instrumento para analisar a atuação dos gestores estaduais do Sistema Único de Saúde.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O surgimento de novas doenças e o aumento da incidência daquelas já conhecidas pela população, como a Influenza A/H1N1 e a dengue, respectivamente, caracterizam as doenças emergentes e reemergentes, as quais vêm ocorrendo em todo o mundo, e o Brasil não é exceção. Há também as doenças negligenciadas, que em sua maioria são afecções tropicais infecciosas, que foram erradicadas dos países desenvolvidos, mas que persistem nos países em desenvolvimento devido à ausência de tratamentos eficazes ou adequados. Segundo o DNDi, apesar de haver inúmeras pesquisas e artigos sobre essas doenças, nota-se que há uma intensa marginalização por aqueles encarregados pelos programas de pesquisa tanto do setor público quanto do privado, essencialmente porque os países acometidos por esse tipo de doença não representam retorno lucrativo suficiente para que a indústria farmacêutica invista em pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos voltados para essas patogenias.

Segundo Greco; Dirceu¹⁴ (1999) mudanças nas decisões sobre a utilização de recursos, tanto para a saúde pública quanto para as pesquisas, bem como uma discussão ética e a necessidade de melhorar o padrão de vida da população, são condições indispensáveis para enfrentar estes graves problemas de saúde pública.

Além disso, de acordo com esse autor, há muitas incertezas em relação ao que o futuro trará em relação às doenças infecciosas e parasitárias conhecidas e a outras que certamente enfrentaremos. As razões e os possíveis facilitadores destas incertezas são o aumento da população; grandes movimentações de pessoas (viagens, guerras, secas e outros); mudanças ecológicas intensas e rápidas; diminuição do suporte social, aumento do desemprego, urbanização desorganizada; utilização intensa de antimicrobianos, facilitando, por um lado, o aparecimento de cepas resistentes.

As intervenções cabíveis, para modificar esses fatos englobam uma série de medidas, como o acesso à educação, emprego e moradia, além do conhecimento dos cuidados de saúde já incluídos pelos signatários na Declaração Universal dos Direitos Humanos (artigos XVIII, XXV. 1, Nações Unidas, 1948).

Para o controle das endemias e epidemias, todos os esforços devem ser combinados para prevenir sua disseminação, com a educação continuada de todos em relação aos métodos preventivos, além do incentivo às pesquisas eticamente apropriadas para novos medicamentos, testes diagnósticos e vacinas.

Na realidade, sem educação, recursos e cuidados de saúde não há perspectiva para o controle das doenças emergentes, reemergentes e negligenciadas. Além disso, o acesso aos mesmos só ocorrerá após consideráveis modificações na ordem internacional, como o emprego adequado dos recursos públicos, a priorização de aplicação dos mesmos em atividades que beneficiem a maioria da população, como programas de saúde que visem o controle ou erradicação dessas doenças, além do investimento nas áreas da educação, saúde pública e saneamento básico.

REFERÊNCIAS

1. Alves WA, Bevilacqua PD. Quality of diagnosis of canine visceral leishmaniasis in epidemiological surveys: an epidemic in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, 1993-1997. *Cad Saúde Pùb.* 2004; 20:259-265.
2. Barreto ML, Carmo EH. Situação da saúde da população brasileira: tendências históricas, determinantes e implicações para as políticas de saúde. *Infor Epidemiol SUS.* 1994; 3: 5-34.
3. BE. Boletim Epidemiológico - AIDS - Ministério da Saúde - ANO IX (nº 5) página 14, 1997.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde. Textos Básicos em Saúde. 2.ed. Série B. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde: relatório de situação: Maranhão / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 3. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2007.
6. CDC - Center for Disease Control and Prevention. Addressing emerging infectious disease threats: a prevention strategy for the United States. Atlanta: CDC; 1994.
7. CNPQ. Edital MCT/CNPq/CT-Saúde/MS/SCTIE/Decit n.034/2008. Disponível em: <<http://www.cnpq.br/editais/ct/2008/034.htm>>. Acesso em: 01 nov. 2009.
8. Costa CHN, Pereira HF, Araújo MV. Epidemia de leishmaniose visceral no estado do Piauí, 1980-1986. *Rev Saúde Pùb.* 1990; 24(5): 361-372.
9. Costa JML, Viana GMC, Saldanha ACR, Nascimento MDSB, Alvim AC, Burattini MN et al Leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil: a evolução de uma epidemia. *Cad Saúde Pùb* 1995; 11(2): 321-324.
10. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immun Microbiol Infect Dis.* 2004; 27(5):305-18.
11. DNDI, Doenças negligenciadas. Disponível em <http://www.dndi.org.br/Portugues/doencas_negligenciadas.aspx >. Acesso em: 31 out 2009.
12. Garrett L. *The Coming Plague.* New York: Penguin Books, 1994: 750 p.
13. Governo do Estado do Maranhão. SES muda estratégia de combate à influenza A. Disponível no site <<http://governodomaranhao.blogspot.com/2009/08/sesmuda-estrategia-decombate.html>> Acessado em 13 de janeiro de 2010.
14. Greco DB. Ética, Saúde e Pobreza _ As Doenças Emergentes no Século XXI; Departamento de Clínica Médica; Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical; Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte – MG, *Bioética* 1999; 7(2): 189-198.

15. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Sachs SE, Sachs JD, Savioli L. Control of Neglected Tropical Diseases. *N Engl J Med* 2007; 357:1018-1027.
16. Krause RM. The origin of plagues: old and new. *Science*, 257:1073-8, 1992.
17. Luna, EJA. A emergência das doenças emergentes e as doenças infecciosas emergentes e reemergentes no Brasil. *Rev. Bras. Epidemiol* 2002; 5: 229-243.
18. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília (DF); 2004.
19. Ministério da Saúde. Vigilância em Saúde: Situação epidemiológica da hanseníase no Brasil. 2008. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_novembro.pdf>. Acesso em 01 nov. de 2009.
20. Ministério da Saúde. Portal de serviços do Governo. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS-13F4BF21PTBRIE.htm>>. Acesso em 01 nov. de 2009.
21. Ministério da Saúde. Vigilância epidemiológica. Disponível em: <http://189.28.128.100/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=28002>. Acesso em: 31 out 2009.
22. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis*. 1995; 1: 715.
23. MSF, Médicos Sem Fronteiras, Governos negligenciam pessoas com tuberculose multirresistente. Notícia publicada em 30/03/2009. Disponível em <<http://www.msf.org.br/Noticia.aspx?c=80>>. Acesso em 01 nov. 2009.
24. Netto AR. Brasil: doenças emergentes ou reemergentes? *Rev Fac Med Rib Preto* 1997; 30: 405.
25. OMS, Escritório Regional Africano, Comitê Regional Africano. Fazer face às doenças tropicais negligenciadas na região africana, AFR/RC59/10, 15 de Junho de 2009.
26. Pedroso ERP, Rocha MOC. Doenças Emergentes e Reemergentes. *Rev Méd Minas Gerais* 1999; 9:140-150.
27. Pignatti MG. Saúde e Ambiente: As doenças emergentes no Brasil. *Ambient Soc [online]* 2004; 7:133-147.
28. Santos JLF, Doenças Emergentes: fatores demográficos na complexidade, Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, XV Encontro de Estudos Populacionais, 2006.
29. SBI, Especialistas da SBI fazem um balanço sobre a situação de febre amarela e dengue no Brasil, 2009. Disponível em <http://www.infectologia.org.br/default.asp?site_Acao=MostraPagina&paginaId=134&oi_Acao=mostraNoticia¬iciald=8716>. Acesso em: 30 out 2009.
30. Schatzmayr HG. O Brasil diante das doenças emergentes e reemergentes: Realidades e perspectivas. In: *O Livro da Profecia: Brasil no Terceiro Milênio* (J. C. Marques, ed.), Coleção Senado, v. 1, pp. 303-312, Brasília: J. Campelo Marques. 1997.
31. Schatzmayr HG. Viroses emergentes e reemergentes; Departamento de Virologia, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz. Brasil. *Cad Saúde Pú* 2001; 17(Suplemento): 209-213.
32. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Coordenadoria de Controle de Doenças. Características dos casos notificados de Influenza A/H1N1. *Rev Saúde Pú* [online] 2009; 43: 900-904.

33. Sharma U, Singh S. Immunobiology of leishmaniasis. Indian J Exp Biol; 47(6): 412-23, 2009.
34. World Health Organization - WHO. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva; 2002.
35. WHO, 2008. Disponível em <http://www.who.int/neglected_diseases/WHO_2008_OK.pdf> integrated control of the NTD. A neglected opportunity ripe for action, Geneva, World Health Organization, May 2008. Acesso em: 30 out 2009.
36. 3º treinamento para infectologistas e profissionais de saúde da rede de hospital e unidades de saúde sobre a influenza A (H1N1). Realizada no CRM-MA, no dia 12/05/2009.

***Autor para correspondência:**

Prof^ª Dra Flávia Raquel F Nascimento

E-mail: nascimentofrf@yahoo.com.br

ESTUDANTES DE EDUCAÇÃO FÍSICA DA UFMA CONHECEM O PROTOCOLO PARA ATENDIMENTO EMERGENCIAL ÀS VITIMAS DE AVULSÃO DENTAL?

ABREU, Thalita Queiroz¹

LOPES, Fernanda Ferreira²

THOMAZ, Érika Bárbara Abreu Fonseca³

SOUZA, Soraia de Fátima Carvalho^{2*}

Resumo: O objetivo deste estudo foi avaliar o nível de conhecimento dos alunos de Educação Física da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) sobre Avulsão e Reimplante dental, o protocolo para atendimento emergencial às vítimas de avulsão dental e a capacidade de apreensão de informação, após intervenção educativa, sobre o referido tema. Foi aplicado um questionário estruturado a 90 alunos regularmente matriculados no Curso de Educação Física da UFMA. A seguir, foi realizada uma exposição oral sobre o assunto para se avaliar o grau de apreensão dos entrevistados sobre as informações transmitidas. Os dados obtidos foram submetidos à análise descritiva e ilustrados graficamente, comparando-se as duas fases do estudo, antes e depois da intervenção. Antes, 54,4% e 49,9% dos entrevistados desconheciam os conceitos básicos de Avulsão e Reimplante dental, respectivamente. A maioria dos entrevistados desconhecia o protocolo para atendimento emergencial às vítimas de avulsão dental. Após a intervenção observou-se uma mudança favorável nas respostas. Concluiu-se que os entrevistados foram capazes de apreender o conhecimento por meio da metodologia empregada, o que foi constatado pela mudança favorável das respostas relacionadas às condutas emergenciais que seriam adotadas frente aos casos de Avulsão dental.

Descritores: Avulsão; Reimplante; Educação em saúde bucal.

Abstract: *Students of physical education of ufma knows the emergency protocol for victims of dental avulsion?* The purpose of this study was to evaluate the knowledge of Physical Education students of the Federal University of Maranhão (UFMA) about tooth avulsion and reimplantation, the emergency protocol to be performed tooth avulsion and capacity to seize information after educational intervention. Ninety students were interviewed by means of a standard questionnaire. Next, the educational lecture on the subject had been done to assess the level of concern of the respondents on the information provided. Data obtained were analyzed descriptively and graphically illustrated by comparing the two study phases, before and after the intervention. Before, 54.4% and 49.9% interviewees were unaware of the basics of tooth avulsion and reimplantation, respectively. Most respondents informed did not know the emergency protocol for care to victims of tooth avulsion. After the intervention, was observed a favorable change in the responses. It was concluded that the methodology employed promoted the acquisition of knowledge, evidenced by the favorable change of the responses about the emergency management to be performed in the event of tooth avulsion.

Descriptors: Avulsion Reimplantation; Health education dental.

INTRODUÇÃO

Os traumatismos buco-dentários são considerados um problema crescente de Saúde Pública. Causam danos estéticos, psicológicos e sociais irreversíveis às suas vítimas, além do alto custo expendido na reabilitação oral quando ocorrem perdas dentais unitárias ou múltiplas³. Dentre as lesões traumáticas dentárias, a avulsão é a mais severa, com uma incidência de 0,5 a 16 % acometendo principalmente crianças em idade escolar, na faixa etária de 9-12 anos⁴.

A avulsão dental, na maioria das vezes, envolve um único dente, com maior frequência os incisivos centrais superiores. Alguns de seus princi-

pais agentes etiológicos são brincadeiras, brigas e as práticas de esportes de contato¹⁸. Nestes casos, o tratamento imediato é o reimplante do dente avulsionado. A manutenção do ligamento periodontal viável sobre a superfície radicular é considerada um fator preditivo para o sucesso do tratamento, o que depende diretamente do tempo extra-alveolar, do meio de armazenagem e da forma como o dente foi manuseado fora da boca^{5,6}.

Considerando que a avulsão dental ocorre com frequência durante a prática de esportes^{9,11} e que muitos dos danos provocados ao dente podem ser agravados pelo desconhecimento sobre as condutas imediatas a serem tomadas por parte dos leigos,

¹ Mestranda do Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal do Maranhão.

² Professora Doutora do Departamento de Odontologia II da Universidade Federal do Maranhão.

³ Professora Doutora do Departamento de Saúde Pública da Universidade Federal do Maranhão.

presentes no local do acidente¹⁷, e que na grande maioria das vezes prestam socorro a estas vítimas, o objetivo deste estudo foi avaliar o nível de conhecimento dos alunos de Educação Física da UFMA sobre os conceitos básicos de Avulsão e Reimplante dental, as condutas emergenciais adotadas nestes tipos de ocorrência, bem como verificar o nível de apreensão da informação sobre o referido assunto, após intervenção educativa.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo, de desenho prospectivo e intervencionista, foi realizado após autorização do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA), sob o protocolo nº 33104-1151/2005, depois de esclarecido os objetivos da pesquisa e assinatura prévia do Termo de Compromisso Livre e Esclarecido pelos sujeitos da pesquisa.

A população de estudo constituiu-se de 350 alunos matriculados regularmente no curso de Educação Física da UFMA. A seleção da amostra foi realizada considerando os alunos elegíveis para o estudo aqueles matriculados nos períodos profissionalizantes (4º, 5º, 6º, 7º, 8º e 9º períodos) e que se encontravam presentes no dia escolhido pela pesquisadora para realização da entrevista, sendo excluído deste estudo os alunos matriculados nos períodos básicos (1º, 2º e 3º períodos) e no Estágio Supervisionado (10º período). A amostra deste estudo constituiu-se de 90 alunos.

A pesquisa foi dividida em três etapas: 1ª) avaliação dos conhecimentos prévios sobre avulsão e reimplante dental, e do protocolo para atendimento emergencial às vítimas de avulsão dental; 2ª) intervenção educativa por meio de exposição oral; e 3ª) nova avaliação dos conhecimentos.

Na primeira etapa, efetuou-se entrevista padronizada adotando-se como instrumento de coleta dos dados um questionário estruturado, elaborado acorde os estudos de Poi¹⁶ et al (1999) e Stangler¹⁷ et al (2002), constituído de 14 perguntas objetivas com resposta única, distribuídas em 4 seções: I) dados demográficos e de identificação; II) conceitos básicos sobre avulsão e reimplante; III) condutas imediatas a serem adotadas pelo profissional de

Educação Física diante de uma situação hipotética em que uma criança sofre uma “queda” ou acidente, tendo como consequência a avulsão de um dente ânterosuperior; e IV) impressões do entrevistado sobre a pesquisa (Quadro 1).

Na segunda etapa da pesquisa, realizou-se uma intervenção educativa por meio de técnica expositiva oral, com linguagem objetiva e compatível com o nível de instrução dos ouvintes, utilizando-se projeção de slides como recurso didático, com duração de 20 minutos, em sala de aula localizada no Núcleo de Práticas Desportivas da UFMA, abordando-se a temática da avulsão dental e suas repercussões na saúde bucal e psicossocial das vítimas deste tipo de acidente, frisando a importância da adequada intervenção dos profissionais de Educação Física para o sucesso da terapêutica odontológica.

Por fim, objetivando-se avaliar mudanças na percepção dos entrevistados sobre essa problemática e nas atitudes referidas diante de uma situação emergencial hipotética, na sequência aplicou-se novamente o mesmo instrumento aos mesmos alunos.

Efetou-se análise descritiva, registrando-se a distribuição das respostas em percentual para cada uma das perguntas, comparando-se as respostas dadas antes e depois do processo educativo. Os dados foram tabulados em planilha do *software* Microsoft Office Excel 2003[®] e apresentados em gráficos setoriais justapostos.

Quadro 1 – Questionário Estruturado elaborado acorde os estudos de Poi¹⁶ et al (1999) e Stangler¹⁷ et al (2002).

Seção I

Ficha nº _____

Período Matrícula do Entrevistado: _____

Dados Demográficos e de Identificação: _____

Sexo: () masculino () feminino

Idade: _____

SEÇÃO II - Nível de conhecimento sobre os conceitos básicos de Avulsão e Reimplante dental.

1. O que é **Avulsão dental**?

() é quando o dente “cresce” e toca em outro antes que os demais;

- é quando o dente quebra;
 - é quando cai o “dente de leite”;
 - é quando o dente cai inteiro devido a uma queda ou acidente;
 - não sei.
2. O que é **Reimplante dental**?
- é quando se coloca um dente artificial devido à destruição do dente natural;
 - é quando o dente é recolocado após cair devido a uma queda ou acidente;
 - é quando se coloca o dente de outra pessoa no lugar de um dente faltante;
 - não sei.

SEÇÃO III – Avaliação das condutas leigas diante de um caso hipotético de Avulsão dental

Supondo que uma criança sofra uma queda acidental na escola durante as práticas de esporte, e ocorra a saída da boca de um dente permanente da frente, caso você esteja no local do acidente, responda as seguintes questões:

1. Supondo que o dente tenha caído no chão, o que você faria?
 - pegaria o dente não pegaria o dente
2. Caso você não pegasse o dente, quais seriam os motivos?
 - medo inexperiência
 - falta de conhecimento sobre o assunto
3. Quando você pegasse o dente, como o seguraria?
 - pela raiz pela coroa
 - em qualquer posição
4. Após pegar o dente, o quê você faria?
 - guardaria recolocaria no lugar
5. Como você guardaria o dente?
 - embrulhado em material seco (guardanapo de papel ou similar)
 - embrulhado e embebido em líquido (algodão ou similar umedecido)
 - dentro de um recipiente e imerso em líquido
 - acondicionado em gelo
 - outros. Especifique: _____
6. Caso você coloque em algum líquido, qual seria?
 - água saliva leite álcool
 - soro fisiológico
 - outros. Especifique: _____

7. Caso recolocasse o dente no lugar, antes você:
 - não limparia o dente lavaria com água
 - limparia com pano ou papel
8. A qual lugar você levaria a criança e o dente para serem socorridos?
 - assistência médica (hospital ou posto de saúde)
 - ao dentista
 - outros. Especifique: _____

SEÇÃO IV - Nível de conhecimento sobre o assunto previamente à palestra e grau de satisfação de ter participado deste estudo

1. Você alguma vez já recebeu informação formal sobre avulsão e reimplante dental?
 - Sim Não
2. Na sua opinião, foi importante ter recebido informações sobre este assunto?
 - Sim Não

RESULTADOS

Os dados obtidos na seção I do Questionário caracterizam a amostra estudada, a qual foi constituída de 54,4% dos entrevistados do sexo feminino e 45,6% do masculino, com faixa etária prevalente entre 18 a 22 anos (60,0%).

Na seção II, previamente a intervenção educativa, constatou-se que 45,6% e 51,1% dos entrevistados responderam corretamente sobre os conceitos de Avulsão e Reimplante dental, respectivamente. Após a intervenção, para ambas as perguntas, 98,9% dos entrevistados responderam corretamente (Fig. 1).

Na seção III, relatou-se sobre um acidente imaginário na escola durante prática desportiva, em que ocorreu avulsão de um dente ântero-superior e perguntou-se quais seriam as possíveis atitudes a serem tomadas. Antes da intervenção, supondo-se que o dente tivesse caído no chão, 85,6% dos entrevistados pegariam o dente e 14,4% não o pegariam. Após a intervenção 100% dos entrevistados pegariam o dente do chão. O percentual de respostas para a situação de “não pegarem o dente do chão” foi na sequencia decrescente: falta de conhecimento sobre o assunto (42,2%), inexperiência (31,1%), não souberam responder (24,4%) e medo (2,2%). Para a situação de quando “pegariam o dente do chão”, indagou-se sobre qual a posição de esco-

lha para segurar o dente. O percentual de respostas antes da intervenção foi: segurariam pela coroa (55,6%), em qualquer posição (35,6%), pela raiz (4,4%) e não souberam responder (4,4%). Após a intervenção, 100% dos entrevistados segurariam o dente pela coroa. O conhecimento acerca do meio de transporte ou acondicionamento do dente avulsionado foi mensurado em percentual, antes e depois da intervenção, por meio das respostas às perguntas sobre os cuidados que o entrevistado deveria ter ao pegar o dente do chão (Fig. 2).

Os entrevistados foram ainda indagados sobre os possíveis locais de atendimento emergencial aos quais levariam a vítima de avulsão dental. Antes da intervenção, 81,1% a levariam ao dentista e 18,8% ao hospital ou posto de saúde. Após a intervenção, 98,8% dos entrevistados a levariam ao dentista e 1,1% ao hospital ou posto de saúde.

A seção IV do questionário, composto por duas perguntas, investigou a existência de conhecimento sobre o assunto previamente à intervenção e o grau de satisfação dos entrevistados em ter participado deste estudo. Na primeira pergunta, 84,4% disseram já ter recebido a informação formal e apenas 15,6% não a receberam. Na segunda pergunta 100% dos entrevistados achou importante ter recebido as informações sobre este assunto.

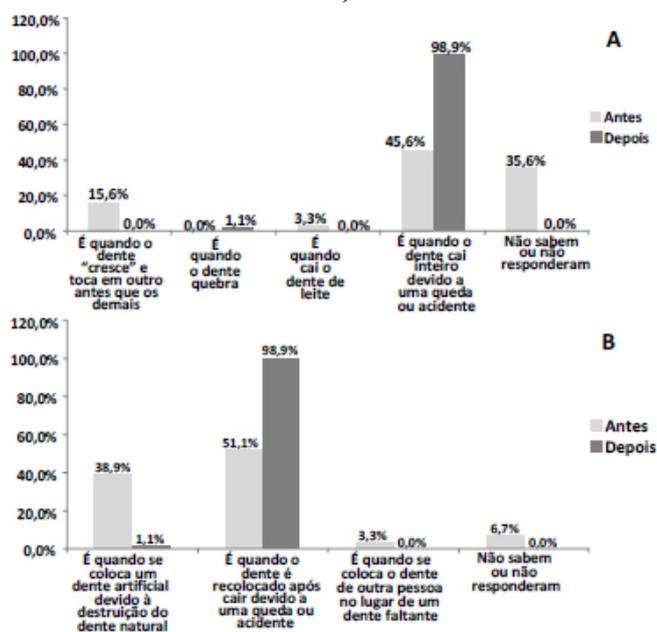


Figura 1 – Percentual de respostas às perguntas da seção II antes e depois da intervenção educativa. (A) O que é Avulsão Dental? (B) O que é Reimplante Dental?

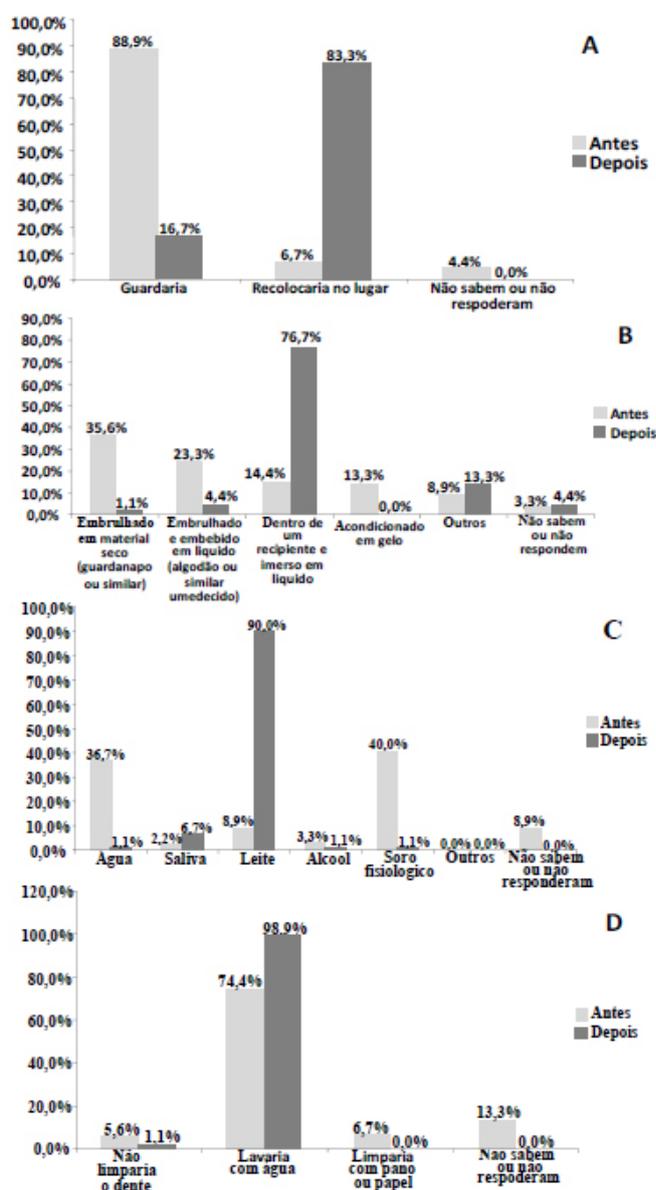


Figura 2 – Cuidados com o meio de transporte e acondicionamento do dente avulsionado antes e depois da intervenção educativa. (A) Qual a conduta após pegar o dente? (B) Como o guardaria? (C) Caso o colocasse em algum líquido, qual seria? (D) Qual a conduta no caso de recolocá-lo no seu lugar?

DISCUSSÃO

Considerando que a avulsão dental muitas vezes ocorre na escola durante as atividades físicas ou de lazer e que os professores são os primeiros a prestar socorro à criança, torna-se importante o conhecimento dos alunos do curso de Educação Física, futuros professores, sobre o pronto-atendimento às vítimas de traumatismos dentários, como forma de favorecer o prognóstico do reimplante destes dentes¹².

A manutenção da vitalidade do ligamento periodontal do dente avulsionado acidentalmente é um fator determinante para o sucesso do reimplante dental. Para que isso ocorra, faz-se necessário o controle do tempo extra-alveolar; o qual deve ser inferior a duas horas; a conservação do dente em meio de armazenamento adequado, como leite, solução salina ou a própria saliva do acidentado, bem como os cuidados com a manipulação da superfície radicular pelo acidentado ou socorrista^{3,7,8,11,14}.

O conhecimento dos alunos do curso de Educação Física da UFMA a respeito do protocolo para atendimento emergencial às vítimas de avulsão dental foi aferido utilizando-se um questionário estruturado (Quadro 1). Este método foi validado por dois recentes estudos^{2,18} que o considerou adequado para comparar o nível de conhecimento dos entrevistados antes e depois de uma intervenção educativa, como a empregada no presente estudo. Essa metodologia proporcionou a oportunidade para uma ampla discussão sobre esta problemática, o que nos possibilitou verificar um *feedback* imediato, confirmado pelo entendimento das informações transmitidas por parte dos sujeitos deste estudo.

Os resultados obtidos evidenciaram o baixo nível de conhecimento sobre avulsão dental e os primeiros socorros frente a esse tipo de acidente corroborando com os achados de Granville-Garcia¹² et al (2007) e Freitas¹⁰ et al (2008) que entrevistaram acadêmicos e profissionais de Educação Física, respectivamente, com o mesmo propósito deste estudo. No entanto, logo após a intervenção educativa, observou-se mudança favorável nas respostas para um nível aceitável, o que nos permite inferir que a mudança de atitude dos entrevistados poderia prevê um melhor prognóstico para os casos de reimplante dental. Não foi possível, no entanto, saber quais seriam as respostas obtidas em longo prazo, uma vez que os questionários foram reaplicados imediatamente após a intervenção, a fim de evitar viés de seleção, já que no referido curso os alunos não seguem a grade curricular regular.

A totalidade dos entrevistados avaliou positivamente a orientação recebida sobre as condutas emergenciais a serem adotadas nos casos de avulsão dental. Assim, acredita-se que a implantação e/ou imple-

mentação de ações educativas acerca dessas condutas visando mudança de comportamento para a promoção de Saúde Bucal poderia culminar em resultados bastante satisfatórios. Comparando-se as respostas antes e após a intervenção foi possível observar uma evolução do conhecimento adquirido, a despeito de 84,45% dos entrevistados afirmarem já ter recebido alguma informação formal sobre o assunto. Tal fato aponta para ganhos substanciais no prognóstico dos dentes avulsionados e reimplantados^{8,13,14,15}.

Enfim, apesar dos inúmeros relatos na literatura da evidência de que o conhecimento dos Educadores Físicos sobre condutas imediatas às vítimas de traumatismos dentários é fundamental para o sucesso do tratamento instituído pelo cirurgião-dentista, os resultados deste estudo elucidam a necessidade do curso de Educação Física da UFMA incluir em sua grade curricular o conteúdo programático “Traumatismos Dentários durante a prática de atividades esportivas/recreativas na escola” abordando causas, condutas preventivas e manejo da criança e do dente imediatamente ao trauma. Acredita-se que a adoção de interdisciplinaridade do curso mencionado com a área da Odontologia poderá preparar seus futuros profissionais para lidar com esse tipo de emergência a fim de reduzir as indesejáveis sequelas da avulsão dental.

Diante do exposto, sugere-se a transmissão destes conhecimentos não apenas aos estudantes de Educação Física, mas também aos professores de ensino fundamental, profissionais e educadores ligados às práticas desportivas, com o intuito de evitar a perda do dente, não por falta de condições biológicas, mas de informações sobre o protocolo para atendimento emergencial às vítimas de avulsão dental.

CONCLUSÕES

De acordo com os dados obtidos no presente estudo, concluiu-se que:

- a) a maioria dos entrevistados desconhecia os conceitos básicos de Avulsão e Reimplante dental, bem como o protocolo para atendimento emergencial às vítimas de avulsão dental;
- b) a metodologia empregada promoveu uma mudança favorável nas respostas às condutas dos entrevistados com relação aos cuidados imediatos ao dente e à criança, nos casos de avulsão dental.

REFERÊNCIAS

1. Al-asfour A, Andersson L, Al-jame Q. School teachers' knowledge of tooth avulsion and dental first aid before and after receiving information about avulsed teeth and replantation. *Dental Traumatol* 2008; (24): 43–49.
2. Andersson A, AL Asfour A, Al-jame Q. Knowledge of first aid measures of avulsion and replantation of teeth. An interview study of 221 Kuwaiti school children. *Dent Traumatol* 2006; (22):57–65.
3. Andreasen JO, Andreasen FM. Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth. Munksgaard: Copenhagen, 1994.
4. Andreasen JO, Hjørting HE. Replantation of teeth I. radiographic and clinical study of 11 human teeth replanted after accidental loss. *Odont Scand* 1966; 24(3):263.
5. Andreasen JO. Traumatic injuries of the teeth. Munksgaard: Copenhagen, 1981.
6. Butcher EO, Vidair RV. Periodontal fiber reattachment in replanted incisor of the monkey. *J Dent Res* 1995; (34):569-75.
7. Campbell WH, James GA, Bonnes BW. Current philosophy regarding treatment of avulsed teeth. *J Nebr Dent Assoc* 1983; (60): 21-5.
8. Chan AWK, Wong TKS, Cheung GSP. Lay and knowledge of physical education teachers about the emergency management of dental trauma in Hong Kong. *Dent Traumatol* 2001; (17):77.
9. Ferreira RA. Impacto Radical. *Rev Assoc Paul Cir Dent* 1998; 52(4):265-71.
10. Freitas DN, Freitas VA, Antunes SLNO, crispim RR. Avaliação do conhecimento de acadêmicos de educação física sobre avulsão/reimplante dentário e a importância do uso do protetor bucal durante atividades físicas. *Rev Brás Cir Cabeça Pescoço* 2008; 37(4):215-19.
11. Gassner R, Tulli T, Hachl O, Moreira R, Ulmer H. Craniomaxillofacial trauma in children: a review of 3,385 cases with 6,060 injuries in 10 years. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(4):399-407.
12. Granville-Garcia AF, Lima EM, Santos PG, Menezes VA. Avaliação do conhecimento dos professores de Educação Física de Caruaru-PE sobre avulsão-reimplante. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr, João Pessoa* 2006; 7(1): 15-20.
13. Hamilton FA, Hill FJ, Mackie IC. Investigation of lay knowledge of the management of avulsed permanent incisors. *Endod Dent Traumatol* 1997; 13(1):19-23.
14. Pacheco LF. Evaluation of the knowledge of the treatment of avulsions in elementary school teachers in Rio de Janeiro, Brazil. *Dent Traumatol* 2003; 19(2):76-8.
15. Panzarini SR, Pedrini D, Brandini DA, Poi WR, Santos MF, Correa JP, Silva FF. Physical education undergraduates and dental trauma knowledge. *Dent Traumatol* 2005; (21):324-8.
16. Poi WR, Salineiro SL, Miziara FV, Miziara EV. A educação como forma de favorecer o reimplante dental. *Rev Assoc Pal Cir Dent* 1999; 6(53):474-5.
17. Stangler ML, Echer R, Vanni JR. Avaliação quantitativa dos conhecimentos dos estagiários do curso de pedagogia- UPF sobre avulsão- reimplante. *Rev Fc Odontol Passo Fundo* 2002; 7(1):23-8.
18. Walker A, Brenchley J. It's a knockout survey of the management of avulsed teeth. *Accid Emerg Nurs* 2002; 8(2):66-70.

*Autor para Correspondência:

Prof^a Dra Soraia de Fátima Carvalho Souza

E-mail: sosocarvalho@usp.br

PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO UTERINO: ACHADOS CITOLÓGICOS E MICROBIOLÓGICOS EM MULHERES DE UMA CIDADE DO NORDESTE - MARANHÃO

CAMPOS, Renata Sousa¹
SILVA, Ivelta Coqueiro da¹
SILVA, Lucyanne Regina Luz da¹
PINTO, Marta Letícia Santos¹
MOCHEL, Elba Gomide^{2*}

Resumo: Estudo descritivo, transversal com variáveis quantitativas, retrospectivo que teve como objetivo analisar os resultados citológicos relacionados ao câncer cérvico-uterino de mulheres atendidas no município de Itinga do Maranhão-MA, através dos exames preventivos. Foram analisados os resultados citológicos das amostras cérvico-vaginais coletadas das mulheres, que fizeram o exame preventivo, nos anos de 2005 e 2006. Neste estudo, de 2670 resultados, verifica-se 33,1% mulheres com idade de 21 a 30 anos; 9,3% com idade de 10 a 20 anos e 13,5% com mais de 50 anos. Os achados mais incidentes foram bacilos, cocos, lactobacilos e *Gardnerella vaginalis* com 56,8%, 42,2%, 35,2% e 23,4%, respectivamente. O HPV foi encontrado em 9,4% das amostras de pessoas com mais que 50 anos e as lesões intraepiteliais cervicais em 3,2% das adolescentes. De posse destes resultados podemos afirmar que ações educativas para a população, bem como, treinamento para os profissionais de saúde envolvidos poderão permitir melhores resultados na promoção da saúde da população feminina.

Descritores: PCCU; Saúde da Mulher; Citologia Cérvico-Vaginal.

Abstract: Prevention of cervical cancer: cytological and microbiological findings in women of a city in the northeast – Maranhão. Cross-sectional study with quantitative variables, retrospective study was to analyze the cytologic findings related to cervical cancer in women treated at the city of Itinga Maranhão-MA, through preventive health care. We analyzed the results of cytologic cervical smears collected from women who had mammography in the years 2005 and 2006. In this study, the 2670 results, there is 33.1% women aged 21 to 30 years, 9.3% aged 10 to 20 years and 13.5% over 50 years. The findings further incidents were rod, coccus, *Lactobacillus* and *Gardnerella vaginalis* with 56.8%, 42.2%, 35.2% and 23.4% respectively. HPV was found in 9.4% of samples from people with more than 50 years and cervical intraepithelial lesions in 3.2% of adolescents. Using these results we can say that educational activities for the population as well as training for health professionals involved may lead to better results in promoting the health of women.

Descriptors: PCCU; Women's Health; Cervical-Vaginal Cytology.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero é o segundo tipo mais comum de câncer na população feminina mundial, sendo responsável, anualmente, por cerca de 471 mil casos novos e pelo óbito de, aproximadamente, 230 mil mulheres por ano. No Brasil, estima-se, no ano de 2006, a ocorrência de 19.260 casos novos de câncer do colo uterino, sendo no Maranhão 520 casos novos¹. Dentre todos os tipos de câncer, o de colo uterino tem um dos mais altos potenciais de prevenção e cura, chegando perto de 100% quando diagnosticado precocemente⁴. Organização Mundial de Saúde (OMS) considera que a persistência da infecção pelo HPV em altas cargas virais representa o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer cervical².

Uma marcante característica do câncer do colo do útero é a sua consistente associação, em todas as regiões do mundo com os grupos que têm maior vulnerabilidade social e que possuem maior dificuldade no acesso à rede de serviços para detecção e tratamento precoce da doença e de suas lesões precursoras, decorrentes de dificuldades econômicas e geográficas, insuficiência de serviços e questões culturais².

A prevenção está baseada no rastreamento da população, no diagnóstico exato do grau da lesão e no tratamento. Esta população é constituída por todas as mulheres que apresentam probabilidade de ter lesões pré-cancerosas detectáveis pelo exame citológico⁷.

¹ Especialistas em Saúde da Mulher. Universidade Federal do Maranhão.

² Enfermeira. Doutora em Enfermagem Obstétrica. Docente da UFMA.

Este estudo foi realizado com o objetivo de analisar os resultados citológicos relacionados ao câncer cérvico-uterino de mulheres atendidas no município de Itinga do Maranhão – MA.

MÉTODOS

Após a aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário – UFMA, realizou-se estudo descritivo, transversal com variáveis quantitativas, sendo a coleta de dados retrospectiva em fichas de atendimento em unidade de saúde.

Foram analisados os resultados citológicos das amostras cérvico-vaginais coletadas das mulheres, sem limite de idade, que fizeram o exame preventivo, nas unidades básicas do município Itinga do Maranhão/MA, nos de 2005 e 2006. Para tanto, utilizou-se o livro de registro dos resultados, identificando assim a distribuição da microbiologia citopatológica. Durante a coleta foram determinadas as seguintes variáveis: procedência da paciente, faixa etária, avaliação da amostra e achados microbiológicos e/ou citopatológicos.

Na análise estatística, foram descritas as frequências das variáveis. A variável achados microbiológicos e citopatológicos foi categorizada e estudada em relação a variável faixa etária.

RESULTADOS

Foram realizados no ano de 2005, 1225 exames preventivos de papanicolau e no ano de 2006, 1445. A maior parte das mulheres tinham entre 21 a 30 anos (33,1%), seguido da faixa etária de 31 a 40 anos, que correspondeu a 25,7%. A faixa etária de 10 a 20 anos obteve uma porcentagem de 9,3 dos exames.

Em relação aos achados microbiológicos e citopatológicos, foram descritos os seguintes: Lactobacilos (35,2%), Cocos (42,2%), Bacilos (56,8%), *Gardnerella vaginalis* (23,4%), *Trichomonas vaginalis* (3,4%), *Candida sp* (18,9%), *Leptothrix vaginalis* (0,1%), HPV (0,1%), NIC I (0,7%), NIC II (0,3%) e NIC III (0,2%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Achados microbiológicos e citopatológicos encontrados nos exames preventivos realizados nos anos de 2005 e 2006 no município de Itinga do Maranhão – MA.

ACHADOS MICROBIOLÓGICOS E CITOPATOLÓGICOS	F	%
Lactobacilos	939	35,2
<i>Trichomonas vaginalis</i>	92	3,4
Bacilos supracitoplasmáticos/ sugestivo de <i>Gardnerella vaginalis</i>	625	23,4
<i>Leptothrix vaginalis</i>	3	0,1
HPV	4	0,1
NICI	18	0,7
NICII	8	0,3
NICIII	5	0,2
Cocos	1128	42,2
Bacilos	1516	56,8
<i>Candida SP</i>	504	18,9

Na faixa etária de 10 a 20 anos, a frequência da ocorrência dos achados microbiológicos se mostrou peculiar, estando essa frequência diminuída a partir dos 21 anos. Em relação aos achados citopatológicos, a faixa etária de 10 a 20 anos em comparação com as demais, teve um número significativo de casos (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 – Faixa etária por achados microbiológicos dos preventivos realizados nos anos de 2005 e 2006, em Itinga do Maranhão-MA.

Faixa Etária (anos)	ACHADOS MICROBIOLÓGICOS											
	Lactobacilos		<i>Gardnerella vaginalis</i>		<i>Trichomonas vaginalis</i>		Cocos		Bacilos		<i>Candida sp</i>	
	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
10 a 20	85	34,1	78	31,3	11	4,4	85	34,1	126	50,6	56	22,5
21 a 30	329	37,2	217	24,5	35	4	344	38,9	487	55,1	183	20,7
31 a 40	275	40,1	197	24,4	24	3,5	267	39	401	58,5	151	22
41 a 50	184	37,6	105	21,4	17	3,5	218	44,5	299	61	80	16,3
51 a 60	64	18,2	53	15,1	5	1,4	212	60,4	199	56,7	34	9,7
61 a +	2	18,2	5	45,5	0	0	2	18,2	4	36,4	0	0
Total	939	35,2	480	18	92	3,4	112	42,2	151	56,8	504	18,9

Tabela 3 – Faixa etária por achados citopatológicos dos preventivos realizados nos anos de 2005 e 2006, em Itinga do Maranhão-MA.

Faixa Etária (anos)	ACHADOS MICROBIOLÓGICOS							
	HPV		NICI		NICII		NICIII	
	F	%	F	%	F	%	F	%
10 a 20	1	0,4	4	1,6	3	1,2	1	0,4
21 a 30	0	0	3	0,3	1	0,1	1	0,1
31 a 40	1	0,1	4	0,6	1	0,1	1	0,1
41 a 50	0	0	1	0,2	2	0,4	1	0,2
51 a 60	1	0,3	5	1,4	1	0,3	1	0,3
61 a +	1	9,1	1	9,1	0	0	0	0
Total	4	0,1	18	0,7	8	0,3	5	0,2

DISCUSSÃO

Verificou-se que 33,1% das mulheres tinham entre 21 e 30 anos, não sendo diferente de um estudo realizado por Nascimento⁶ et al (2003) ao analisarem os aspectos citológicos e epidemiológicos do Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo Uterino no Estado do Maranhão, que mostrou uma faixa etária frequente de 21 a 30 anos em 31,7% dos casos.

Na análise da microbiologia citopatológica, evidenciou-se a colonização principalmente por bacilos (56,8%), seguidos de cocos (42,2%), lactobacilos (35,2%), *Gardnerella vaginalis* (23,4%) e *Candida sp.*, que se apresentou em 18,9% dos achados. Já em estudo realizado por Silveira⁹ et al (2007), no Setor de Citologia do Laboratório Corrêa Mendes (LCM) em São Luís – MA, os agentes microbiológicos mais frequentemente encontrados foram *Candida sp.*, *Gardnerella vaginalis* e *Trichomonas vaginalis*, com porcentual de 11,8%, 8,5% e 5,1%, respectivamente.

Os lactobacilos, cocos e outros bacilos foram os achados microbiológicos prevalentes em todas as faixas etárias, sendo que há uma diminuição da frequência desses achados com o avançar das faixas etárias. Sakano⁸ et al (2005) referem que a progesterona encontrada na segunda fase do ciclo menstrual e durante a gestação, promove aumento do número de lactobacilos, o que justifica a maior incidência destes bacilos nas mulheres em idade reprodutiva.

Em mulheres assintomáticas, além dos lactobacilos, uma grande variedade de bactérias pode ser detectada no conteúdo cérvico-vaginal sem desencadear sintomatologias características, formando uma flora mista composta de cocos e bacilos³.

Entre os resultados de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) em seus três graus de evolução, verificou-se que 0,7% dos exames apresentaram diagnóstico de NIC I, 0,3%, NIC grau II e 0,2%, NIC grau III. Estes dados são coincidentes com os obtidos em pesquisa feita por Nascimento⁶ et al (2003) que apresentaram 2,1% de exames com diagnóstico de NIC I, 0,3% NIC II e 0,2% NIC III.

Ressalta-se a ocorrência prevalente de neoplasia intra-epitelial de grau I nas amostras que

apresentaram anormalidades citológicas, sendo relevante a identificação precoce porque a maioria dos casos de lesão intra-epitelial de baixo grau apresenta processo que terá regressão e a chance de evoluir pra câncer é diminuída³.

Apenas 4 mulheres apresentaram alterações citológicas sugestivas de infecção por HPV, destas, 3 estavam associadas à NIC I. É importante estabelecer a possibilidade da relação causa-efeito entre as infecções pelo HPV e o desenvolvimento de neoplasia epitelial do trato genital feminino, pois está epidemiologicamente comprovado que esta associação representa uma das maiores causas de morte por câncer de colo do útero em todo o mundo.

A ocorrência de NIC I, II e III foi alta, principalmente nas mulheres jovens (com menos de 40 anos). É importante salientar que em alguns grupos etários jovens, principalmente naqueles compreendidos entre 20 e 30 anos, a incidência das lesões precursoras do câncer de colo uterino tem aumentado não só pelo acesso a serviços de saúde, determinado por algum grau de desenvolvimento socioeconômico, mas também pela maior exposição a agentes sexualmente transmissíveis e uso inadequado de métodos contraceptivos de barreira⁵.

Observou-se elevado índice de lesões precursoras de câncer cérvico-uterino em mulheres com faixa etária inferior a esperada para essa doença, isto envolve, além de outros fatores, inadequada educação sexual e uma vivência da sexualidade cada vez mais precoce. Portanto, ressalta-se a importância da realização do exame preventivo do câncer do colo do útero, não apenas nas mulheres adultas, mas também nas adolescentes que já iniciaram atividade sexual.

CONCLUSÃO

A elevada frequência de alterações citopatológicas em mulheres com faixa etária entre 10 e 20 anos mostra a necessidade de se implantar programas de atenção voltados para as adolescentes, a fim de se diminuir o avanço progressivo de casos de lesões precursoras do carcinoma de cérvix uterina nessa população.

De posse destes resultados podemos afirmar que ações educativas para a população, bem como,

treinamento para os profissionais de saúde envolvidos poderão permitir melhores resultados na promoção da saúde da população feminina.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Controle dos Cânceres do colo do Útero e da Mama. Brasília: 2006a.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Falando sobre câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA, 2002.
3. Copeland LJ. Tratado de ginecologia. Trad. J. Israel Lemos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
4. Furniss KK. Tratamento de pacientes com distúrbios reprodutivos femininos. In: Smeltzer SS; Bare BG. Enfermagem Médico-Cirúrgica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
5. Motta EV, Fonseca AM, Bagnoli VR, Okumura H, Ramos LO; Okada, MMK et al. Colpocitologia em ambulatório de ginecologia preventiva. Rev. Ass Med Brasil 2001; 47(4): 302-310.
6. Nascimento MDSB, Pereira ACS, Silva AMN, Silva LM, Viana GMC. Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo Uterino no Estado do Maranhão: análise de aspectos citológicos e epidemiológicos. Acta Oncológica Brasileira, São Paulo, 2003; 23(3):530-535.
7. Reis AFF, Costa MCE, Almeida NC. Prevenção do câncer cérvico-uterino- princípios epidemiológicos e avaliação dos programas de screening. J Bras Ginecol 1992; 102 (11/12): 445-447.
8. Silveira LMS, Mendes JC, Pereira IP. Estudo das Atípias Escamosas Indeterminadas em Relação às Informações Clínicas. Rev News-Lab, São Paulo, 2007; edição 82, 170-182.
9. Sakano CRB, Sakano M, Martins NV, Lima GR Citopatologia do trato genital inferior. In: Baracat EC, Lima GR. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar: Ginecologia. São Paulo: Manole, 2005.

***Autor para correspondência:**

Prof^a Dra. Elba Gomide Mochel

E-mail: elbagmochel@hotmail.com

A PRÓPOLIS COMO AGENTE COADJUVANTE NO CONTROLE DA PLACA BACTERIANA E GENGIVITE¹

SÁ, Edson Menezes²

COSTA, Elizabeth Lima*³

COSTA, José Ferreira⁴

NEVES, Maria Inêz Rodrigues⁵

CASANOVAS, Rosana Costa⁶

Resumo: Nas últimas décadas estudiosos preocupados com um tratamento alternativo, buscam em suas análises a eficácia de produtos naturais, por essas substâncias serem de origem natural, atuarem sobre a microbiota bucal e não apresentarem contra indicação. O presente estudo teve por objetivo fazer uma revisão de literatura sobre a utilização da própolis como agente coadjuvante no controle da placa bacteriana e gengivite. Para tanto, foi realizada uma busca de artigos científicos da literatura odontológica, através de bancos de dados MEDLINE, Lilacs, Bireme, Scielo, páginas da internet e livros técnicos, selecionando-se autores renomados que reportam sobre a utilização da Própolis, promoção de saúde, medidas preventivas, desde o ano de 1990 a 2009. Conclui-se que o controle da placa bacteriana e gengivite deve ser realizado por processos mecânicos, podendo ser complementado pela própolis pelas propriedades terapêuticas que lhes são atribuídas. Há necessidade de novos estudos sobre a sua composição, atividade terapêutica, seus constituintes biológicos ativos, concentração ideal e sua toxicidade para indicação.

Descritores: Própolis; Placa bacteriana; Gengivite.

Abstract: The propolis as agent coadjuvant in the control of bacterial plate and gingivitis. In the last decades scholars worried about an alternative treatment, seek to in their analyses the efficacy of natural products, because these substances are from natural origin, acting on the oral microbiota and they do not present contraindications. The present study aimed to review the literature on the propolis use as an adjuvant agent in the plaque control and gingivitis. However, It was realized a search of the dental literature scientific articles, through MEDLINE data, Lilacs, Internet pages, technical books, selecting renowned authors that report the propolis use, health promotion, preventive measures, since the year 1990 to 2009. It is concluded that the control of the bacterial plaque and gingivitis should be realized through mechanical processes, can be complemented by propolis due to that therapeutic properties attributed to them. It is necessary new studies about its composition, therapeutic activity, their active biological components, ideal concentration and its toxicity for indication.

Descriptors: Propolis; Bacterial plaque; Gingivitis.

INTRODUÇÃO

A placa bacteriana ou biofilme dentário, é considerado o principal fator etiológico da cárie e doença periodontal⁴. O seu controle é básico para a prática odontológica⁹. A sua remoção mecânica, associada a uma dieta equilibrada, ainda são considerados os métodos mais seguros e eficazes no controle da placa, embora requeiram uma motivação por parte do paciente e exija coordenação motora⁴.

Frente às limitações dos métodos mecânicos de higiene bucal, agentes antimicrobianos são amplamente utilizados no controle dessa placa, auxiliando os métodos mecânicos de remoção e diminuindo o número de micro-organismos na cavidade bucal¹⁹.

Diversos estudos têm avaliado a efetividade

de substâncias antimicrobianas como a clorexidina, fluoreto, cloretos de cetilpiridíneo, triclosan, e a própolis na prevenção da cárie e doença periodontal^{19,22}. A própolis tem sido descrita por apresentar, dentro do âmbito Odontológico, propriedades antibacteriana, antiviral, antifúngica, antiinflamatória, anestésica e antioxidante², sendo utilizada no tratamento de afta, *Candida albicans*, gengivite úlcero necrosante aguda, periodontite e no controle da placa bacteriana^{10,17,38}.

Tendo em vista o uso de produtos naturais em Odontologia ser bastante estudado, e, por essas substâncias serem de origem natural, atuarem sobre a microbiota bucal e não apresentarem contraindicações, o presente estudo tem por objetivo

¹ Artigo científico para revalidação de diploma de Cirurgião Dentista.

² Cirurgião Dentista.

³ Professora Assistente do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão (Orientadora).

⁴ Professor Adjunto do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão.

⁵ Professora Adjunta do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão.

⁶ Professora Assistente do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão.

fazer uma revisão de literatura sobre a utilização da Própolis como agente coadjuvante no controle da Placa Bacteriana e Gengivite, para que esta substância possa ser indicada e aplicada como método alternativo na prevenção das doenças bucais.

Para tanto, foi realizada um levantamento bibliográfico de artigos científicos da literatura odontológica, indexados nas bases eletrônicas de dados MEDLINE, Lilacs, Bireme, Scielo; Capítulos de livros técnicos e publicações de revistas nacionais e internacionais, selecionando-se artigos autores renomados que reportavam sobre a utilização da Própolis, promoção de saúde, medidas preventivas, no período de 1990 a 2009, sendo excluídos artigos que abordavam o estudo da própolis em outras áreas da Odontologia alheios ao objetivo proposto. As palavras chave: Própolis, Odontologia, Placa bacteriana, Gengivite, Prevenção foram utilizadas.

REVISÃO DA LITERATURA

A própolis tem sido utilizada pelo homem desde os tempos mais remotos e, apenas nas últimas décadas, as pesquisas têm se intensificado principalmente com o advento das medicinas naturais e alternativas¹⁸. Esse produto natural está recebendo renovada atenção em todo o mundo devido aos seus efeitos benéficos e à volta da tendência naturalista¹⁵.

Tem sido demonstrado que os principais componentes da própolis com propriedades biológicas pertencem ao grupo dos compostos fenólicos com destaque para os flavonóides. O teor destes flavonóides varia de acordo com a origem do produto, já que a constituição química da própolis depende da espécie da abelha, região geográfica de origem e dos métodos de extração, além do controle de qualidade de cada fabricante^{24,31}.

Ota²⁷ et al (1995) analisaram o efeito de uma solução de própolis a 15% sobre a microbiota bucal. A avaliação da atividade antimicrobiana da própolis foi realizada pelo método de contagem total de bactérias, leveduras, *S. mutans* e *Lactobacillus* da saliva. O estudo revelou que a própolis exercia uma atividade sobre a microbiota bucal, sendo que *S. mutans* foi o que se apresentou mais sensível.

Steinberg³⁷ et al (1996) enfatizaram que a cau-

sa principal de cáries, gengivite e doenças periodontais são as bactérias orais. A erradicação destas bactérias patogênicas é o primeiro passo no combate dessas doenças. Para tanto realizaram um teste para avaliar o efeito antimicrobiano da própolis sobre essas bactérias. A própolis demonstrou um efeito antibacteriano duplo, *in vitro* em *Streptococos* orais isolados (*S. mutans* e *S. sobrinus*) e *in vivo* reduzindo a contagem total de bactérias na saliva.

Duarte; Kfour⁶ (1999) testaram a ação da própolis utilizada em gargarejo em 17 voluntários da Faculdade de Odontologia da USP, nos quais foram examinados clinicamente os índices de placa e índice gengival. Os pacientes foram orientados a bochechar 3 vezes ao dia uma solução de própolis a 0,84%, após a higiene oral, durante um minuto. Constataram não haver modificação estatisticamente significativa no mecanismo de formação da placa e nos sinais clínicos da gengivite após uso da própolis.

Um estudo realizado por Kosenko; Kosovich¹⁶ (1990) revelou que o tratamento prolongado de periodontite, com solução de própolis, resultou na regressão das bolsas periodontais entre 3-12 meses após a sua aplicação. No estudo observaram a regeneração da estrutura óssea adjacente e a gengivite marginal crônica respondeu, satisfatoriamente, ao tratamento com própolis.

Coelho³ et al (2004), em um estudo do tipo caso-controle simples cego, com objetivo de avaliar a atividade antimicrobiana da própolis, cravo-da-índia, sálvia e romã em sua forma pura e diluída, estudaram 25 voluntários sem evidências de doença periodontal. As amostras de saliva foram semeadas em placas de Petri. Utilizaram água destilada como controle negativo e clorexidina 0,12% como controle positivo. As médias de tamanho e frequência dos halos de inibição microbiana foram comparadas, sendo observadas as maiores médias em termos de tamanho e frequência, com a clorexidina, seguida da própolis e do cravo-da-índia. A própolis mostrou propriedades terapêuticas importantes para o controle do biofilme oral supragengival.

Viana; Arruda³⁹ (2004) comprovaram através de experiência feita com um grupo de estudantes que o uso da própolis em forma de dentifrício reduz o índice de placa bacteriana. Para tanto, uti-

lizaram uma amostra com um grupo de 10 escolares na faixa de 12 anos de idade, sendo 3 meninas e 7 meninos, os quais foram divididos em 2 grupos: grupo 1 (controle) e grupo 2 (experimental). Em ambos os grupos foi feita, logo no início, a evidenciação de placa, realização de escovação supervisionada e preenchimento de ficha do índice O'Leary. O grupo controle continuou com os hábitos rotineiros de higiene bucal por um espaço de 5 dias, enquanto que no grupo experimental foi feita aplicação de dentifrício à base de própolis durante o mesmo período. No quinto dia do estudo, foi feita novamente evidenciação da placa, com preenchimento da ficha de O'Leary e cálculo do índice de placa em ambos os grupos e observaram haver uma redução no índice de placa no grupo que utilizou o dentifrício contendo própolis.

Panzeri²⁹ et al (1999), em um estudo microbiológico para avaliarem a eficiência da própolis sobre microorganismos gram-positivos, desenvolveram um dentifrício na forma de gel com 3% de própolis. Este dentifrício foi clinicamente testado comparando-o com um dentifrício semelhante, porém sem própolis (placebo), em um ensaio “duplo-cego”, envolvendo 60 pacientes adultos, de ambos os sexos, com idades compreendidas entre 15 e 73 anos, distribuídos em 2 grupos: Grupo A (dentifrício com própolis) e o Grupo B (placebo). Os índices gengivais foram medidos em cada indivíduo, nos tempos de 0, 15 e 30 dias. Estatisticamente o dentifrício com própolis foi mais efetivo como agente terapêutico no controle do índice gengival, sendo uma alternativa viável como agente preventivo ou terapêutico da doença periodontal.

Mota²⁴ (2000), em pesquisa para verificar o efeito clínico da própolis sobre placa bacteriana e a gengivite, selecionou 16 voluntários para realização de um estudo do tipo caso-controle simples-cego. Durante 14 dias os sujeitos da pesquisa fizeram uso de um bochecho com uma solução placebo, duas vezes ao dia, por um minuto, tendo constituído o seu momento controle. Após sete dias de intervalo, os mesmos sujeitos, sob as mesmas condições, fizeram uso de uma solução de própolis a 10% (momento teste). No momento controle, os valores do índice de placa aumentaram 5,51%, o índice gengi-

val reduziu 4,85% e o índice de sangramento gengival caiu 13,39%. No momento teste, houve uma redução de 5,47% no índice de placa e os índices gengivais e de sangramento decresceram 9,82% e 27,31%, respectivamente. Na análise comparativa dos momentos, estes não se mostraram significativos, concluindo que, em curto prazo, a própolis não se constitui em um agente químico ideal para o controle da placa e/ou gengivite.

Martinez²⁰ et al (1992), em estudo para avaliar o efeito clínico da própolis em gengivite, selecionou 20 estudantes com 16 anos de idade que apresentavam tal condição bucal. Os estudantes foram divididos em dois Grupos (A e B) nos quais foram realizados exames clínicos para avaliação da higiene bucal e índice gengival e uso de solução de própolis (colutório). O Grupo “A” recebeu solução hidroalcoólica de própolis a 1,5%, e o Grupo “B”, recebeu solução placebo (sem própolis). Os grupos utilizaram a solução 1 vez ao dia, por três minutos, durante 15 dias consecutivos. Os resultados mostraram que a gengivite crônica regrediu em 80% dos casos no Grupo “A” e de forma menos acentuada no Grupo “B”. Os autores concluíram que o nível de redução da placa foi adequado em ambos os grupos após o uso de colutórios, porém mais evidente no Grupo “A”. Não detectaram nenhuma irritação da mucosa bucal, no tocante ao uso da própolis.

Ângelo¹ et al (2007), com objetivo de avaliar a atuação clínica e microbiológica da solução para bochecho de própolis e de flúor em crianças cárie ativa, selecionaram 30 crianças cárie ativas, com idades de 8 a 10 anos, as quais foram divididas aleatoriamente em dois grupos nos quais utilizaram soluções antimicrobianas diferentes: Grupo F – grupo flúor (grupo controle) – utilizou solução de fluoreto de sódio a 0,2% e o Grupo P – grupo própolis- utilizou solução de própolis a 6,25%. Foram coletados índices de biofilme dentário, doença gengival e contagem de *S. Streptococos mutans* de amostra salivar antes e 24 horas após a 15ª aplicação das soluções para bochechos. Os resultados mostram que o desempenho das soluções testadas foi efetivo, mas que a solução de própolis a 6,25% apresentou maior capacidade de redução de *S. mutans* quando comparada ao fluoreto de sódio a

0,2%. Os autores concluíram que o uso da solução de própolis pode ser uma alternativa viável, apresentando ação bactericida sobre a microbiota bucal em especial sobre os *S. mutans*.

Drumond⁷ et al (2006), em um estudo cruzado com objetivo de avaliar e comparar o efeito do bochecho de própolis (*Aplis mellifera*) sobre o biofilme dentário, doença gengival e nível *S. mutans* na saliva em crianças livres de cárie, selecionaram 15 crianças de 8 e 9 anos de idade, as quais foram submetidas a solução diária de bochecho de própolis a 6,25% durante 15 dias consecutivos e após o intervalo de 21 dias, as mesmas bochecharam a solução de clorexidina a 0,12%. Foram mensurados índice de acúmulo de biofilme dentário, doença gengival (ISG e IG) antes e 24 horas após o emprego das soluções e contagem de *S. mutans* na saliva antes, 24 horas, 7 dias, 15 dias e 21 dias após o término de ambos os bochechos. Os resultados indicaram redução significativa para *S. mutans*, do índice de placa e índice de sangramento gengival para ambas as soluções. Os autores concluíram que a solução de própolis foi tão eficaz quanto a clorexidina.

DISCUSSÃO

A própolis vem sendo muito utilizada em Odontologia em suas diversas formas como: pastilhas, cremes dentais, enxaguatórios bucais e em bochechos^{1,5,7,17,20, 24,27,29,39}.

Estudos comprovaram a ação positiva da própolis para estruturação tecidual, em nível superficial, ação antiinflamatória, antibacteriana, anti-séptica e cicatrizante^{6,8,10,13,16,18,35,37,39,40,41}, bem como na redução de sangramento gengival e da condição gengival^{24,29}. Entretanto, Duarte, Kfour⁶ (1999) não verificaram redução na condição gengival e nem no índice de placa com o uso de uma solução de própolis a 0,83%. Murray²⁵ et al (1997) relataram os efeitos do bochecho contendo 10% de própolis não foram significativos na inibição de formação da placa bacteriana supragengival, embora fosse observado uma pequena redução em 14%. Já Koo¹² et al (2002) comprovaram uma redução da placa ou biofilme com o uso de bochechos diários, quando comparado com uso da clorexidina

a 0,12% , o mesmo acontecendo nos estudos de Drumond⁷ et al (2006). Entretanto, no estudo de Mota²⁴ (2000), na ação comparativa dos momentos que utilizou própolis, estes não se mostraram significativos em nenhuma das variáveis estudadas, e acrescenta que, em curto prazo a própolis não se apresentou como agente ideal para o controle da placa e gengivite.

A atuação antimicrobiana observada nos estudos de Drumond⁷ et al (2006) sobre os níveis de *S. mutans*, coincidem com os resultados obtidos por Moraes²³ et al (1996), Steinberg³⁷ et al (1996) e Zárate-Pereira⁴¹ (1999), conferindo à própolis eficiência sob forma de bochechos diários, de forma a reduzir os níveis dessa bactéria na cavidade oral.

No estudo de Drumond⁷ et al (2006) o emprego da solução de própolis promoveu uma redução não significativa na avaliação clínica do biofilme dentário pelo índice IHOS, diferindo da clorexidina. Esta alteração não significativa sobre o acúmulo de biofilme dentário decorrente do uso da própolis está em concordância com os resultados encontrados por Murray²⁵ et al (1997), que demonstraram que a clorexidina promoveu uma redução consideravelmente maior comparada à própolis.

Ângelo¹ et al (2007) quando utilizaram o flúor como agente antimicrobiano, observaram uma redução numérica acentuada nos indicadores clínicos de biofilme dentário (PHP e IHOS) e a doença gengival (ISG/IG) sendo estatisticamente significante. Quando utilizado a própolis houve também uma redução numérica nos indicadores da doença gengival e biofilme dentário, mas as diferenças entre In e Fn para as variáveis IG e IHOS não foram estatisticamente significativas, concordando com os estudos de Duarte⁶ et al (1999). No estudo foi constatado não haver alteração tanto no índice gengival, quanto no índice de biofilme quando utilizaram a própolis na forma de bochecho. Por outro lado, o ISG e o PHP apresentaram significância estatística no nível de 5%, contrariamente ao estudo relatado por Duarte⁶ et al (1999).

As soluções para bochechos comparada no estudo de Ângelo¹ et al (2007) se comportaram satisfatoriamente bem em relação aos indicadores clínicos de saúde bucal, sendo então úteis para a

prevenção em odontologia⁵. No entanto, a solução de própolis apresentou um melhor desempenho na redução do número de *S. mutans* salivares.

Os efeitos antimicrobianos atribuídos à própolis foram muitos, porém, parecem ser inconsistentes, não sendo observados em todos os estudos^{5,18,24}. É possível que esta variedade de efeitos seja devida a sua grande quantidade de componentes ser bastante variável, quantitativamente e qualitativamente, entre amostras de própolis de diferentes regiões^{30,31,32}, ou no tempo de uso da própolis para que seus efeitos sejam manifestados^{11,16,24,31} ou na forma e métodos de como seja coletada a extração da própolis, nos problemas no controle de qualidade, podendo estar contaminadas por fungos ou sujeiras¹⁸.

Outras substâncias encontradas na literatura como o fluoreto estanoso, cloreto de cetilpiridíneo, triclosan, clorexidina, tiveram desempenho semelhante ao observado em pesquisas sobre a utilização da própolis, quando vista a sua ação sobre a placa bacteriana. Em estudo de longa duração realizado por Giorgi; De Michele¹¹ (1992), por exemplo, foi encontrada uma redução média de 14% na placa quando do uso de cloreto de cetilpiridínio. O triclosan foi citado por Murray²⁵ et al (1997), como outra substância com eficácia semelhante à própolis, cerca de 14%, o que parece estar em concordância com o relatado por outros autores como Oliveira²⁶ et al (1997), Rölla³⁴ et al (1997), que observaram uma ação apenas moderada do triclosan.

Quanto à toxicidade da própolis, os autores estudados, relataram baixa toxicidade da mesma. Entretanto, Mota²⁴ (2000) relatou que alguns casos de alergia por própolis foram encontrados, particularmente nas pessoas que têm alergia a ferroadas de abelhas. Martins, Silva²¹ (1997) registraram um caso de descamação epitelial na região de gengiva inserida. Murray²⁵ et al (1997) atribuíram essa reação ao álcool utilizado como veículo na aplicação e acrescentam que a utilização da glicerina como veículo da própolis poderá ter contribuído para eliminação dos efeitos. Raton³³ et al (1990) observaram quadros de alergias à própolis, cuja origem parece

estar relacionada com a presença de grão de pólen ocasionalmente presente nas soluções.

Demais efeitos indesejáveis foram observados nos estudos de Pampilona²⁸ (1997) como cheiro forte, ardência e queimação, idênticos aos observados em outros quimioterápicos normalmente utilizados em Odontologia, como a clorexidina, triclosan, cetilperidino e os óleos essenciais.

Muitas das afirmações feitas sobre a ação farmacológica da própolis não foram confirmadas ainda, assim como estudos para elucidar a sua composição química e posologia, apesar de estar sendo comercializada empiricamente^{18,35,36}.

Os resultados ora alcançados são bastante promissores^{18,24,29}. Entretanto, para um maior aprofundamento das ações da própolis sobre o biofilme dentário e gengivite, fazem-se necessários novos estudos clínicos em longo prazo, que incluam análise microbiológica da placa, com objetivo de comprovar sua ação e de testar diferentes combinações de substâncias, conforme é observado nos estudos de Kosenko; Kosovich¹⁶ (1990); Mota²⁴ (2000) e Drumond⁷ et al (2005).

No entanto, o uso dos bochechos e enxaguatórios bucais como quimioterápicos, em nenhum caso devem substituir os métodos mecânicos de remoção da placa bacteriana (escovação dentária e uso do fio dental) e sim devem atuar como coadjuvantes da mesma.

CONCLUSÃO

Com base nos estudos dos autores citados nesse trabalho pode-se concluir que:

1. O controle da placa bacteriana ou biofilme dentário deve ser realizado por processos mecânicos (escovação e fio dental), podendo ser complementado pela própolis, como método alternativo para a prevenção das doenças bucais, devida as propriedades terapêuticas que lhes são atribuídas;

2. Dada a falta de padronização dos estudos realizados sobre o emprego da própolis no controle da placa e gengivite, fazem-se necessários estudos adicionais quanto a sua composição química, atividade terapêutica, posologia, constituintes biológicos ativos, concentração ideal, toxicidade e combinações de substâncias.

REFERÊNCIAS

1. Ângelo AR, Silva YTSS, Castro RD, Almeida RVD, Padilha WWN. Atuação Clínica e microbiológica de solução de própolis para bochecho em crianças cárie ativas. Arquivos em Odontologia 2007; 43(3):60-66.
2. Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of bee própolis. Food Chem Toxicol 1998; 36(1): 347-363.
3. Coelho MHM, Figueiredo LC, Cortelli SC, Colombo AP, Feres MG. Ação antimicrobiana in vitro de extratos vegetais e da própolis em amostras de saliva; Rev RBO 2004; 61 (1):25.
4. Corrêa MSNP, Corrêa FNP, Rodrigues CRMD. Controle mecânico e químico do biofilme dental. In: Guedes-Pinto AC, Bonecker M, Rodrigues CRMD. Fundamentos de Odontologia: Odontopediatria: São Paulo: Santos; 2009. p.166-181.
5. Cury JA. Controle químico da placa dental. In: Kriger, L. ABROPEV: Promoção de Saúde Bucal. São Paulo: Artes Médicas, 1997. p.130-140.
6. Duarte CA, Kfoury LS. Ação sob forma de bochechos. Rev RGO 1999; 4 (2): 82-84.
7. Drumond MRS, Brocos LP, Castro RD, Almeida VDR, Pereira MSV, Padilha WWN. Avaliação do efeito da própolis sobre biofilme dentário, doença gengival e nível de *S.mutans* em saliva de crianças livres de cárie. Rev Odontol Clin Cientif, Recife 2006; 5(4):313-319.
8. Gebara ECE, Zardetto CGC, Mayer MPA. Estudo in vitro da ação antimicrobiana de substâncias naturais sobre *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sobrinus*. Rev Odontol Univers São Paulo 1996; 10(1):251-256.
9. Gerban MP, Gebert AP. Controle químico e mecânico da placa bacteriana. Rev Ciênc e Cultura. 2002; 1(26):45-58.
10. Geraldini CAC, Salgado EGC, Rode SM. Ação de diferentes soluções de própolis na superfície dentária – avaliação ultra-estrutural. Rev da Faculd Odontol. São José dos Campos; 2000; 3 (2):22.
11. George SM, De Micheli G. Agentes Químicos no controle da placa bacteriana. [resumo] Congresso da American Academy of Periodontology. Rev APCD 1992; 46(5):857-859.
12. Koo MH, Cury JA, Park YK, Ambrosano GMB, Ikegakim M. Effect of a mouthwash containing selected própolis on 3 day dental plaque accumulation and polysaccharide formation. Caries Res. 2002; 36(6):445-448.
13. Koo MH, Cury, JA, Rosalen PL, Park YK, Ambrosiano GMB, Brow WH. In vitro antimicrobial activity of propolis and Arnica Montana against oral pathogens. Archs Oral Biol 2000; 45(12):145-146.
14. Koo MH, Cury JA, Rosalen PL, Park YK, Ambrosano GMB. In vitro effects of Brazilian própolis against Streptococci. J Dent Res 1999; 78(1): 333. Special issue.
15. Koo MK, Park YK. Investigação do teor de flavonóides nas própolis comerciais. Rev Bras de Apicultura 1996; 6(6):6-7
16. Kosenko SV, Kosivich T. The treatment of periodontitis with prolonged-active própolis preparation clinical research – Ray research Stomatologica-mosk 1990; 69(2):29-39.
17. Magro-Filho O, Perri CAC. Tropical effects of própolis in the repair of sulcoplasties by the modified Kazanjian technic. J Nihon Univ Sch Dent 1994; 36(1): 102-111.
18. Manara LRB, Anconi SI, Gromatzku A, Conde MC, Bretz WA. Utilização da própolis em odontologia. Rev FOB 1999; 7(3/4): 15-20.

19. Marinho BVS, Araujo ACS. Uso dos enxaguatórios bucais sobre gengivite e biofilme dental. *International Journal of Dentistry-Recife* 2007; 6(4):124-131.
20. Martinez SG, González E, Delgado LO, Godoy AG. Efectos curativos de una solución hidroalcohólica del propoleos cubanos al 1,5% em La terapêutica periodontale. *Rev. Cubana de Estomatol.* 1992;29(1):14-19.
21. Martins EB, Silva EM. A influência da própolis sobre a placa bacteriana 1997. Relatório. UFRN/PIBIC/CNPq.
22. Matthus S, Adriaens PA. Chlorexidina varnishes: a review. *Jour. Clin. Periodontol* 2002;29(1):1-8.
23. Moraes E, Ota C, Fautinato V, Shimizu MT. Influência da própolis na contagem de Streptococos do grupo mutans. In: Reunião Anual da SBPqO: 1996; São Paulo. Anais. São Paulo: Centro de Convenções de Águas de Lindóia; São Paulo; 1996. p.111.
24. Mota HCN. Avaliação clínica da própolis sobre a placa bacteriana e gengivite. Dissertação [Mestrado em Odontologia Social]. Natal:Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2000.
25. Murray MC, Worthington HV, Blinkhorn AS. A study to investigate the effects of própolis – containing mouthrinse on the inhibition of novo plaque formation. *J Clin Periodontal* 1997; 24 (11): 796-798.
26. Oliveira MAF. Controle mecânico e controle químico da placa associada à cárie. In: Oliveira MAF, Albuquerque AJ, Rego DM, Silva EM. *Odontologia Preventiva e Social – textos selecionados.* Natal: EDUFRN; 1997; 140-153.
27. Ota C, Unterkircher CS, Jorge AOC, Houri S, Shimizu M. Atividade antibacteriana da própolis sobre a microbiota bucal. In: Congresso Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica: 1005; São Paulo. Anais. São Paulo: Centro de Convenções de Águas de Lindóia. 1995; 12(1): 105.
28. Pampilona B. Própolis: composição e atividades terapêuticas. *Rev Racine.* 1997;1(37);49-53.
29. Panzeri H, Pedrazzi V, Ogasawara MS, Ito IY, Lara EHG, Gabana FR. Um dentifrício experimental contendo própolis: avaliações físicas, microbiológicas e clínicas. *Rev Assoc Bras Odontol* 1999;7(1):26-30.
30. Park YK, Koo MH, Abreu JAS, Ikegaki M, Cury JA, Rosalen PL. Antimicrobial activity of própolis on oral microorganisms. *Curr Microbiol* 1998; 36 (1): 24-28.
31. Park YK, Koo MH, Ikegaki M, Contado JL. Comparison of the flavonoide aglycone contents of Apis Mellifera própolis from various regions of Brazil. *Arq Biol Tecnol* 1997; 40 (1): 97-106.
32. Park YK, Koo MH, Ikegaki M. Própolis produzida no sul do Brasil, Argentina e Uruguai: evidências fitoquímicas de sua origem vegetal. *Rev. Ciênc Rural.* 2002;32(6):997-1003.
33. Raton JA, Aguirre A, Diaz Perez JL. Contact dermatitis to própolis. *Contact dermatitis* 1990; 22 (3): 183-184.
34. Rölla G, Kjaerheim V, Waaler SM. Theof antiseptics in primary prevention. In: Lang NP, Karring T, Lindhe J. *European workshop on Perodontology; 1997; 2. Proceedings Bulim: Quintessence; 1997, 120-130.*
35. Santos VR. Própolis: Antibiótico natural alternativo em odontologia: Revisão de Literatura. *Rev do CROMG* 1999; 5 (3): 192-195.
36. Silva EB. Efeito da ação da própolis na lâmina própria da mucosa bucal de ratos. *Rev Robrac.* 2000; 9(28):15.
37. Steinberg D, Kaine G, Gedalia I. Antibacterial effects of própolis and honey on oral bactéria. *American Journal of Dentistry* 1996;7(6):124-126.

38. Torres CRG, Kubo CH, Anido AA, Rodrigues JR. Agentes antimicrobianos e seu potencial de uso na Odontologia. Rev Pós-Grad Fac Odontol São José dos Campos 2000; 3(2):43-52.
39. Viana EM, Arruda TTP. Estudo Clínico Comparativo entre Dentifrícios à base de Juá com Própolis em Gengivite Experimental em Humanos. Rev Periodontia 2004; 14 (4): 20-24.
40. Zanela NLM, Bijela MFTB, Rosa OPS. The influence of mouthrinses with antimicrobial solutions on the inhibition of dental plaque and on the levels of Streptococcus mutans in children. Rev Pesq. Odontol Bras 2002; 16 (1):23-27.
41. Zárata-Pereira P. Avaliação in situ da ação de própolis de *Apis mellifera* no desenvolvimento da cárie dentária e na formação do biofilme dental [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2003.

***Autor para correspondência:**

Prof^a Elizabeth Lima Costa

E-mail: bet.lima@terra.com.br

RESISTÊNCIA BACTERIANA E A PRODUÇÃO DE BETA-LACTAMASES DE ESPECTRO AMPLIADO (ESBLs).

ABREU, Afonso Gomes¹
GONÇALVES, Azizedite Guedes^{2*}

Resumo: A resistência aos antimicrobianos tem aumentado nos últimos anos no Brasil e no mundo. Isto tem gerado uma necessidade crescente de conhecimento acerca do perfil de sensibilidade e dos mecanismos pelos quais as bactérias, que mais frequentemente causam infecções, desenvolvem resistência. Dentre os diversos mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos, a produção de enzimas que degradam e inativam o antibiótico constitui um dos mais importantes. A produção de β -lactamases de espectro ampliado (ESBLs) por enterobactérias representa um importante problema na medicina. Estas enzimas são frequentemente produzidas por bactérias Gram-negativas, aeróbias e anaeróbias, as quais lisam o anel beta-lactâmico por hidroxilação irreversível da ligação amida. A disseminação das ESBLs tem aumentado rapidamente e uma vez estabelecida em uma dada região, frequentemente passa a ser o mecanismo de resistência prevalente. A detecção precoce destas bactérias multirresistentes é de suma importância para se instaurar o tratamento adequado, bem como medidas de isolamento dos pacientes, os quais são necessários para evitar a disseminação destes patógenos em surtos comunitários e nosocomiais. Sendo assim, nesta revisão, buscamos abordar os diferentes aspectos da evolução, da epidemiologia e dos diversos métodos fenotípicos e moleculares atualmente utilizados para a detecção das ESBLs.

Descritores: Resistência Bacteriana; ESBLs; Infecção Hospitalar.

Abstract: Antimicrobial resistance and extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) production. Antimicrobial resistance has rapidly increased during the last years, both in Brazil and worldwide. This has generated an increased seek for further knowledge about the susceptibility profile and the mechanisms by which those commonly infections causing bacteria develop their resistance. Several mechanisms of antimicrobial resistance to antibiotics have been shown, in meanwhile one of the most important is the production of enzymes which degrade and inactivate the antibiotic. The extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) – producing enterobacteria are a major problem in medicine. These enzymes are often synthesized by aerobic and anaerobic Gram-negative that lyses the beta-lactam rings by irreversible hydroxylation of the amidic linkage. The ESBLs have spread rapidly and once established they often become the most prevalent mechanism of resistance. The early these multiresistant bacteria are detected; the fast the appropriate treatment can be established. Sometimes, measures like patient isolation are needed to avoid the spread of these pathogens in nosocomial and community outbreaks. Thus, in this review, we sought to put focus on the multiple aspects of development, epidemiology, as well as, phenotypic and molecular methods which are currently applied for ESBLs detection.

Descriptors: Bacterial Resistance; ESBLs; Nosocomial Infection.

INTRODUÇÃO

Os membros da família Enterobacteriaceae são importantes patógenos humanos, especialmente em ambientes hospitalares, onde causam os mais variados tipos de infecção, tais como infecções do trato urinário, pneumonias, meningites, abscessos, feridas cirúrgicas, sepses, entre outras. A patogenicidade e a alta incidência de isolados resistentes a vários antimicrobianos presentes nessa família são preocupantes^{32,39}.

As enterobactérias são de grande importância no ambiente hospitalar, não apenas por seus fatores de virulência, mas porque apresentam resistência a várias classes de antimicrobianos. Constituem 80% dos isolados de bacilos Gram-

negativos de importância médica e 50% das bactérias isoladas nos laboratórios de microbiologia. Estes microorganismos causam uma série de doenças humanas, incluindo 30 a 35% de todos os casos de sepse, mais de 70% das infecções das vias urinárias e infecções intestinais^{38,49}.

Os gêneros *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella* e *Yersinia* são considerados de maior importância médica. Essas bactérias estão dispersas na natureza e podem ser encontradas em plantas, solo, água e microbiota normal do trato intestinal dos animais e seres humanos. Podem estar associados com infecções comunitárias e hospitalares, oportunistas ou não²⁸.

¹ Microbiologista, Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão.

² Doutora em Microbiologia pela Universidade de São Paulo-USP e Professora Adjunta do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Maranhão.

Resistência Bacteriana aos β -Lactâmicos

A resistência aos antimicrobianos tem aumentado rapidamente nos últimos anos no Brasil e no mundo, gerando uma necessidade crescente do conhecimento do perfil de sensibilidade das bactérias que mais frequentemente causam infecções e do modo de disseminação da resistência⁴⁵. São diversos os mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos, como: produção de enzimas que degradam e inativam o antibiótico, alteração da permeabilidade da membrana que impede ou dificulta a penetração do antibiótico na célula, efluxo ativo de antibiótico e alteração do sítio ativo do antibiótico^{15,32}. Essa resistência aos antibióticos é um processo adaptativo que resulta de alguns eventos, como mutações em genes que passam a conferir resistência e transmissão vertical e horizontal de genes de resistência, eventos estes que contribuem para que bactérias resistentes sejam selecionadas quando há pressão de antibióticos^{32,42}.

Estudos de vigilância de resistência aos antimicrobianos em ambiente hospitalar mostram que na América Latina a resistência em Gram-negativos é mais preocupante que em Gram-positivos³⁸. Dentre os vários antimicrobianos empregados na terapia contra Gram-negativos, os que apresentam índices mais críticos de resistência são os β -lactâmicos, as quinolonas, o sulfametoxazol e os aminoglicosídeos. O fato de muitas vezes a mesma bactéria apresentar vários mecanismos combinados, sendo resistente a quase todas as classes de antimicrobianos disponíveis dificulta ainda mais a escolha da terapia adequada^{13,29,40}.

Os β -lactâmicos representam a classe mais variada e mais amplamente utilizada de antimicrobianos. Este grupo que inclui penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos é responsável por aproximadamente 50% dos antimicrobianos utilizados de forma sistêmica, devido principalmente à sua baixa toxicidade e a grande variedade de compostos disponíveis^{20,29}. Estes antibióticos têm sido o tratamento de escolha para infecções bacterianas e as β -lactamases continuam sendo a causa de resistência aos β -lactâmicos^{27,42} e o principal mecanismo de resistência das bactérias Gram-negativas^{5,8,27}.

As bactérias podem tornar-se resistentes aos β -lactâmicos através de três mecanismos principais, que são a alteração do sítio de ação da PBP (*Protein Binding Penicilin*), a redução da permeabilidade da membrana externa bacteriana e a produção de β -lactamases. O grau de resistência irá depender da quantidade de enzima produzida, da habilidade dessa enzima em hidrolisar o antimicrobiano em questão (potência) e da velocidade com que o β -lactâmico penetra na membrana externa da bactéria (permeabilidade da membrana)^{5,48}.

β -lactamases

As β -lactamases constituem um grupo heterogêneo de enzimas capazes de inativar as penicilinas, cefalosporinas e por vezes os monobactâmicos. Estas enzimas são frequentemente produzidas por bactérias Gram-negativas, aeróbias e anaeróbias, e lisam o anel beta-lactâmico por hidroxilação irreversível da ligação amida, com inativação do antibiótico^{10,19,26,27,34}. Embora o resultado final de sua ação seja o mesmo, a atividade enzimática é variável de acordo com o tipo de betalactamase produzida e os diversos substratos presentes. Existe uma variação em especificidade de substrato entre as betalactamases: umas hidroxilam preferencialmente as penicilinas, algumas têm atração pelas cefalosporinas e outras enzimas inativam ambas as classes de antibióticos. Em alguns patógenos, verifica-se a produção de diferentes tipos de betalactamases, onde diversas cepas podem produzir enzimas distintas, ou uma única cepa pode produzir mais de um tipo de enzima^{19,26,27,34}. Estudos já revelaram a existência de mais de 340 tipos de enzimas bacterianas, capazes de interagir com variados compostos contendo anel β -lactâmico^{5,42}.

As β -lactamases são comumente classificadas de acordo com dois esquemas gerais: a classificação molecular de Ambler e a classificação funcional de Bush-Jacoby-Medeiros¹⁶. Ambler (1980) propôs, primeiramente, uma classificação para essas enzimas e designou quatro classes de β -lactamases que tinham sua sequência de aminoácidos conhecidas: A (serina beta-lactamase), B (metalo-beta-lactamase), C a qual foi descrita posteriormente e a classe D, que hidrolisa preferencialmente a oxacilina. As classes A, C e D agem através de sítios ativos

com “serinas”, enquanto a classe B ou metalo-beta-lactamase, possui zinco no sítio enzimático^{8,31}. Por outro lado, o esquema de Bush classifica essas β -lactamases de acordo com suas funções e características estruturais e bioquímicas, dividindo-as em quatro grupos definidos pelos substratos e sensibilidade por seus inibidores. Essa classificação é dada por algarismos arábicos, sendo divididos em subgrupos designados por letras (a-f). As ESBLs encontram-se no grupo 2 de Bush e A de Ambler, onde estão presentes as primeiras β -lactamases isoladas (TEM-1 e SHV-1), mais especificamente no subgrupo 2be que é o grupo capaz de inativar as cefalosporinas de terceira geração e os monobactâmicos. O subgrupo 2br denota a reduzida ligação aos inibidores de β -lactamases (ácido clavulânico e sulbactam); são também conhecidas como ESBLs resistentes aos inibidores de betalactamases (derivadas da TEM). Algumas ainda mantêm-se susceptíveis ao tazobactam^{4,8,35,42}.

A disseminação de genes conferindo resistência aos antibióticos pode ocorrer por transmissão vertical, ou seja, quando uma bactéria se divide e todo o seu genoma é duplicado originando uma nova célula idêntica, ou por resistência horizontal, na qual bactérias de uma mesma espécie ou de espécies diferentes trocam genes de resistência por transferência de DNA através de processos como conjugação, transdução, transformação e transposição⁴⁵.

A transferência de fragmentos de DNA cromossômico e de plasmídios é altamente disseminada nos procariotos, sendo uma das causas da notável diversidade genética observada nas bactérias. Ao contrário do que ocorre com as β -lactamases cromossômicas, as β -lactamases mediadas por plasmídio podem ser transferidas horizontalmente entre bactérias de uma mesma espécie ou mesmo entre bactérias de espécies diferentes. Desta forma, essas β -lactamases representam um problema clínico muito maior, uma vez que a disseminação ocorre com maior facilidade^{30,48}.

Os plasmídios replicam-se independentes do cromossomo, carregam genes que não são essenciais para a vida das bactérias e muitas vezes carregam genes que conferem à bactéria resistência aos antibióticos³⁰.

ESBLs

Novos antimicrobianos β -lactâmicos foram desenvolvidos, e especificamente designados como resistentes à ação hidrolítica das β -lactamases. No entanto, com o uso abusivo desses antimicrobianos, novas β -lactamases emergiram. Presumivelmente, o uso dessas novas drogas selecionou mutantes portando novas β -lactamases. Uma dessas novas classes de antimicrobianos, chamada oximino-cefalosporinas (cefalosporinas de terceira geração) foi instruída como alternativa terapêutica para infecções graves provocadas principalmente por bactérias Gram-negativas produtoras de β -lactamases de espectro restrito como TEM, TEM-1 e SHV-1. Estáveis à hidrólise pelas β -lactamases de espectro restrito, as cefalosporinas de 3ª geração ainda possuíam um amplo espectro de atividade antibacteriana e eram menos nefrotóxicas comparadas com os aminoglicosídeos e polimixinas^{4,31}. Não surpreendentemente, a resistência mediada por β -lactamases emergiu rapidamente. Mutações nos genes *bla*_{TEM}, *bla*_{TEM-1} e *bla*SHV, que codificam as β -lactamases de espectro restrito TEM, TEM-1 e SHV, conferiram um espectro de hidrólise estendido, codificando novas enzimas denominadas β -lactamases de espectro estendido (ESBLs, do inglês, *Extended Spectrum Beta-Lactamase*), devido ao seu amplo espectro de atividade, especialmente contra as oximino-cefalosporinas^{4,31}.

No universo das enzimas, a produção de ESBLs por enterobactérias representa um grande problema na medicina^{8,31}. Tal problemática está relacionada à capacidade dessas enzimas hidrolisarem a ligação C-N de antimicrobianos da classe dos beta-lactâmicos, com exceção dos carbapenems (imipenem, ertapenem e meropenem) e cefamicinas³⁶. Assim, as ESBLs conferem resistência às penicilinas, todas as cefalosporinas e aos monobactâmicos^{4,5,19,31,47}.

O primeiro isolado clínico expressando ESBLs foi identificado na Alemanha em 1983^{1,16,19,21,27}. Em 1985, o primeiro surto hospitalar causado por bactérias produtoras de ESBLs ocorreu na França e depois nos EUA, no fim da década de 1980 e início da década de 1990. O número de variantes de ESBLs identificados tem crescido muito desde então, demonstrando a rápida evolução dessas enzimas⁴².

Dentre os microorganismos com maior produção de ESBLs em todo o mundo destacam-se a *K. pneumoniae* e *E. coli*, mas estas enzimas também têm sido identificadas em outros membros da família Enterobacteriaceae, tais como: *K. oxytoca*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Morganella morganii*, *Serratia spp.*, *Salmonella spp.* e em bactérias Gram-negativas não-fermentadoras de glicose, como *Pseudomonas aeruginosa*^{11,19,31,50}.

A pressão seletiva que direciona a evolução das ESBLs tem sido atribuída ao intenso uso de oximino-cefalosporinas. As ESBLs frequentemente demonstram preferência seletiva à diferentes oximino-cefalosporinas, sendo a seleção de uma variante específica em um hospital atribuída ao padrão específico do uso de antimicrobianos, porém, a pressão não pode explicar todo o fenômeno da evolução e epidemiologia das ESBLs. A forte pressão seletiva pelo uso de β -lactâmicos faz com que ocorra aumento na incidência de ESBLs, pela seleção de bactérias com mutações em regiões codificadoras, mutações em regiões promotoras e bactérias com número de cópias do gene aumentado, entre outros. Algumas mutações alteram a resistência aos β -lactâmicos, devido ao aumento na expressão da enzima, mudança nos substratos hidrolisados e variação na susceptibilidade aos inibidores¹⁴.

Enquanto muitos surtos são causados por microorganismos com uma única β -lactamase, surtos mais recentes têm sido causados por microorganismos produtores de múltiplas β -lactamases. A combinação de enzimas não-ESBLs da classe A e enzimas do tipo AmpC com ESBLs, pode ser encontrada com frequência em enterobactérias. Os microorganismos contendo essas combinações de β -lactamases podem ser resistentes aos inibidores de β -lactamases, cefamicinas e até carbapenens⁴.

Tipos de ESBLs

As ESBLs “clássicas” são enzimas transmitidas/codificadas por plasmídios, como as famílias: Temoniera (TEM), Sulfidril variável (SHV) e oxacilina (OXA). Dentro destas maiores “famílias” estão incluídas as duas primeiras variantes de β -lactamases identificadas. Embora estas variantes ainda se mantenham como as mais isoladas, nos últimos anos houve uma explosão no aparecimento de

outras ESBLs (famílias CTX-M, PER, VEB, GES, TLA e BES). Muitas destas ESBLs são mutantes das β -lactamases clássicas⁶, com um a quatro aminoácidos substituídos. Essas trocas correspondem a menos de 2% da sequência da enzima e são suficientes para remodelar o sítio ativo e torná-lo capaz de hidrolisar cefalosporinas de amplo espectro^{4,43}. Como resultado disso, mais de 300 variantes naturais de ESBLs diferentes são conhecidas atualmente, a maioria derivada dos grupos TEM, SHV e CTX-M, com 150, 88 e 69 variantes, respectivamente^{4,8,10,26,41,46}.

A enzima TEM-1 descrita no início dos anos 60, foi originalmente encontrada em uma cepa de *E. coli* isolada de uma hemocultura em um paciente na Grécia de nome Temoniera, daí sua designação TEM. A facilidade de transmissão mediada por plasmídios e transposons facilitou a disseminação de TEM-1 para outras espécies de bactérias³¹.

Mutações ocorridas na sequência de aminoácidos da enzima TEM-1 levaram ao surgimento de muitas variantes, sendo que a maioria delas apresenta o fenótipo de ESBLs. Outras, no entanto, apresentam-se como β -lactamases resistentes a ação de inibidores. As substituições de aminoácidos são variadas, mas ocorrem em número limitado de posições. As combinações dessas trocas de aminoácidos resultam em várias alterações sutis nos fenótipos das ESBLs, como a habilidade de hidrolisar oximino-cefalosporinas específicas, como cefotaxima e ceftazidima⁴.

Apesar das β -lactamases do tipo TEM serem encontradas com maior frequência em *E. coli* e *K. pneumoniae*, também já foram descritas em várias espécies de enterobactérias, como: *Enterobacter aerogenes*, *M. morganii*, *P. mirabilis*, *Providencia rettgeri* e *Salmonella spp.* Além disso, depois de alguns anos do isolamento da β -lactamase TEM-1, ela já havia sido encontrada não só na família Enterobacteriaceae, mas em várias espécies de diferentes bactérias, tais como: *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria gonorrhoeae*⁴.

A SHV é mediada por plasmídio e presente em grande número nas cepas de *K. pneumoniae*, mas pode ser encontrada em *Citrobacter diversus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *Enterobacter cloacae*. Esta enzima é responsável por 20% das transmissões

plasmidiais que conferem resistência aos beta-lactâmicos de espectro estendido⁴.

O tipo SHV possui menos variantes que o tipo TEM e as mutações ocorrem em poucas posições nos genes estruturais. Algumas substituições são essenciais para a hidrólise de ceftazidima e outras para a hidrólise de cefotaxima. Até hoje, a maioria dos derivados SHV descritos, possui o fenótipo de ESBLs. Apenas uma variante é relatada como resistente aos inibidores de β -lactamases⁴.

No final da década de 80, na Alemanha, foi reportado um isolado clínico de *E. coli* resistente a cefotaxima não produtor de TEM e SHV, em uma nova enzima designada de CTX-M-1, em referência a atividade hidrolítica contra a cefotaxima³¹.

Até o momento, mais de 60 diferentes β -lactamases do tipo CTX-M já foram descritas e divididas em cinco diferentes grupos de acordo com a sequência de aminoácidos, ou seja, ^{bla}CTX-M-1, ^{bla}CTX-M-2, ^{bla}CTX-M-8, ^{bla}CTX-M-9, ^{bla}CTX-M-25. Mais recentemente, tem sido sugerido que ^{bla}CTX-M-45 constitui um novo grupo³⁸. Hidrolisam cefalosporinas de amplo espectro como característica intrínseca da enzima e tem origem em genes cromossômicos de espécies de *Kluyvera spp.* Ao contrário das famílias TEM e SHV, as enzimas CTX-M hidrolisam mais cefotaxima do que ceftazidima. Além disso, essas enzimas são inibidas, *in vitro*, quase dez vezes mais pelo inibidor de beta-lactamase tazobactam do que pelo ácido clavulânico⁴. É relatada como tipo predominante na América do Sul²², inclusive no Brasil³.

Embora ESBLs do tipo TEM e SHV sejam identificados principalmente a partir de pacientes internados, um número crescente de infecções causadas por CTX-M tem sido recentemente relatadas na comunidade principalmente em *E. coli*, a partir de pacientes que sofrem de infecções do trato urinário¹⁶.

As enzimas do tipo OXA compõem outra família de ESBLs em expansão. Essas enzimas diferem das enzimas do tipo TEM e SHV por pertencerem à família molecular D e grupo funcional 2d. Conferem resistência a ampicilina e cefalotina, além de serem caracterizadas por sua elevada atividade hidrolítica contra oxacilina e cloxacilina, e reduzida inibição pelo ácido clavulânico. São encontradas principalmente em *Pseudomonas aeruginosa*⁴.

Além da OXA, outras enzimas capazes de hidrolisar cefalosporinas de espectro ampliado têm sido descritas como: GES, VEB, PER, BEL, BES, TLA, SFO e IBC^{4,16,31,42}.

Os principais fatores de risco para a colonização ou infecção por bacilos produtores dessas enzimas são uso prévio de antimicrobianos^{26,31,35}, presença de dispositivos invasivos como cateter^{8,33,35,44}, estadia prolongada em hospitais^{9,24,35}, unidade de terapia intensiva (UTI)^{8,9,25,26,35}, hospitalização prévia^{8,25}, atraso no tratamento apropriado e presença de úlceras^{8,31,33,34}.

Epidemiologia

A prevalência de ESBLs varia de país para país, e os dados do SENTRY (*Antimicrobial Surveillance Program*) foram fundamentais para a detecção de variações na prevalência de ESBLs nos países participantes¹². No entanto, mesmo dentro de um país, a prevalência de ESBLs entre isolados clínicos pode variar de instituição para instituição, dependendo de uma variedade de fatores, tais como práticas no controle da infecção. Organismos expressando ESBLs são distribuídos em todo o mundo, embora as taxas de prevalência sejam significativamente mais elevadas em certas áreas geográficas. Por exemplo, a percentagem mais elevada do fenótipo ESBL foi detectada entre as cepas *K. pneumoniae* na América Latina (45%) e a menor percentagem no Canadá (5%). Embora hospitais, principalmente nas UTIs, sejam as fontes primárias de ESBLs, lares e outras estruturas de cuidados a longo prazo constituem um importante potencial de bactérias resistentes²⁶.

A literatura demonstra muitos casos onde hospitais têm notado rápido aumento no número de microrganismos carregando ESBLs, além de disseminação intra-hospitalar ou entre hospitais vizinhos⁵¹. A transmissão pelas mãos dos profissionais é relevante, sendo o trato gastrointestinal dos pacientes um importante reservatório⁵¹. Alguns surtos foram resultantes de contaminação de aparelhos e insumos diagnósticos, como termômetros e gel usado em ultra-sonografia¹⁴.

As bactérias produtoras de ESBLs encontram-se espalhadas pelo mundo, todas com alta incidência na Europa, sendo que 32,8% das amostras

de *Klebsiella spp.* e 14,4% das amostras de *E. coli* isoladas nessa região produzem ESBLs¹⁸. Um estudo realizado na Espanha detectou cepas produtoras de ESBLs em 90% dos hospitais participantes de um programa de vigilância¹⁷. Segundo Blatt², a prevalência de cepas produtoras de ESBLs em alguns hospitais brasileiros é em torno de 39%.

É importante ressaltar que, apesar de até há pouco tempo se considerar que os microrganismos produtores de ESBLs eram problemas quase exclusivamente hospitalares, um estudo realizado em hospitais espanhóis mostrou que 51% das cepas de *E. coli* ESBLs positivos foram isoladas de amostras extra-hospitalares, principalmente de urina¹⁷.

Detecção das ESBLs

O aumento da prevalência de enterobactérias produtoras de ESBLs criou uma necessidade urgente de métodos laboratoriais para identificar com precisão a presença dessas enzimas em isolados clínicos⁴². A principal dificuldade encontrada para esse propósito é a falta de um método padronizado e as interferências de outros mecanismos de resistência, como enzimas do tipo AmpC e mutações em porinas de membrana⁴.

Desde a década de 80, vários testes fenotípicos para a detecção de organismos produtores de ESBLs têm sido desenvolvidos. Todos os métodos são baseados na característica das ESBLs conferirem uma susceptibilidade reduzida às cefalosporinas de espectro ampliado e inibição por clavulanato¹⁶.

O CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) publicou métodos para triagem e confirmação da presença de ESBLs em *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. coli* e mais recentemente incluiu também *Proteus mirabilis*, devido ao aumento da incidência nessa espécie⁷.

Os testes de triagem baseiam-se no padrão de sensibilidade das cepas às oximino-cefalosporinas, em especial ceftazidima e cefotaxima. São consideradas positivas as enterobactérias que apresentam halo de inibição reduzido para pelo menos um dos antimicrobianos utilizados, sendo os pontos de corte: ≤ 17 mm para cefpodoxima, ≤ 22 mm para ceftazidima, ≤ 25 mm para ceftriaxona, ≤ 27 mm para cefotaxima, ≤ 27 mm para aztreonam, no caso de *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Klebsiella oxytoca*, e ≤ 22

mm para cefpodoxima e ceftazidima ou ≤ 27 mm para cefotaxima em casos de *Proteus mirabilis*⁷.

Os testes confirmatórios baseiam-se na comparação de sensibilidade da bactéria na presença de β -lactâmicos, com e sem adição de um inibidor de β -lactamase, como ácido clavulânico. O aumento da sensibilidade com adição do inibidor indica a produção de β -lactamases⁷.

O CLSI recomenda que os produtores de ESBLs sejam reportados como resistentes a todas as penicilinas, cefalosporinas e aztreonam, mesmo que se mostrem sensíveis a esses antimicrobianos nos testes convencionais⁷.

Dentre os principais métodos de identificação das ESBLs tem-se: o método da dupla difusão, o método da adição do ácido clavulânico, o E-test, além de métodos automatizados e moleculares. O método da dupla difusão ou Método da aproximação de disco foi o primeiro teste proposto para a detecção fenotípica de microrganismos produtores de ESBLs¹⁶. A identificação das amostras produtoras de ESBLs é feita mediante a sinergia de disco duplo. Para cada amostra é preparada uma suspensão bacteriana com soro fisiológico 0,85%, com turbidez correspondente a 0,5 da escala de McFarland, utilizando o nefelômetro. Após homogeneização desta suspensão é realizada a semeadura em uma placa de ágar Mueller-Hinton sendo os discos distribuídos nas placas até 15 minutos após semeadura⁷. Logo após, são colocados discos com carga padronizada de aztreonam, cefotaxima, ceftazidima e cefepime, dispostos a uma distância e 20 a 30 mm de disco de amoxicilina / ácido clavulânico. Quando há um sinergismo positivo observa-se uma ampliação do halo de inibição de algumas cefalosporinas ou do aztreonam, ou o aparecimento de uma terceira zona irregular de inibição (ghost-zone) entre o disco composto e o disco de uma das drogas betalactâmicas. Este método é o mais utilizado na rotina laboratorial pelo baixo custo, fácil acesso à metodologia e pelo tempo de obtenção dos resultados^{7,16,35,42}.

O método da adição do ácido clavulânico é um teste realizado utilizando-se discos de cefotaxima / ácido clavulânico (30 μ g / 10 μ g) e ceftazidima / ácido clavulânico (30 μ g / 10 μ g). É considerado positivo quando pelo menos um dos diâmetros

dos halos dos antimicrobianos associados ao ácido clavulânico for pelo menos 5 mm maior que os diâmetros dos antimicrobianos sem o inibidor de β -lactamases (ácido clavulânico)⁷.

O E-test é um método que utiliza fitas plásticas disponíveis comercialmente para detecção de ESBLs que contém concentrações crescentes do agente em estudo numa placa de Mueller-Hinton semeada com inóculo bacteriano padronizado com a escala 0,5 de McFarland. Uma das fitas contém concentrações crescentes de ceftazidima (0,5 - 32 $\mu\text{g/mL}$) em uma extremidade e na outra extremidade concentrações crescentes de ceftazidima (0,064 - 4 $\mu\text{g/mL}$) associadas com uma concentração fixa de ácido clavulânico (4 $\mu\text{g/mL}$). Fitas similares impregnadas com cefotaxima/ácido clavulânico ou cefepime/ácido clavulânico são também utilizadas na detecção¹⁶. A bactéria é considerada positiva para ESBLs quando apresentar diminuição de pelo menos três diluições logarítmicas da droga testada com o ácido clavulânico em relação à concentração mínima (MIC) da droga sozinha, ou seja, quando a razão entre a CIM do antimicrobiano testado e a CIM do antimicrobiano associado ao ácido clavulânico for ≥ 8 ¹⁶.

A detecção de ESBLs também é identificada com a presença de uma zona fantasma ou alguma deformação do halo entre os antimicrobianos na fita^{16,35}.

O Vitek (bioMérieux, Marcy l'Etoile, França) e o Phoenix (Becton Dickinson, Sparks, MD, E.U.A.) são sistemas automatizados que incluem testes para detecção de ESBLs. Em ambos os sistemas, painéis específicos para confirmação de ESBLs estão disponíveis e se a produção de ESBLs é inferida pelo sistema, todas as penicilinas, cefalosporinas e aztreonam são exibidos como resistentes, independentemente da MIC valores obtidos para estas drogas¹⁶. A análise fenotípica da bactéria por este método proporciona uma padronização e rapidez, o que garante boa consistência nos resultados em detrimento aos testes em discos, com resultados após 18-24 horas. Entretanto, o método automatizado tem algumas desvantagens quando comparado com a difusão em ágar, porque certas bactérias não crescem ou o fazem pobremente após 4-5 horas de incubação. Outro ponto seria a dificuldade em detectar o baixo ní-

vel de expressão deste mecanismo de resistência. Alguns complexos fenotípicos resultantes de combinações destes mecanismos são pobremente diferenciados pelo método automatizado⁴⁵.

A detecção de ESBLs também pode ser feita utilizando métodos moleculares como a reação da polimerase em cadeia (PCR, *Polymerase Chain Reaction*) baseada na amplificação do DNA. O fragmento de DNA a ser amplificado é determinado por sequências iniciadoras (*primers*), cadeias curtas de DNA que se ligam especificamente em regiões complementares à sua sequência. Podem ser utilizados *primers* específicos para cada gene ($\text{bla}_{\text{TEM-3}}$, $\text{bla}_{\text{SHV-2}}$, $\text{bla}_{\text{CTX-M-2}}$, etc) que codificam as diversas enzimas descritas (TEM-1, SHV-2, CTX-M-2, etc) ou, também pode ser realizada uma triagem inicial com *primers* específicos para cada família de genes para posterior purificação e sequenciamento do DNA³⁴.

Conclusão

Estudos de caracterização molecular são altamente recomendáveis para a elucidação da epidemiologia e da origem genérica destas enzimas. Esses dados são extremamente valiosos para o entendimento da mobilidade genética desses genes e para o controle da disseminação desse tipo de resistência²³. Desta forma, considerando que os métodos fenotípicos para detecção de ESBLs não estão padronizados para todos os microorganismos, os métodos moleculares, embora com custos financeiros elevados, representam a melhor alternativa para a pesquisa de enterobactérias produtoras de ESBLs.

REFERÊNCIAS

1. Alkapa PE.; Swanston WH. Phenotypic detection and occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* at a tertiary hospital in Trinidad & Tobago. J Infect Dis 2008; 12(6):516-520.
2. Blatt JM. Mecanismo de resistência e detecção das betalactamases de espectro ampliado. Newslab 2000; 40:86-96.

3. Bonnet R, Sampaio JLM, Labia R, Champs C, Sirot D, Chanal C et al. A novel CTX-M β -lactamase (CTX-M-8) in cefotaxime resistant Enterobacteriaceae isolated in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(7):1936-1942.
4. Bradford PA. Extended-spectrum- β -lactamases in the 21st century: caracterização, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(4):933-951.
5. Bush K. New β -lactamases in Gram-negative bacteria: diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1085-1089.
6. Carter MW, Oakton KJ, Warner M, Livermore DM. Detection of extended-spectrum β -lactamases in *Klebsiella pneumoniae* with the oxoid combination disk method. *J Clin Microbiol* 2000; 38:4228-4232.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 18th informational supplement. 2008 CLSI document M100-D18. CLSI, Wayne, PA.
8. Dalmarco EM, Blatt SL, Córdova CMM. Identificação laboratorial de β -lactamases de espectro estendido (ESBLs) – Revisão. *RBAC* 2006; 38(3):171-177.
9. Denton M. Enterobacteriaceae. *International Journal of Antimicrobial agents* 2007; 29(3):S9-S22.
10. Dropa M, Balsalobre LC, Lincopan N et al. Extended-spectrum beta-lactamases among Enterobacteriaceae isolated in a public hospital in Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2009; 51(4):203-209.
11. Esmerino LA, Gonçalves LG, Schelesky ME. Perfil de sensibilidade antimicrobiana de cepas de *Escherichia coli* isoladas de infecções urinárias comunitárias. *Ci Biol Saúde* 2003; 9(1): 31-39.
12. Freitas ALP, Machado DP, Soares FS, Barth AL. Extended-Spectrum β -lactamases in *Klebsiella spp.* and *Escherichia coli* obtained in a Brazilian teaching Hospital: detection, prevalence and molecular typing. *Braz J Microbiol* 2003; 34:344-348.
13. Gales AC, Sader HS, Jones RN. Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia in Latin American: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagnostics Microbiology and Infectious Diseases* 2002; 44:301-311.
14. Gniadkowski M. Evaluation and epidemiology of extended-spectrum- β lactamases (ESBLs) and ESBL-producing organisms. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(11):597-608.
15. Gomez J, Vázquez EG, Gómez JR. Significación clínica de las resistências bacterianas: una perspectiva histórica (1982-2007). *Ver Esp Quimioter* 2008; 21(2):115-122.
16. Harada S, Ishii Y, Yamaguchi K. Extended-spectrum β -Lactamases: Implications for the Clinical Laboratory and Therapy. *Korean J Lab Med* 2008; 28:401-412.
17. Hernandez JR, Pascual A, Canton R. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21:77-82.
18. Jones RN, Pfaller MA. Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* with resistance phenotypes consistent with extended-spectrum β -lactamases in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:708-712.
19. Khanfar HS, Bindayna KM, Senok AC, Botta GA. Extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: trends in the hospital and community settings. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3(4):295-299.

20. Livermore DM. Mechanisms of resistance to β -lactams antibiotics. Scandnavian J Infect Dis 1991; 78:7-16.
21. Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995; 8(4):557-584.
22. Livermore DM, Brown DFJ. Detection of β -lactamases-mediated resistance. Journal of Antimicrobial chemotherapy 2001; 48:S59-S64.
23. Livermore DM, Woodford N. The β -lactamase threat in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. Trends in Microbiology 2006; 14:413-420.
24. MacGowan AP. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. J Antimicrob Chemother 2008; 62(2):ii105-ii114.
25. Menashe G, Borer A, Yagupsky P, Peled N, Gilad J, Fraser D et al. Clinical significance and impact on mortality of extended-spectrum beta lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates in nosocomial bloodstream infections. Scand J Infect Dis 2001; 33(3):188-193.
26. Mendelson G, Hait V, Ben-Israel J, Gronish D, Granot E, Raz R. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in an Israeli long-term care facility. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24:17-22.
27. Minarini LAR, Gales AC, Palazzo ICV, Darini ALC. Prevalence of Community-Occurring Extended Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Brazil. Current Microbiology 2007; 54:335-341.
28. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Manual of Clinical microbiology. 9 ed. Washington: American Society for Microbiology; 2007.
29. Oplustil CO, Nunes R, Mendes C. Multi-center Evaluation of resistance patterns of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* and *Shigella spp.* isolated from clinical specimens in Brazil: RESIS-TNET Surveillance Program. Braz J Infect Dis 2001; 5(1):8-12.
30. Ozgumus OB, Tusun I, Aydin F, Kilic AO. Horizontal dissemination of TEM and SHV-Type Beta-lactamase genes carrying resistance plasmids amongst clinical isolates of Enterobacteriaceae. Braz J Microbiol 2008; 39:636-643.
31. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18(4):657-686.
32. Paterson DL. Resistance in Gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. Am J Infect Control 2006; 34:S20-S28.
33. Pfaller MA, Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum beta-lactamases. Clin Infect Dis 2006; 42:S153-S163.
34. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis 2008; 8:159-166.
35. Riva KB, Brust FR, Picoli SU. Disco-Aproximação e E-teste na Pesquisa de Enterobactérias Produtoras de Beta-lactamase de Espectro Estendido (ESBL). RBAC 2008; 40(4): 305-308.
36. Rossi F, Andreazzi D. Resistência bacteriana: interpretando o antibiograma. São Paulo: Atheneu; 2005.
37. Rossolini GM, Andrea MMD, Mugnaioli C. The spread of CTX-Mtype extended-spectrum β -lactamase. Clin Microbiol Infect Dis 2008; 14:33-41.

38. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ. Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infection in Latin American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44(3):273-280.
39. Sader HS, Gales AC, Pfaller MA, Mendes RE, Zoccoli C, Barth A et al. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: Summary of results from three years of the SENTRY *Antimicrobial Surveillance Program*. *Braz J Infect Dis* 2001; 5(4):200-214.
40. Sader HS. Antimicrobial Resistance in Brazil: Comparison of results from two multicenter studies. *Braz J Infect Dis* 2000; 4:91-99.
41. Sanchez L, Rios R, Mattar S. Detección de beta-lactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aislados en una clínica de Villavivencio, Colombia. *Asociación Colombiana de Infectología* 2008; 12(3): 193-200.
42. Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of Gram-negative bacilli producing extended-spectrum β -lactamases. *Res Microbiol* 2004; 155:409-421.
43. Silva CHPM. Elaboration and evaluation of a new screening medium for detection and presumptive identification of extended-spectrum β -lactamase-producing organisms (ESBL). *Braz J Microbiol* 2000; 31:271-274.
44. Silva N, Oliveira M, Bandeira AC, Brites C. Risk factors for infection by extended-spectrum beta-lactamases producing *Klebsiella pneumoniae* in Salvador, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2006; 10:191-193.
45. Sousa Jr MA, Ferreira ES, Conceição GC. Betalactamases de espectro ampliado (ESBL): um importante mecanismo de resistência bacteriana e sua detecção no laboratório clínico. *NewsLab* 2004; 63:152-174.
46. Sturenburg E, Mack D. Extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 2003; 47:273-295.
47. Superti SV, Augusti G, Zavascki AP. Risk factors for and mortality of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* nosocomial bloodstream infections. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2009; 51(4):211-216.
48. Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2001.
49. Trautner BW, Daurowch RO. Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection. *Amer J Infect Control* 2004; 32:177-183.
50. Turner PJ. Extended-spectrum β -lactamase. *Clin Infect Dis* 2005; 41(4):273-275.
51. Winokur PL, Eidelstain MV, Stetsiouk O, Stratchounski L, Blahova J, Reshedko GK et al. Russian *Klebsiella pneumoniae* isolates that express extended-spectrum β -lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6(2):103-108.

***Autor para correspondência:**

Prof.^a Dra Azizedite Gonçalves

E-mail: azizeg@ig.com.br

PREVALÊNCIA DE *Staphylococcus Aureus* RESISTENTE À METICILINA (MRSA) EM HOSPITAIS PÚBLICOS E PRIVADOS DE SÃO LUIS , MA, BRASIL

ABREU, Afonso Gomes¹

NOVAIS, Tânia Maria Gaspar²

MARQUES, Sirlei Garcia³

GONÇALVES, Azizedite Guedes^{4*}

Resumo: Nas últimas décadas o *Staphylococcus aureus* tem adquirido papel de destaque, não só por ser um patógeno humano responsável por infecções superficiais e sistêmicas, que atingem indivíduos em diferentes faixas etárias, como também pela sua multiresistência aos antimicrobianos utilizados na terapêutica. Este trabalho teve como objetivos determinar a prevalência de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) em hospitais públicos e privados de São Luís-MA, Brasil, correlacionar seu isolamento com os sítios anatômicos e setores hospitalares envolvidos, e avaliar o perfil de resistência em relação aos antimicrobianos. Foram analisadas 51 amostras de MRSA em dois hospitais privados e 134 em dois hospitais públicos no período de maio de 2006 a junho de 2007. Das 630 amostras de *S. aureus* isoladas, 29,4% eram MRSA. Quanto ao perfil de resistência aos antimicrobianos verificou-se que 100% das amostras analisadas em todos os hospitais mostraram-se resistentes para ampicilina, ampicilina/sulbactam, clindamicina, ciprofloxacina, eritromicina, gentamicina e apenas uma amostra foi sensível à sulfametoxazol/trimetoprim. Todas as amostras foram sensíveis para vancomicina. No que diz respeito ao sítio de coleta dos espécimes clínicos houve predomínio da secreção traqueal, seguida de hemocultura. O maior número de culturas positivas para MRSA foi procedente da UTI Geral e Clínica Cirúrgica em todos os hospitais. Os resultados obtidos nesta pesquisa evidenciaram elevados índices de resistência aos antimicrobianos testados, sendo a vancomicina o antibiótico de escolha para o tratamento das infecções por MRSA.

Descritores: MRSA; Infecção Hospitalar; Resistência Bacteriana.

Abstract: Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in public and private hospitals in São Luis, Maranhão, Brazil. *Staphylococcus aureus* has gained importance over the past decades not only as a human pathogen responsible for superficial and systemic infections that affect individuals of different ages, but also because of its multiresistance against antimicrobial agents. The objective of this study was to determine the prevalence of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) in public and private hospitals in São Luís, Maranhão, Brazil, correlating their isolation with anatomical site and hospital sector involved, and to evaluate the antimicrobial resistance profile of these isolates. Among 630 *S. aureus* isolates, 29.4% were MRSA, including 51 strains isolated from two private hospitals and 134 isolated from two public hospitals between May 2006 and June 2007. Regarding the antimicrobial resistance profile, 100% of the MRSA isolates analyzed in all hospitals were resistant to ampicillin, ampicillin/sulbactam, clindamycin, ciprofloxacin, erythromycin and gentamicin, and only one strain was sensitive to sulfamethoxazole/trimethoprim. All isolates were sensitive to vancomycin. With respect to the site of collection of the clinical specimen, most isolates were obtained from tracheal secretion, followed by blood culture. In all hospitals, the largest number of MRSA-positive cultures originated from the general intensive care unit (UTI) and surgery unit. The present results showed a high frequency of resistance to the antimicrobials tested, and vancomycin the antibiotic of choice for the treatment of MRSA infections.

Descriptors: MRSA; Hospital Infection; Bacterial Resistance.

INTRODUÇÃO

Staphylococcus aureus é um microorganismo ubíquo, capaz de sobreviver e multiplicar-se numa ampla variedade de ambientes. Dispõe de um conjunto de mecanismos de virulência e grande versatilidade de estratégias patogênicas, o que lhe confere um papel relevante como patógeno humano¹⁴. Está

presente no trato respiratório de cerca de 60% da população em geral, onde permanece sem causar doença em condições normais e responsável por uma grande variedade de infecções de pele e tecidos moles, feridas cirúrgicas, osteomielite, pneumonias, abscessos, endocardites e bacteremia¹³. É, talvez, o patógeno de maior preocupação devido à virulência intrínseca, à diversidade de infecções

¹ Doutorando em Microbiologia pela Universidade de São Paulo-USP.

² Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão-UFMA e Microbiologista do Hospital Universitário Presidente Dutra.

³ Doutoranda em Microbiologia pela Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG e Microbiologista do Hospital Universitário Materno Infantil.

⁴ Doutora em Microbiologia pela Universidade de São Paulo-USP e Professora Adjunta do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Maranhão-UFMA.

potencialmente fatais e à sua capacidade de adaptação às diferentes condições ambientais. Atualmente, mais de 90% dos isolados *S. aureus* nosocomiais e comunitários são produtores de penicilinas e resistentes a outras classes de antibióticos como macrolídeos, estreptomicinas e tetraciclina⁹.

O mecanismo de resistência à meticilina desenvolvido por *S. aureus* está relacionado com a produção de uma proteína de parede celular, a PBP2a. Os antibióticos beta-lactâmicos se ligam a proteínas que participam da síntese da parede celular, denominadas PBP (*Protein Biding Penicilin*), impedindo a formação de parede celular, resultando em lise bacteriana. O MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à metilina) desenvolveu uma nova PBP, a PBP2a, que é plenamente funcional, mas não tem afinidade por beta-lactâmicos. A PBP2a é codificada pelo gene *mecA*, que é carregado num elemento genético móvel chamado Cassete Cromossômico Estafilocócico *mec* (*SCCmec*)⁷. Essa resistência à meticilina / oxacilina, conferida pelo *mecA*, resulta em resistência cruzada a todos os antibióticos beta-lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas e carbapenênicos¹⁴.

Dados do Programa de Vigilância Antimicrobiana SENTRY apontam que *S. aureus* em infecção da corrente sanguínea assumiu o primeiro lugar entre as bactérias isoladas nas hemoculturas, não só em hospitais brasileiros, como em outros centros da América Latina, representando 21,3% do total de bactérias isoladas¹⁶.

Em 1971, 5% das cepas hospitalares de *S. aureus* enviadas ao laboratório de referência no Reino Unido eram resistentes à meticilina, subindo para 43% em 2002, sendo obrigatória a notificação de todos os casos de bacteremia por MRSA que ocorrem, principalmente em pacientes idosos e em geral provenientes de feridas cirúrgicas ou de cateteres intravenosos. Durante o período de 2001-2005, na Inglaterra, foram reportados dez mil casos anuais de bacteremias intra-hospitalares por *S. aureus*, sendo a maior parte por MRSA²¹.

No Hospital São Paulo, *S. aureus* foi um agente importante das bacteremias, principalmente hospitalares com alta letalidade, variando de 5 a 47%, dependendo das unidades estudadas e do tratamento instituído⁴.

Levando em consideração a alta prevalência de bactérias gram-positivas multiresistentes e a falta de registros no Maranhão, este trabalho tem como objetivos determinar a prevalência de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) em hospitais públicos e privados de São Luís – MA, correlacionar seu isolamento com os sítios anatômicos e setores hospitalares envolvidos e avaliar o perfil de resistência com relação aos antimicrobianos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas 185 cepas MRSA provenientes de dois hospitais privados (H1 e H2) e dois públicos (H3 e H4), no período de maio de 2006 a junho de 2007, em São Luís – MA. Os espécimes clínicos foram semeados em meios de cultura convencionas, tais como Ágar sangue e Caldo Tio-glicolato. As amostras de sangue foram semeadas em frasco próprio de hemocultura, utilizados no aparelho Bactec 90120 da marca BD®. Quando o aparelho sinalizava positividade nos frascos de hemocultura, os mesmos eram retirados e repicados em placas de Ágar sangue incubadas a 35°C em estufa bacteriológica por 24 horas.

A identificação de *S. aureus* foi realizada através da coloração de Gram, provas de catalase e coagulase¹¹ e confirmada por método automatizado (VITEK - Biomerieux®).

Para realização do teste de sensibilidade aos antimicrobianos empregou-se o método de difusão do disco (Kirby-Bauer) de acordo com os critérios de interpretação do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI)³. As drogas testadas foram: ampicilina, ampicilina/sulbactam, clindamicina, ciprofloxacina, eritromicina, gentamicina, rifampicina, tetraciclina, sulfametoxazol/trimetoprim e vancomicina.

RESULTADOS

Foram realizadas 630 culturas para *S. aureus* e o total de MRSA correspondeu a 185 (29%), distribuídos em hospitais públicos e privados nas proporções de 134 (72%) e 51 (28%) respectivamente.

Quanto ao perfil de resistência em relação aos antimicrobianos, verificou-se que 100% das amostras analisadas em todos os hospitais apresentaram resistência para ampicilina, ampicilina/sul-

bactam, clindamicina, ciprofloxacina, eritromicina e gentamicina. Apenas uma amostra demonstrou sensibilidade para sulfametoxazol/trimetoprim. A média de resistência para rifampicina nos hospitais públicos foi de 72% e nos hospitais privados 56%, e para tetraciclina 96% nos públicos e 77% nos privados. Todas as amostras mostraram-se sensíveis para vancomicina (Figura 1).

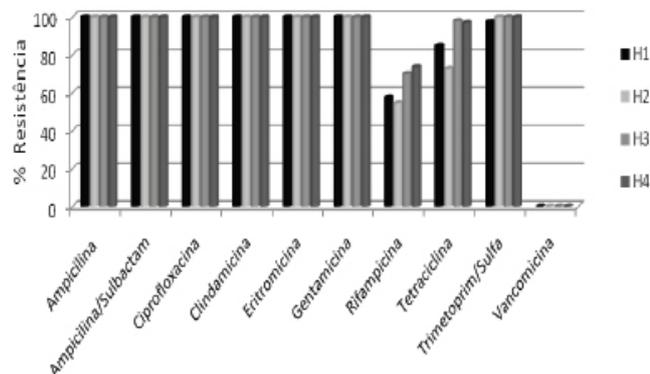


Figura 1 - Perfil de resistência aos antimicrobianos das amostras de MRSA provenientes de dois hospitais públicos e dois privados no período de maio de 2006 a junho de 2007 em São Luis, MA, Brasil.

Tanto nos hospitais públicos como nos privados o maior número de isolados para MRSA originou-se da Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Observa-se que no H3 (hospital público), além da UTI, as amostras encontravam-se distribuídas também na Clínica Cirúrgica (16), Unidade Intermediária (14) e Clínica Médica (9) (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição de MRSA de acordo com o se setores e procedência dos hospitais no período de maio de 2006 a junho de 2007 em São Luis, MA, Brasil.

Setores Hospitalares	H1		H2		H3		H4		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Apartamento	1	2,5	0	0	0	0	0	0	1	0,5
Clínica Cirúrgica	1	2,5	0	0	16	16	2	5,9	19	10,3
Clínica Médica	3	7,5	2	18,1	9	9	1	2,9	15	8,1
Emergência	0	0	4	36,4	0	0	0	0	4	2,2
Pediatria	0	0	0	0	8	8	0	0	8	4,3
Unid. Intermediária	0	0	1	9,1	14	14	0	0	15	8,1
UTI	35	87,5	4	36,4	53	53	31	91,2	123	66,5
TOTAL	40	100	11	100	100	100	34	100	185	100

Considerando o sítio de coleta dos espécimes clínicos, houve predomínio da secreção traqueal com 75 amostras (40%), seguido de hemocultura com 30 amostras (16%) (Figura 2).

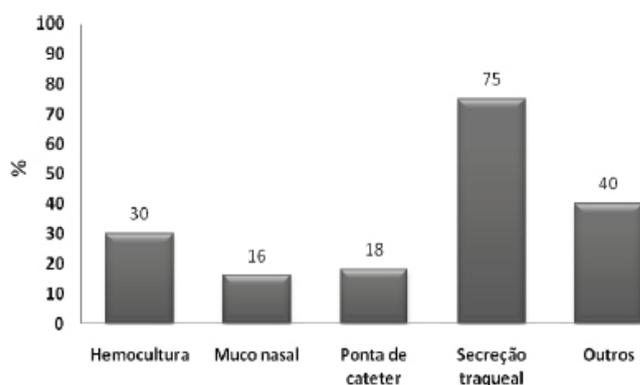


Figura 2 - Distribuição de MRSA conforme os sítios anatómicos de origem no período de maio de 2006 a junho de 2007 em São Luis, MA, Brasil.

DISCUSSÃO

Neste estudo foi observado uma prevalência de 29,4% de MRSA nas amostras biológicas analisadas. Brites² et al. (2006) em um estudo que avaliou a prevalência de MRSA em um hospital em Salvador-BA, relataram uma frequência de isolamento de 29,4%, semelhante aos nossos achados. Entretanto, Blatt e Piazza¹ (2004) ao avaliarem o perfil de sensibilidade de *S. aureus* isolados de pacientes hospitalizados em Itajaí-SC, relataram uma frequência de 37% para MRSA. Silva¹⁸ et al. (2003) encontraram índices de 43% em diversos espécimes clínicos. Klein e Goulart⁸ (2008) ao avaliarem a prevalência de *S. aureus* multiresistente em Uruguaiana-RS encontrou 46% e Moran¹⁰ et al. (2006) ao estudarem infecções por MRSA em pacientes de um serviço de emergência em 11 cidades dos Estados Unidos, mostraram uma prevalência ainda maior de 59%. Estes trabalhos demonstram que a prevalência deste microorganismo pode variar de acordo com a região e o local de estudo.

O setor hospitalar onde ocorreu o maior número de isolados para MRSA foi a unidade de terapia intensiva (UTI) com 66,5%, seguido da clínica médica com 8,1% (tabela 1). Vários trabalhos têm demonstrado que a aquisição de MRSA nosocomial está frequentemente relacionada com fatores de risco predisponentes que incluem: idade, hospitalização prolongada, uso de dispositivos como cateter venoso central, internação em unidade de terapia intensiva (UTI), procedimentos cirúrgicos,

pacientes diabéticos, proximidade dos pacientes colonizados/infectados por MRSA e uso prévio de antibióticos, especialmente os de amplo espectro como as cefalosporinas¹⁷.

Os maiores índices de MRSA foram encontrados na UTI por ser considerada um núcleo de emergência e disseminação de bactérias multiresistentes devido algumas características peculiares, tais como: unidade restrita, alta frequência de contato profissional-paciente, maior possibilidade de transmissão cruzada do patógeno, alta pressão seletiva por antimicrobianos de largo espectro, maior possibilidade de contaminação do meio ambiente incluindo cirurgias, utilização de medicamentos que debilitam a barreira química natural do indivíduo, como antiácidos ou alteram a resposta imune como os corticóides e ainda a inserção de tubos e cateteres, impedindo a eliminação de microorganismo pelos mecanismos fisiológicos^{6,12}.

Este trabalho demonstrou que há uma resistência total aos isolados de MRSA em relação à ampicilina, ampicilina/sulbactam, clindamicina, ciprofloxacina, eritromicina, gentamicina e cerca de 99% de resistência ao trimetoprim/sulfa em todos os hospitais estudados. Farias⁵ et al (1997) ao estudarem o padrão de sensibilidade do *S. aureus* em 12 hospitais de São Paulo observou também uma resistência elevada em relação aos antimicrobianos embora não tenha encontrado uma resistência de 100% como observada neste estudo. A resistência em relação à clindamicina foi de 94% e para eritromicina e gentamicina foi de 96%, valores bem próximos dos nossos achados. Entretanto, o mesmo encontrou uma menor resistência em relação à ciprofloxacina (62%) e um pouco mais elevada para rifampicina (85%). Blatt e Piazza¹ (2004) obtiveram resultados semelhantes ao de Farias⁵ et al (1997), diferindo apenas em relação à gentamicina (66%) tetraciclina (55%) e trimetoprim/sulfa (66%), onde obtiveram um percentual de resistência bem abaixo quando comparado também com os nossos resultados.

O microorganismo *S. aureus* é o mais frequentemente isolado em infecções nosocomiais e a prevalência dos isolados varia de 40% a 80% em vários hospitais brasileiros. Estes isolados são ge-

ralmente resistentes aos aminoglicosídeos, clorafenicol, lincosaminas, macrolídeos, quinolonas, sulfametoxazol-trimetropin, tetraciclina, com grande susceptibilidade somente para rifampicina^{15,19}.

Esse perfil de resistência mostra-se bem diferente em outros países, a exemplo dos Estados Unidos onde Moran¹⁰ et al (2006) observaram uma baixa resistência de MRSA com relação aos demais antimicrobianos. Apenas a eritromicina mostrou um perfil de resistência elevado (94%), ao passo que os demais: ciprofloxacina (40%), tetraciclina (8%), clindamicina (5%), entre outros, apresentaram resistência baixa em relação aos nossos estudos.

O antibiótico ciprofloxacina, largamente utilizado nos hospitais estudados nesta pesquisa foi 100% resistente para os isolados de MRSA. Um dos mecanismos de resistência mais importantes e frequentemente desenvolvido pelo *S. aureus* às quinolonas é decorrente da alteração do sítio de ação desses antimicrobianos (DNA girase) e se deve a mutações no gene *GyrA*²⁰.

A avaliação do padrão de sensibilidade do *S. aureus* aos aminoglicosídeos se faz importante, considerando que essa classe de antimicrobianos pode ser empregada com β -lactâmicos para o tratamento de infecções graves⁵.

Embora nossos resultados tenham demonstrado 100% de sensibilidade para a vancomicina, o aumento crescente da frequência do MRSA e o surgimento de *S. aureus* resistentes a este antimicrobiano exigem do laboratório de microbiologia clínica um importante papel na detecção da resistência antimicrobiana, assim como, adoção de medidas de prevenção por parte da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) no intuito de controlar a disseminação desta bactéria nos hospitais estudados. Essas medidas podem ser muito úteis na orientação da terapêutica e na avaliação de novos antimicrobianos.

CONCLUSÃO

Foi detectado um elevado índice de resistência aos antimicrobianos para os isolados de MRSA em todos os hospitais estudados, no entanto, algumas amostras apresentaram sensibilidade para rifampicina e tetraciclina. Todas as amostras de MRSA exibiram sensibilidade para vancomicina.

Considerando os setores hospitalares estudados, a Unidade de Terapia Intensiva apresentou maior número de casos de MRSA, tanto nos hospitais públicos quanto nos privados e no que diz respeito ao sítio de coleta dos espécimes clínicos houve predomínio da secreção traqueal, seguida de hemocultura.

REFERÊNCIAS

1. Blatt JM, Piazza CE. Perfil de sensibilidade de cepas *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase* negativo isolados em pacientes internados. Revista Brasileira de Análises Clínicas 2004; 36(2):129-131.
2. Brites C, Silva N, Sampaio-Sá M. Temporal evolution of the prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a tertiary hospital in Bahia, Brazil. A nine year evaluation study. Journal Brazilian of Infectious Diseases 2006; 4:235-238.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: sixteenth informational supplement. 2006 CSLI document M100-S16, Wayne, PA.
4. Conterno LO, Wey SB, Castelo A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19:32-37.
5. Farias WVL, Sader HS, Leme IL, Pignatari AC. Padrão de sensibilidade de 117 amostras clínicas de *Staphylococcus aureus* isoladas em 12 hospitais. Rev Ass Med Brasil 1997; 43:199-204.
6. Fridkin SK, Gayne RP. Antimicrobial resistance in intensive care units. Clin Chest Med 1999; 20:303-314.
7. Katayama YT, Hiramatsu K. A new class of genetic element, *Staphylococcus* Cassete Chromosome mec encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1549-1555.
8. Klein G, Goulart LS. Prevalência de *Staphylococcus aureus* multirresistentes em amostras biológicas do Laboratório Oswaldo Cruz, Uruguaiana-RS. Rev Bras Farm 2008; 89:121-124.
9. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. J Clin Invest 2003; 111:1265-1273.
10. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB et al. Methicillin-Resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. New Eng J Med 2006; 55(7):666-674.
11. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Manual of Clinical microbiology. 9 ed. Washington: American Society for Microbiology; 2007.
12. Murthy R. Implementation of strategies to control antimicrobial resistance. Ches 2003; 119:405-411.
13. Remonato G, Cardoso CM, Marques CG, Silva AEB, Gelatti LC, Leite CFM. CA-MRSA: um patógeno emergente. NewsLab 2007; 80:92-96.
14. Ricardo SB. Emergência de *S. aureus* Meticilina Resistente (MRSA) na Comunidade. Prática Hospitalar 2004; 34(6):131-134.
15. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ. Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American Medical Centers. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 44(3):273-280.
16. Sader HS, Pignatari AC, Hollis RJ, Leme L, Jones RN. Oxacillin and quinolone-resistant *Staphylococcus aureus* in São Paulo, Brazil: a multicenter molecular epidemiology study. Infect Control Hosp Epidemiol 1993; 14(5):260-264.

17. Safdar N, Marki DG. The Commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with Antimicrobial-Resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile* and *Candida*. Ann Intern Med USA 2002; 136:834-844.
18. Silva AH, Abdallah SV, Carneiro LC, Filho GP. Infection and colonization by *Staphylococcus aureus* in a high risk nursery of a Brazilian teaching hospital. Brazil J Infect Dis 2003; 6:381-386.
19. Teixeira LA, Resende CA, Ormonde LR, Rosenbaum R, Figueiredo AM, Lencastre H et al. Geographic spread of epidemic multiresistant *Staphylococcus aureus* clone in Brazil. J Clin Microbiol 1995; 33:2400-2404.
20. Trucksis M, Wolfson JS, Hooper DC. A novel locus conferring fluoroquinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol 1991; 173:5854-5860.
21. Wilson P. Atualização em MRSA: ameaças presentes e futuras. Anais 16ª European Congress of Clinical and Microbiology 2006. Nice, França.

***Autor para correspondência:**

Azizedite Guedes Gonçalves

E-mail: azizeg@ig.com.br

ALTERAÇÃO NO PERFIL BIOQUÍMICO INDUZIDO POR REAÇÃO INFLAMATÓRIA GRANULOMATOSA EM CAMUNDONGOS¹

RIBEIRO, Bruno de Paulo²

PEREIRA, Wanderson Silva³

SOUSA, Anildes Iran Pereira⁴

GUERRA, Rosane Nassar Meireles⁵

NASCIMENTO, Flávia Raquel Fernandes^{5*}

Resumo: Estudos têm demonstrado a existência de relação entre níveis elevados de Proteína C-Reativa, principal marcador inflamatório, e alterações de determinados parâmetros bioquímicos, como níveis séricos de outras proteínas e lipídios. O presente estudo tem por objetivo investigar alterações na bioquímica de camundongos induzidas por reação inflamatória granulomatosa. Camundongos Swiss (n=5/grupo), machos e com idade média de dois meses tiveram seu sangue coletado através do plexo ocular. Foram então implantadas as bolas de algodão previamente pesadas e esterilizadas. Após 6 e 17 dias, o algodão foi retirado para obtenção dos pesos seco e úmido e o sangue foi coletado novamente. Antes de cada coleta sanguínea, os animais foram mantidos em jejum por 12 horas. Cada amostra de sangue obtida foi deixada à temperatura ambiente para a formação de coágulo. A seguir foram centrifugadas a 1200 rpm durante 10 minutos para obtenção do soro. Este foi alíquotado e estocado para posterior análise bioquímica. Os dados foram expressos pela média± erro padrão. A análise estatística foi realizada com o auxílio do software Graph Pad Prism por análise de variância (ANOVA) seguida pelo teste de Newman-Keuls, sendo o nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$). Os níveis séricos de albumina, uréia e colesterol total sofreram significativas reduções em decorrência da reação granulomatosa, fato não observado na análise de proteínas totais, triglicerídeos e VLDL-col que não sofreram variações significativas. Tanto o peso seco quanto o úmido do granuloma mostraram aumentos significativos em relação ao controle. Portanto, os resultados mostram a existência de interferência direta da inflamação sobre os níveis séricos de proteínas e lipídios.

Descritores: Inflamação; Granuloma; Bioquímica.

Abstract: Biochemical profile alteration induced by granulomatous inflammatory reaction in mice. Studies have shown the existence of a link between high levels of C-reactive protein, the main inflammatory marker, and changes of certain biochemical parameters such as serum levels of other proteins and lipids. This study focused on changes in the biochemistry of mice induced by granulomatous inflammatory reaction. Swiss mice (n = 5/group), and males with a mean age of two months had their blood collected through the eye plexus. They were then implanted the balls of cotton previously weighed and sterilized. The cotton was removed after 6 and 17 days to obtain the dry and wet weights and blood was collected again. Before each blood collection, the animals were kept in fasting for 12 hours. Each sample of blood obtained was left at room temperature for the formation of a clot. The following were centrifuged at 1200 rpm for 10 minutes to obtain serum. This was aliquots and stored for subsequent biochemical analysis. The data were expressed by the mean ± standard error. Statistical analysis was performed using the software Graph Pad Prism by analysis of variance (ANOVA) followed by Newman-Keuls test, and the significance level of 5% ($p \leq 0.05$). Serum albumin, urea and total cholesterol suffered significant reductions due to granulomatous reaction, was not observed in the analysis of total protein, triglycerides and VLDL-col that did not suffer significant variations. Both the dry and the wet weight of granuloma showed significant increases compared with the control. Therefore, the results show the existence of direct interference of inflammation on the serum proteins and lipids

Descriptors: Inflammation; Granuloma; Biochemistry.

INTRODUÇÃO

A inflamação é um complexo de alterações teciduais que ocorrem em consequência de alguma lesão, seja ela causada por bactérias, traumatismo, substâncias químicas, calor ou qualquer outro fenômeno. No transcorrer de um processo inflama-

tório, os tecidos liberam múltiplas substâncias que provocam alterações secundárias^{6,16}, entre as quais destacam-se a vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar e migração de leucócitos, sendo estes últimos os responsáveis pela liberação de citocinas, espécies reativas de oxigênio (ROS)¹⁴ e realização de fagocitose no tecido¹¹.

¹ Trabalho derivado da monografia apresentada ao curso de Farmácia da Universidade Federal do Maranhão.

² Farmacêutico-Bioquímico.

³ Biólogo, Mestre em Ciências da Saúde pela UFMA, Doutorando em Biociências pela UERJ.

⁴ Farmacêutica-Bioquímica, Mestre em Saúde e Ambiente pela UFMA.

⁵ Professoras do Departamento de Patologia, UFMA.

As principais citocinas envolvidas no processo inflamatório são a interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF- α)^{7,18}. A interação entre as espécies reativas de oxigênio e as citocinas tem o potencial para induzir lesões no hospedeiro, mas pode ser contida por mecanismos antioxidantes endógenos, como as proteínas transferrina e ceruloplasmina, ou exógenos, obtidos na alimentação³.

Alguns estudos têm demonstrado, em análises isoladas, que todas estas alterações desencadeadas pela inflamação provocam modificações nos principais parâmetros bioquímicos. Dentre as alterações induzidas em proteínas, as mais destacadas são notadas nos níveis de albumina. Durante uma reação inflamatória aguda, esta proteína tem seus níveis reduzidos, fato atribuído à redução da síntese hepática, para a qual ainda não há uma resposta satisfatória¹⁷. Tal diminuição também está associada ao aumento da permeabilidade capilar que ocorre na vigência de um padrão de resposta aguda, propiciando a evasão da albumina para o espaço extravascular⁵.

Provas de eletroforese também demonstraram que os níveis das globulinas, proteínas responsáveis pela imunidade, sofrem alterações tão relevantes quanto as da albumina durante um processo inflamatório. O padrão eletroforético protéico de reação aguda apresenta aumento em níveis de fibrinogênio, ceruloplasmina, haptoglobina, alfa-1-antitripsina, alfa-1-glicoproteína e PCR^{8,23}.

No que tange aos lipídeos, o LDL-colesterol e colesterol total em concentrações elevadas, associado a baixas concentrações de HDL-colesterol, são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de doenças ateroscleróticas^{2,9}. Liuzzo¹⁰ et al. (1998) e Stenvinkel²⁴ et al. (1999) descreveram em seus trabalhos que existe uma estreita relação entre o desenvolvimento de inflamação e o aumento dos fatores de risco cardiovascular, uma vez que, como observado por Pecoits-filho¹⁵ et al. (2002), elevadas concentrações de PCR (principal marcador inflamatório) foram verificadas em indivíduos que desenvolveram doenças cardiovasculares.

Uma vez que se verifica uma extensa relação entre aumento nos níveis de marcadores in-

flamatórios e alterações de lipídeos e proteínas plasmáticas, bem como diante da escassez de literatura, passamos a investigar se existe uma correlação direta entre a inflamação granulomatosa induzida por corpo estranho e alterações de parâmetros bioquímicos.

Muitos estudos têm sido realizados com o objetivo de aprofundar os conhecimentos acerca dos mecanismos inflamatórios. Experimentalmente, o modelo do granuloma induzido por corpo estranho em camundongos é considerado um bom modelo inflamatório¹², consistindo em um típico modelo de inflamação crônica e subcrônica usado para avaliar a transudação, exsudação e proliferação celular durante um processo inflamatório¹³. A reação granulomatosa é caracterizada pelo acúmulo de macrófagos e fibroblastos. Quando ativados, os macrófagos podem se fundir para formar células gigantes na tentativa de fagocitar o corpo estranho¹⁹.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados camundongos Swiss, machos e com idade média de 2 meses, pesando em média 25g e fornecidos pelo Biotério da Universidade Federal do Maranhão. Os animais foram mantidos a uma temperatura média de 26 \pm 2 °C e umidade relativa de 44-55%, sob ciclos normais de claro e noite de 12 horas. Os animais tiveram livre acesso à ração esterilizada e água acidificada. Todos os protocolos realizados foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMA.

Obtenção do soro

Após 12 horas de jejum, o sangue dos animais foi colhido pelo plexo ocular com o auxílio de pipeta Pasteur. A seguir, foi implantado o corpo estranho nos animais (como descrito abaixo). Após 6 e 17 dias foi coletado novamente o sangue. Logo depois da obtenção de cada uma destas amostras, elas foram deixadas à temperatura ambiente para que ocorresse a formação de coágulo. As amostras foram centrifugadas a 1200 rpm durante 10 minutos. O soro foi colhido, aliquotado e estocado para posterior análise bioquímica.

Implantação do corpo estranho

O método adotado para formação de granuloma seguiu o descrito por Swingle & Shideman²⁵ (1972), com algumas modificações. Os animais foram previamente anestesiados com solução de cloridrato de xilazina 2% (Rompum®) (20 mg/kg) e cloridrato de ketamina 5% (Vetanarcol®) (25 mg/kg), na proporção de 2:1, via intramuscular. Logo após, foi feita uma pequena incisão na pele da região dorsal para a introdução subcutânea de bola de algodão, previamente esterilizada e pesada. Metade dos camundongos foi sacrificada no 6º dia e a outra metade no 17º dia, quando os implantes de algodão foram retirados e pesados para obtenção do peso úmido. Após a obtenção do peso úmido dos implantes de algodão, estes foram então dessecados em estufa à 37°C durante 24 horas e pesados novamente para avaliar o seu peso seco. A partir do peso final foi calculado o peso do granuloma utilizando a seguinte fórmula:

Peso do granuloma (seco ou úmido) = Pf - Pi, onde Pf é o peso final e Pi é o peso inicial da bola de algodão.

Análise bioquímica

Os ensaios bioquímicos foram realizados em procedimentos totalmente automatizados (Architect-C800 Abbott), com a utilização de reagentes do Kit DIASYS. O colesterol total e os triglicerídeos foram dosados por método enzimático colorimétrico, com reação de ponto final. O VLDL colesterol foi estimado pela fórmula de Friedwald. As proteínas totais foram determinadas por método colorimétrico, com reação de ponto final. A dosagem de albumina também envolveu reação de ponto final, utilizando como parâmetro a absorvidade máxima do verde bromocresol quando se liga a esta proteína.

Análise estatística

Os dados foram expressos como média ± erro padrão. A análise estatística foi realizada com o auxílio do software Graph Pad Prism por análise de variância (ANOVA) seguida pelo teste de Newman-Keuls, sendo o nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

Formação do granuloma induzido por corpo estranho

No sexto e décimo sétimo dias após a implantação do algodão houve um aumento significativo nos pesos úmido e seco do algodão em relação ao tempo zero, mostrando tanto o extravasamento de líquidos (edema) (Figura 1A) quanto a migração de células (Figura 1B) características da formação do granuloma em torno do algodão.

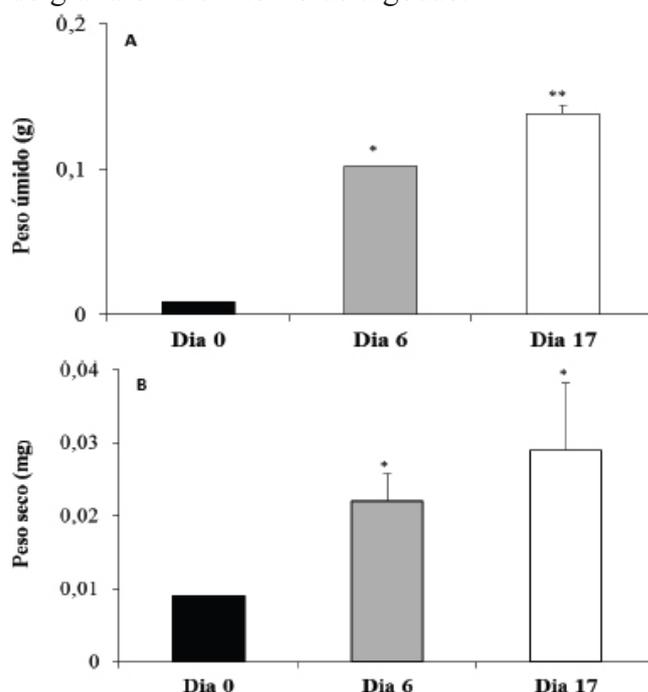


Figura 1 - Indução de reação granulomatosa pelo implante de algodão no subcutâneo de camundongos. Camundongos da linhagem Swiss foram anestesiados e receberam implante de algodão. Após 6 e 17 dias, o algodão foi retirado dos animais e pesados antes ou depois da dessecação em estufa à 37°C por 24 h. Em A o peso úmido (edema + infiltrado celular) e em B o peso seco (infiltrado celular). Os dados representam a média + E.P.M de 5 animais por grupo. * $p < 0,01$ em relação controle ** $p < 0,01$ em relação ao controle e dia 6.

Dosagem de parâmetros bioquímicos nos animais portadores de granuloma

Os níveis de proteínas séricas totais não apresentaram diferenças significativas entre os grupos analisados ($p > 0,05$). No que tange aos níveis séricos de albumina, estes apresentaram tendência de queda, porém não significativa, no 6º dia ($p > 0,05$). Já no 17º dia, foram obtidos valores significativa-

mente inferiores aos observados nos dois momentos anteriores (Tabela 1).

Em relação a uréia, não houve alteração no 6º dia pós implante do algodão, entretanto, no 17º dia, houve uma redução significativa deste metabólito em relação ao dia 0 e ao dia 6 (Tabela 1).

Tabela 1 - Variação dos níveis séricos de proteínas totais, albumina e uréia devido à reação inflamatória granulomatosa.

Parâmetro	Dia 0	Dia 6	Dia 17
Proteínas (g/dl)	7,6±0,04 ^a	7,6±0,04 ^a	7,2±0,04 ^a
Albumina (g/dl)	6,5±0,13 ^a	5,4±0,23 ^a	3,7±0,028 ^{a*}
Uréia (mg/dl)	68±4,83 ^a	67±2,48 ^a	55,5±1,44 ^{a**}

^a Resultados expressam médias± erro padrão da média (n=5).

* p<0,01 em relação ao dia 0 e dia 6.

** p<0,001 em relação ao dia 0 e dia 6.

O colesterol total não apresentou variações significativas após 6 dias da implantação do corpo estranho. Entretanto, no 17º dia, os níveis séricos do colesterol apresentaram redução significativa em relação aos resultados observados no dia 0 (Tabela 2).

Os triglicérides não apresentaram variações significativas em seus níveis séricos em nenhum dos momentos analisados, resultado que se reproduziu na análise dos níveis de VLDL- col (Tabela 2).

Tabela 2 - Variação dos níveis séricos de colesterol total, triglicérides e VLDL-col devido à reação inflamatória granulomatosa.

Parâmetro	Dia 0	Dia 6	Dia 17
Colesterol (mg/dL)	156,2±9,4 ^a	129,5±12,45 ^a	104±4,05 ^{a*}
Triglicérides (mg/dL)	213,4±31,3 ^a	128,7±16,59 ^a	230,5±34,06 ^a
VLDL (mg/dL)	42,6±6,35 ^a	25,75±3,3 ^a	46,25±6,6 ^a

^a Resultados expressam médias± erro padrão(n=5).

* p<0,01 em relação ao dia 0.

DISCUSSÃO

Estudos anteriores, apesar de escassos, já demonstraram que alterações sistêmicas causadas pela vigência de um processo inflamatório podem alterar os níveis séricos de proteínas totais, albumina, uréia, colesterol total e frações, além dos triglicérides, porém com análises individuais. Neste trabalho, realizamos a análise conjunta das alterações induzidas pela inflamação nestes parâmetros bioquímicos.

O termo “proteínas séricas totais” engloba a albumina, as globulinas e o fibrinogênio. Porém, como em análises bioquímicas utiliza-se o soro, o fibrinogênio não estará incluído nos resultados das análises, desde que o sangue esteja totalmente coagulado. Desta forma, em estudos bioquímicos as proteínas totais passam a ser representadas apenas pelas globulinas e albumina⁶.

Silva²² et al. (2005) relataram que as células parenquimatosas do fígado alteram a produção de proteínas na vigência de um processo inflamatório. Nossos resultados corroboram estes achados. Quando comparamos os três momentos do experimento, observamos que apesar de mostrar tendência de queda no 6º dia, os níveis séricos de albumina só se reduziram significativamente no 17º dia. Como a albumina perfaz cerca de 50% das proteínas séricas, era de se esperar que a análise de proteínas totais também apresentasse queda em comparação ao grupo controle. Porém, os resultados demonstram que esta queda não foi significativa em nenhum dos momentos.

Apesar de não termos realizado a eletroforese de proteínas séricas, a literatura descreve que, no padrão de resposta aguda, os níveis de albumina estão em contraposição com os níveis de alfa-1-globulinas e alfa-2-globulinas. Isto ocorre devido à produção das citocinas inflamatórias IL-1 e TNF- α , que induzem a produção de IL-6. Esta última citocina tem a propriedade de estimular a síntese de α -1-glicoproteína e PCR, ao passo que inibe a síntese de albumina e transferrina²³.

A albumina que antes ocupava cerca de 12 à 20% da capacidade de síntese hepática, tem sua produção reduzida, permitindo que o fígado trabalhe mais ativamente na formação das globulinas. Mesmo com esta redução, a pressão coloidosmótica (mantida em 80% pela albumina), não sofre grandes alterações, pois a função de mantê-la é assumida pelas novas proteínas que estão sendo produzidas²⁰. Os fatos descritos anteriormente constituem uma explicação plausível para a ausência de redução nos níveis séricos de proteínas totais, uma vez que a diminuição na produção de albumina é acompanhada pelo aumento na produção de globulinas.

Em um processo inflamatório agudo, verifica-se um aumento na permeabilidade capilar, permitindo o extravasamento de plasma para o meio intersticial⁵. Nossa análise do peso úmido do granuloma ratifica este fato (figura 1A), mostrando que a exsudação torna-se mais evidente no 17º dia. O plasma, ao sair do meio vascular, carrega consigo moléculas de albumina, fato que também contribui de forma crucial para a redução observada em seus níveis plasmáticos. No plasma de um indivíduo normal, a quantidade total de albumina é superior a de globulinas. Porém, as moléculas destas últimas são consideravelmente maiores do que as moléculas de albumina¹⁷, o que impede seu extravasamento.

Toda esta redução na fração albumínica do plasma faz com que o organismo diminua sua degradação para não aumentar as perdas²⁰. Desta forma, em um processo inflamatório, ocorre uma redução no catabolismo de uma das principais proteínas plasmáticas, fato que justifica as significativas reduções observadas nos níveis séricos de uréia no 17º dia do experimento, uma vez que ela é o produto de degradação nitrogenado do metabolismo das proteínas¹⁷. Além disso, é provável que os aminoácidos provenientes do catabolismo de outras proteínas estejam sendo utilizados para suprir o aumento na produção de globulinas, fato que reduz o percentual de aminoácidos que serão metabolizados à uréia.

Com relação aos resultados obtidos para os lípidos, Anzai¹ et al. (1997) relataram que existe correlação entre níveis séricos aumentados de IL-6, PCR (ambos aumentados na inflamação) e Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). Tomando por base que as dislipidemias e aterosclerose constituem importantes fatores de risco para o desenvolvimento de IAM e dado a relação anteriormente descrita deste com a inflamação, passamos a investigar possíveis alterações nos níveis séricos de colesterol total, triglicerídeos e VLDL-colesterol ocasionadas por processo inflamatório e constatamos a existência de relação com o primeiro parâmetro.

Analisando a tabela 2, podemos observar que os níveis de colesterol total sofreram uma redução significativa no 17º dia. Esta redução observada nos níveis de colesterol total pode ter basicamen-

te duas explicações. A primeira reside no fato de que o LDL-col possui os maiores níveis de colesterol dentre todas as lipoproteínas¹⁷. Logo, uma redução nos níveis do LDL-col terá como imediata consequência a redução nos níveis de colesterol total circulantes. Apesar de não termos realizado sua dosagem, a literatura descreve que o estresse oxidativo oriundo da inflamação produz moléculas de LDL-oxidadas, que logo serão captadas pelos macrófagos e formarão as células espumosas que vão se depositar nas paredes dos vasos, formando a placa de ateroma⁴. Desta forma, os níveis séricos de LDL-col provavelmente vão se reduzir, gerando o mesmo efeito nos níveis de colesterol total.

A segunda explicação é que a inflamação granulomatosa é acompanhada pelo acúmulo focal de macrófagos ativados e fibroblastos¹⁹. Este aumento na migração celular é ratificado pelos resultados obtidos para o peso seco do granuloma em nosso trabalho (Figura 1B). Sabe-se que uma das funções do colesterol é entrar na constituição das membranas celulares e intracelulares. Desta forma, um aumento na produção destas células também pode justificar um maior consumo do colesterol total.

Os níveis de triglicerídeos não sofreram alterações significativas em seus níveis séricos em nenhum dos momentos analisados. Schiavo²¹ et al. (2003) relataram que mudanças nos níveis de triglicerídeos são observadas quando ocorrem mudanças no teor alimentar, visto que há relação direta entre estes dois fatores. Como a dieta dos camundongos dos diferentes grupos foi a mesma, a ausência de variações nos níveis de triglicerídeos é um resultado considerado dentro da normalidade.

Os níveis de VLDL seguiram a mesma tendência dos triglicerídeos. Os triglicerídeos são encontrados majoritariamente em quilomícrons e no VLDL-col. No plasma de um indivíduo em jejum não são encontrados quilomícrons⁴. Desta forma, o nível sérico de triglicerídeos fornece uma boa estimativa dos níveis de VLDL-col, fato que permite que os níveis plasmáticos de VLDL sejam estimados a partir dos triglicerídeos através da fórmula de Friedwald. Isto explica o comportamento semelhante destes dois componentes ao longo do tempo no experimento.

Logo, nossos dados mostram que os níveis séricos de albumina sofreram reduções significativas no 17º dia em relação aos dois outros momentos analisados, porém, este fato não alterou os níveis de proteínas totais, provavelmente devido a um efeito compensatório no processo de síntese hepática que aumentou a produção de proteínas de fase aguda, principalmente alfa-1-globulinas, alfa-2-globulinas e PCR.

Os níveis de albumina também diminuíram devido ao extravasamento de plasma, de ocorrência constatada pela avaliação do peso úmido do granuloma. Estas reduções nos níveis de albumina foram acompanhadas de uma redução em seu catabolismo, o que explica o decréscimo nos níveis séricos de uréia.

O colesterol total sofreu redução em seus níveis séricos provavelmente em decorrência da redução nos níveis do LDL-col, que é oxidado por radicais livres produzidos durante o processo inflamatório. Esta redução também é gerada devido a maior produção e migração de leucócitos para o local do granuloma. Tal migração é comprovada pelo aumento do peso seco do implante de algodão. Os triglicérides e VLDL-col não apresentaram variações significativas em seus níveis séricos.

Visando ratificar e aprofundar os conhecimentos acerca do que foi exposto neste trabalho, realizaremos futuramente as dosagens das frações LDL-col e HDL-col, além da eletroforese das proteínas séricas.

Pelo exposto, observamos que os níveis séricos de proteínas, uréia e lipídios podem alterar-se em resposta a alterações sistêmicas induzidas por processos inflamatórios. Portanto, nossos resultados sugerem que, na vigência de inflamação, os exames bioquímicos devem ser analisados com muita cautela, visando eliminar as possíveis interferências do processo inflamatório quando da análise de patologias primárias.

REFERÊNCIAS

1. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, Ogawa S. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 778-784.
2. Araújo F, Yamada AT, Araújo MVM, Latorre MRDO, Mansur AJ. Perfil lipídico de indivíduos sem cardiopatia com sobrepeso e obesidade. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84(5): 405-09.
3. Choi E, Hwang J. Antiinflammatory, analgesic and antioxidant activities of the fruit of *Foeniculum vulgare*. *Fitoterapia* 2004; 75: 557-65.
4. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias. *Arq Bras Cardiol* 1996; 67: 113-28.
5. Ferreira MM, Melo MM, Marques Júnior AP. Concentração de proteína sérica total, albumina e globulinas em novilhas holandesas soro-reagentes para leucose bovina a vírus durante a gestação e pós-parto. *Rev Bras Saúde Prod An* 2001; 1: 68-73.
6. Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
7. Hübner G, Brauchle M, Smola H, Madlener M, Fässler R, Werner S. Differential regulation of proinflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. *Cytokine* 1996; 8(7):548-56.
8. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-47.
9. Lessa I, Conceição JL, Souza ML, Oliveira V, Carneiro J, Melo J, et al. Prevalência de dislipidemias em adultos da demanda laboratorial de Salvador, Brasil. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69(6): 395-400.
10. Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Vitelli A, et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 1998; 98: 2370-6.

11. Marchionni AMT, Pagnoncelli RM, Reis SRA. Influência do meloxicam e da dexametasona no processo inflamatório e no reparo tecidual. Rev Odonto Ciência 2006; 21(51): 22-29.
12. Mujumdar AM, Misar AV. Anti-inflammatory activity of *Jatropha curcas* in mice and rats. J Ethnopharmacol 2004; 90: 11-15.
13. Olajide OA, Makinde JM, Awe SO. Effects of the aqueous extract of *Bridelia ferruginea* stem bark on carrageenan-induced edema and granuloma tissue formation in rats and mice. J Ethnopharmacol 1999; 66: 113-117.
14. Paino IMM, Ximenes VF, Fonseca LM, Kanegae MPP, Khalil NM, Brunetti IL. Effect of therapeutic plasma concentrations of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the production of reactive oxygen species by activated rat neutrophils. Braz J Med Biol Res 2005; 38: 543-51.
15. Pecoits-Filho R, Stevilkel P, Lindholm B, Bergström J, Noronha I, Abensur H. Revisão: desnutrição, inflamação e aterosclerose (Síndrome MIA) em pacientes portadores de insuficiência renal crônica. J Bras Nefrol 2002; 24(3): 136-46.
16. Pereira PCM, Burini RC. Resposta do hospedeiro à infecção. Arq Bras Med 1991; 65(4): 403-10.
17. Ravel R. Laboratório Clínico: aplicações clínicas dos dados laboratoriais. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997.
18. Resende CRS. Granuloma periférico de células gigantes: imunohistoquímica anti-TNF- α . (Dissertação de Mestrado em Periodontia- Universidade do Grande Rio) Duque de Caxias, RJ, 2007.
19. Robbins SL, Cotran RS. Patologia: bases patológicas das doenças. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
20. Santos NSJ, Draibe AS, Kamimura MA, Cuppari L. Albumina sérica como marcador nutricional de pacientes em hemodiálise. Rev Nutr 2004; 17(3): 339-49.
21. Schiavo M, Lunardelli A, Oliveira JR. Influência da dieta na concentração sérica de triglicérides. J Bras Patol Med Laborat 2003; 39(4): 283-88.
22. Silva DGKC, Teodoro GM, Sena LV, Sousa ZM, Rezende AA. Perfil eletroforético de proteínas plasmáticas: estudo em crianças atendidas no Hospital de Pediatria-Hosped/UFRN da cidade de Natal-RN. Rev Bras Anal Clin 2005; 37(4): 239-42.
23. Silva ROP, Lopes AF, Faria RMD. Eletroforese de proteínas séricas: interpretação e correlação clínica. Rev Med de Minas Gerais 2008; 18(2):116-22.
24. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. Kidney Int 1999; 55:1899-1911.
25. Swingle KF, Shideman FE. Phases of the inflammatory response to subcutaneous implantation of a cotton pellet and their modification by certain anti-inflammatory agents. J Pharmacol Exp Therapeut 1972; 183(1): 226-34.

***Autor para correspondência:**

Profª Dra. Flávia Raquel Fernandes do Nascimento

E-mail: nascimentofrf@yahoo.com.br

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

A Revista do CCBS tem por finalidade publicarem caráter prioritário 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 desconhecidas¹⁸.
- b) Quando o nome do autor fizer parte da sentença, somente o ano a data aparecem entre parênteses.

Ex.: Sano¹⁸ (2000) cita que estudos com ressonância magnética demonstram várias mudanças [...] Sano¹⁸ (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 Sano¹⁸ (2000a) estudos com ressonância magnética demonstram várias mudanças [...]. Sano¹⁹ (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 Sano¹⁸, L. (2000) estudos com ressonância magnética demonstram várias mudanças [...]. Sano¹⁹, 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, Cohen⁹ (1992), os fenômenos mais pronunciados antes da [...].
Autor não incluído na sentença
Ex.: Os fenômenos mais pronunciados antes da⁹ (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 Abreu¹ et al. (1990), os fenômenos mais pronunciados antes da [...].
Autor não incluído na sentença
Ex.: Os fenômenos mais pronunciados antes da¹ (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
Abreu¹ et al. (1990), Kreiborg, Cohen⁹ (1992) e Sano¹⁸(2000) afirmaram que os fenômenos mais pronunciados antes da [...].

Autores não incluídos na sentença Ex.: Alguns estudos^{1,9,18} 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 (BRASIL³,1990).

- i) Citado por outros autores (apud)

Abreu et al. (1990 apud Cohen⁹, 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. Histopatologia [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.

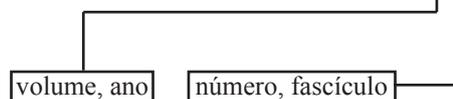
Capítulo de livro em suporte eletrônico

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 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.

