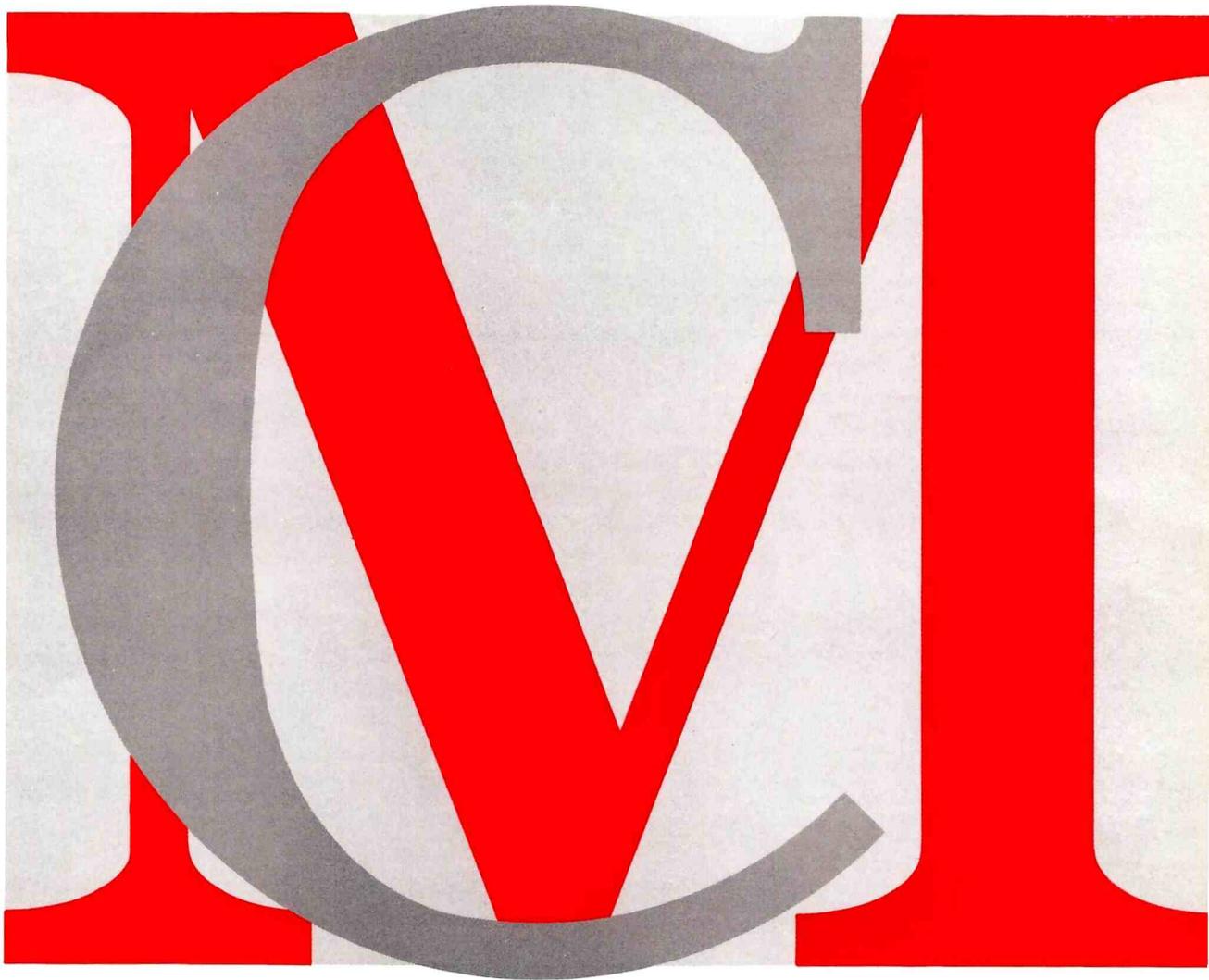


Volume 9

Número 1

Janeiro/Abril 2000



# REVISTA DE CIÊNCIAS MÉDICAS



**PUC**  
CAMPINAS  
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA

FACULDADE DE  
CIÊNCIAS MÉDICAS

ISSN 1415-5796

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

**GRÃO-CHANCELER**

Dom Gilberto Pereira Lopes

**REITOR**

Pe. José Benedito de Almeida David

**VICE-REITOR PARA ASSUNTOS ADMINISTRATIVOS**

Prof. José Francisco B. Veiga Silva

**VICE-REITOR PARA ASSUNTOS ACADÊMICOS**

Prof. Carlos de Aquino Pereira

**DIRETOR DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

Prof. Luiz Maria Pinto

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

Prof. Luiz Maria Pinto

**EDITORES ASSOCIADOS / ASSOCIATE EDITORS**

Profª. Lourdes Josefina Ramirez Cogo

Prof. Dr. José Roberto Provenza

**EDITORA-ASSISTENTE / ASSISTANT EDITOR**

Maria Cristina Matoso

**CONSELHO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD**

Adil Samara (PUC-CAMPINAS)

Alice Reis Rosa (UFRJ)

Fernando José de Nóbrega (ISPN)

José Guilherme Cecatti (UNICAMP)

Ligia Maria Juppó de Souza Rugolo (UNESP)

Marcelo Zugaib (USP)

Nelson Ari Brandalise (UNICAMP)

Saul Goldenberg (UNIFESP/EPM)

Seizi Oga (USP)

**NORMALIZAÇÃO E REVISÃO / NORMALIZATION AND REVISION**

Maria Cristina Matoso (SBI/PUC-CAMPINAS)

**REVISÃO DO IDIOMA INGLÊS / ENGLISH REVISION**

Marisa Harue Kanayama

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

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

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

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

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

**COLABORAÇÕES / CONTRIBUTIONS**

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

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

**ASSINATURAS / SUBSCRIPTIONS**

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

Annual: R\$30,00

**Aceita-se permuta**

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

Annual: US\$30,00

*Exchange is accepted*

**CORRESPONDÊNCIA / CORRESPONDENCE**

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

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

Núcleo de Editoração SBI/FCM

Av. John Boyd Dunlop, s/n. - Bloco C - Jd. Ipaussurama - 13059-900 Campinas - SP.

Fone +55-19-729-8349 Fax +55-19-729-8576

E-mail: fcmrev@acad.puccamp.br

**INDEXAÇÃO / INDEXING**

A Revista de Ciências Médicas é indexada nas Bases de Dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), CAB Abstract, CAB Health. *Revista de Ciências Médicas is indexed in the following Databases: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), CAB Abstract, CAB Health.*

Copyright © Revista de Ciências Médicas

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

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

# REVISTA DE CIÊNCIAS MÉDICAS

## SUMÁRIO/CONTENTS

### ARTIGOS / ARTICLES

- A monografia no curso de terapia ocupacional: uma experiência que está dando certo ..... 3  
*Monograph in the Occupational therapy course an experience which is working out*  
 Elisabete Matallo Marchesini de Pádua, Rosibeth del Carmen Munõz Palm
- Avaliação endometrial em mulheres na pós-menopausa e em usuárias de terapia de reposição hormonal ..... 12  
*Endometrial evaluation in post-menopausal women and in users of hormone replacement therapy*  
 João Daniel Hobeika, Luiz Carlos Zeferino, Aarão Mendes Pinto-Neto
- Causas de transtornos neuro-oftalmológicos em um serviço público especializado ..... 16  
*Causes of neuro-ophthalmological problems in a specialized to a public health service*  
 Ana Maria Marcondes, Nelson Macchiaverni Filho, Marilisa Nano Costa, Pollyana Asusção Hueb

### ARTIGOS DE REVISÃO / REVIEW ARTICLES

- Apoptose: a importância da maquinaria de morte celular no controle e na patogênese das doenças ..... 21  
*Apoptosis: the importance of cell death machinery in disease control and pathogenesis*  
 Carlos Kusano Bucalen Ferrari
- Seguimento pós-tratamento de pacientes com câncer da mama: quando e como orientar? ..... 32  
*Routine follow up of breast cancer patients: when and how to orientate?*  
 Sérgio Luiz Faria, Luiz Henrique da Silva Leme, Júlio César Narciso Gomes

### PONTO DE VISTA / POINT OF VIEW

- Um verdadeiro e inquestionável atestado da verdade ..... 38  
*A true and unquestionable proof of truth*  
 Sílvio dos Santos Carvalhal

- NOTÍCIA / NOTICE ..... 40

- INSTRUÇÕES AOS AUTORES / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS ..... 41



# A MONOGRAFIA NO CURSO DE TERAPIA OCUPACIONAL: UMA EXPERIÊNCIA QUE ESTÁ DANDO CERTO<sup>1</sup>

## MONOGRAPH IN THE OCCUPATIONAL THERAPY COURSE: AN EXPERIENCE WHICH IS WORKING OUT

Elisabete Matallo Marchesini de PÁDUA<sup>2</sup>  
Rosibeth del Carmen Munõz PALM<sup>3</sup>

### RESUMO

*O objetivo deste artigo é apresentar, a partir de pesquisa documental e relato de docentes, a trajetória da construção de um projeto de Orientação de Monografia desenvolvido na Faculdade de Ciências Médicas da PUC-Campinas, na disciplina Metodologia do Trabalho Científico, entre docentes do Departamento de Terapia Ocupacional, responsáveis pela orientação temática, e os docentes do Departamento de Disciplinas Filosóficas Auxiliares, responsáveis pela orientação metodológica. O impacto deste processo no currículo do Curso de Terapia Ocupacional trouxe significativos avanços no que se refere à reestruturação curricular, aos projetos de capacitação docente, à produção de trabalhos monográficos inovadores na área e à organização de um acervo bibliográfico de referência para o curso. Neste sentido, ao mesmo tempo em que se foi avançando na sistematização de uma metodologia para orientação individual dos alunos, construiu-se uma proposta alternativa de avaliação do trabalho monográfico, que leva em conta os critérios científicos para avaliação da monografia, bem como o processo dos alunos nestes diferentes momentos de construção do conhecimento e da articulação teoria-prática. Conclui-se apontando novos indicadores para reflexão sobre a prática pedagógica e aprimoramento do processo de desenvolvimento do currículo.*

**Unitermos:** terapia ocupacional, educação, métodos, pesquisa metodológica em terapia ocupacional, curriculum.

### ABSTRACT

*The objective of this article is to present, based on a documentary research and on professors reports, the steps of the construction of the Monograph Orientation project, developed in the Medical Sciences Faculty of the Pontificia Universidade Católica de Campinas – PUC Campinas, through the discipline Research Methodology, among the professors of the Occupational Therapy Department, responsible for the thematic orientation and the professors of the Auxiliary Philosophical Disciplines Department, responsible for the methodological orientation. The impact of this process on the curriculum of the Occupational Therapy Course brought remarkable results referring to the curricular reorganization,*

---

<sup>(1)</sup> Trabalho apresentado no V Encontro Nacional de Docentes de Terapia Ocupacional, Recife, 1996, revisto e atualizado para publicação.

<sup>(2)</sup> Departamento de Disciplinas Filosóficas Auxiliares, Instituto de Filosofia, PUC-Campinas.

<sup>(3)</sup> Curso de Terapia Ocupacional, Faculdade de Ciências Médicas, PUC-Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n. Bloco A, Jd. Ipaussurama, 13059-900, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: R.C.M.PALM.

*to the professors improvement projects, to the production of innovative monographs on the area and to the organization of a bibliographic list of reference books to assist the course. In this way, at the same time that man gave a step forward on the systematization of a methodology for the individual orientation of the scholars, man built up an alternative proposal that considers the scientific criteria on the monograph evaluation, as well as the scholars process in the different moments of the knowledge construction and the articulations between theory and praxis. As conclusion this article shows new indicators for the thinking over the pedagogical praxis and the improvement of the process of curriculum development.*

**Keywords:** *occupational therapy, education, methods, occupational therapy methodological research, curriculum.*

## INTRODUÇÃO

O Curso de Terapia Ocupacional foi criado em 1977, tendo graduado 752 terapeutas ocupacionais ao longo destes 22 anos de atividade na Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), destacando que o Curso foi estruturado a partir de uma concepção inovadora no que se refere à iniciação à pesquisa na graduação, na inserção do aluno no mercado de trabalho.

Desde sua implantação<sup>1,2,3</sup>, o currículo do Curso passou por duas reestruturações; o currículo atual foi implantado a partir de 1993, de acordo com o Projeto Pedagógico da Universidade, com a necessidade de modernização e adequação da estrutura pedagógica e das novas possibilidades de atuação para o Terapeuta Ocupacional. A proposta curricular de 1993 organizou-se a partir dos seguintes objetivos:

- “Priorização das ações coletivas da saúde;
- Qualificação dos recursos ocupacionais e simbólicos para a formação de projetos terapêuticos;
- Habilitação múltipla tanto para a formulação de políticas de assistência e promoção social, quanto para a condução de processos terapêuticos;
- Incentivo à pesquisa discente;
- Estágios externos e internos e,
- Inserção na prática profissional desde a primeira série”.

Em relação às atividades de incentivo à pesquisa discente, o Curso tem como prioridade, desde sua implantação, a realização da monografia de conclusão, como exigência parcial para obtenção do título de graduação. Neste artigo relata-se o acompanhamento pedagógico do processo de desenvolvimento curricular na Terapia Ocupacional, desde 1981, em especial no que se refere à monografia de conclusão de curso; serão apresentados os principais aspectos deste processo, no período de 1981 a 1999, destacando-se as atividades conjuntas da orientação metodológica e da orientação

temática da Monografia, buscando-se avaliar os impactos deste trabalho pedagógico no currículo do curso. É apresentada uma proposta alternativa para avaliação do trabalho monográfico, que leva em conta tanto os critérios científicos para avaliação da monografia, como a participação do aluno nos diferentes momentos de sua elaboração.

A partir da reflexão sobre alguns aspectos desta trajetória, concluímos com a apresentação de propostas para continuidade da atuação conjunta entre os Departamentos envolvidos, visando seu aprimoramento.

## CONSTRUÇÃO DO PROJETO

*“O futuro é um cofre onde estão guardadas todas as possibilidades e uma coisa é indiscutível: o tamanho real do futuro não pode ser definido pelo tamanho do momento imediato que estamos vivendo”*  
(Régis de Morais).

Quando se fala em trabalho de conclusão de Curso na graduação, imediatamente vem à tona os problemas relativos a sua execução e aos recursos didático-pedagógicos que lhe devem dar suporte. No geral, este suporte tem se concentrado na disciplina Metodologia Científica que deveria trazer aos concluintes dos diversos cursos, os subsídios teórico-práticos para sua realização, em conjunto com a orientação temática, geralmente realizada pelos docentes das disciplinas específicas em cada curso.

As propostas que constituem este Projeto Pedagógico para a atuação da Metodologia nos cursos de graduação foram sendo construídas a partir de nossa prática como docente desta disciplina e são resultados de pesquisas realizadas na PUC-Campinas, e acompanhamento sistemático de algumas alternativas propostas a partir de 1992<sup>5</sup>.

A referida pesquisa envolveu entrevistas com professores orientadores de monografias de conclusão de curso, alunos concluintes, bem como a análise da estrutura curricular de diferentes cursos que têm como

“exigência” o trabalho de conclusão de Curso, em especial o curso de Terapia Ocupacional da Faculdade de Ciências Médicas da PUC-Campinas, onde nosso trabalho de orientação metodológica aos alunos concluintes vem desde 1981. A pesquisa teve como objetivo específico a construção de um Programa Básico, que apresentasse aos educandos um conteúdo de Metodologia que, se desenvolvido ao longo do curso de graduação, pudesse levar aos alunos a “dominar” os recursos lógicos, metodológicos e epistemológicos necessários para a realização de um trabalho de conclusão de Curso, que pudesse superar a simples compilação de textos, articular teoria e prática e sobretudo, gerar novos conhecimentos e propostas de atuação em cada área específica<sup>10</sup>.

O processo de construção desta proposta vem, desde o início da década de 80, passando por diferentes etapas.

No primeiro momento, houve a necessidade de se organizar um apoio técnico aos alunos, desde a leitura analítica de textos teóricos até a realização do trabalho monográfico. Este período inicial foi marcado pela produção/organização de textos, apostilas, enfim, instrumentos que pudessem subsidiar, no limite das técnicas, a execução do trabalho monográfico.

Logo foi ficando evidente a necessidade de se trabalhar com os pressupostos filosóficos das diferentes abordagens e categorias de análise que podem orientar uma pesquisa, e a urgência de se reorganizar o conteúdo programático da disciplina Metodologia.

Foi iniciado então uma revisão do plano de curso, incluindo uma parte de fundamentos filosóficos, para que se pudesse trabalhar com os alunos uma abordagem histórica da evolução da ciência, sua caracterização, objetivos e método, bem como apresentar uma visão geral dos elementos fundamentais da teoria do conhecimento.

Mesmo com a introdução destas mudanças, a cada etapa percorrida foi ficando também evidente a necessidade de uma formação contínua para a pesquisa na graduação, e a caracterização deste trabalho como um processo de iniciação científica.

A prática pedagógica foi mostrando, tanto para os professores que orientaram os alunos quanto aos temas específicos, que uma maior articulação entre os conteúdos programáticos das disciplinas ministradas na quarta série poderia fazer avançar o processo do trabalho de conclusão de curso.

Esta alternativa foi posta em prática através da disciplina Fundamentos da Terapia Ocupacional, uma vez que um de seus objetivos era discutir os pressupostos teórico-filosóficos da Terapia Ocupacional e, portanto, aprofundar na quarta série os estudos da questão do método científico e dos conceitos fundamentais do positivismo e da dialética, abordagens importantes para

a compreensão do processo histórico de constituição da própria Terapia Ocupacional. Neste sentido, as possibilidades de integração com a Metodologia eram viáveis e foram postas em prática, gerando alguns resultados.

Logo, pela evidente interface, também a disciplina Ética passou a fazer parte deste processo de troca de experiências e integração de conteúdo programático.

Esta etapa intermediária, de meados dos anos 80s início dos anos 90s, foi de muito envolvimento dos docentes na busca de alternativas para superação das dificuldades, muitas delas advindas da própria estrutura curricular vigente e também da reduzida carga horária para o desenvolvimento das atividades propostas.

É preciso registrar que a prática pedagógica estava como que a exigir dos docentes um aprofundamento dos conhecimentos em suas áreas específicas e parte dos que se dedicavam à orientação temática do trabalho de Conclusão de Curso buscaram programas de capacitação docente, como especialização, mestrado e doutorado; o mesmo pode-se dizer quanto a nossa participação, como docente da Metodologia.

Foi também um período marcado pela intenção de se elaborar textos sobre questões teórico-metodológicas, no sentido de, ao mesmo tempo, estimular o debate teórico e estimular uma nova cultura, de sistematização e troca de experiências, o que ampliou a publicação de livros, artigos científicos e participação em diferentes Fóruns de discussão, internos e externos a PUC-Campinas<sup>6</sup>.

Foi justamente no início dos anos 90s que surgiu a idéia de um trabalho de pesquisa e análise curricular que pudesse identificar os conteúdos necessários para se desenvolver um Programa Básico de Metodologia da Pesquisa que, de forma integrada, pudesse desenvolver uma base de conhecimento ao longo da graduação, que significasse uma real possibilidade de se efetivar um processo de produção de conhecimento no curso e, ao mesmo tempo, uma proposta para a Metodologia que pudesse ser trabalhada em outros cursos de graduação que tem o Trabalho de Conclusão de Curso, respeitadas suas especificidades<sup>7</sup>.

A idéia da formação da 1ª a 4ª séries de uma base de conhecimentos, no que diz respeito à questão do desenvolvimento histórico da Ciência e das complexas questões do Método nas Ciências Humanas, foi sendo elaborada como alternativa para superação de alguns problemas decorrentes da própria lógica da estrutura curricular vigente, separada em ciclo básico e ciclo profissionalizante.

Tendo como suporte teórico a metodologia da problematização e como princípio a avaliação contínua da prática pedagógica, percebeu-se o potencial da

disciplina Metodologia para alavancar este processo de mudança, juntamente com outras disciplinas do curso.

Sintetizando, pode-se dizer que no primeiro momento do processo foi organizado um trabalho pedagógico mais centrado nos subsídios técnicos que a Metodologia podia oferecer; no segundo momento, buscou-se o desenvolvimento de uma base epistemológica que pudesse fundamentar filosófica e teoricamente este processo.

No terceiro e quarto momentos, que ainda hoje procuramos consolidar, buscou-se construir um eixo integrador para o processo a partir do qual o desenvolvimento articulado e curricular das questões práticas, teóricas e epistemológicas possa constituir uma base de conhecimento para a pesquisa na graduação.

Partindo das novas concepções de currículo colocadas pela Sociologia Crítica e largamente discutidas no início dos anos 90s, foi constatado que este eixo deveria contar ainda com a integração da Ética, da Ideologia e da Ontologia, no sentido de desenvolver uma abordagem totalizadora, que pudesse superar o isolamento entre as disciplinas, dando novo sentido ao desenvolvimento do currículo como um todo, promovendo uma articulação entre as disciplinas, sem com isso “simplificá-las” ou “baratear” seus conteúdos; ao contrário, a proposta possibilita um aprofundamento das questões do Método de forma a ampliar e aprofundar as análises sobre a produção histórico-social do conhecimento.

A caracterização deste processo nas etapas propostas está longe de ser linear; a periodização significa uma tentativa de clarear a compreensão do desenvolvimento do processo; na verdade, tem sido um processo tecido com diferentes matrizes, com idas e vindas, avanços e retrocessos, aceitação e resistências, tramado no cotidiano da prática e portanto, também carregado das emoções e contradições que envolvem nosso fazer pedagógico. Mas, justamente por tudo isso, se constitui no desafio sempre renovado.

Na Tabela 1 estão sintetizados os principais aspectos de cada etapa do processo, tanto no que se refere à atuação da disciplina Metodologia, como da Terapia Ocupacional, aqui se considerando o Departamento como o todo, uma vez que os docentes das diferentes disciplinas estão envolvidos com o processo de orientação temática das monografias. A pesquisa nos documentos que registram, em parte, a história do curso, mostrou a riqueza de todo esse processo pedagógico que vem se constituindo. De forma sintética, buscou-se, além da periodização, categorizar as principais atividades desenvolvidas e os resultados mais significativos, no sentido de que possa se constituir, também, numa referência para a memória histórica do Curso, no que se refere ao seu desenvolvimento curricular.

Muitas destas atividades, vêm sendo desenvolvidas até o presente momento, como é o caso da socialização dos projetos e as oficinas pedagógicas para os docentes, no sentido de subsidiar a atividade de orientação temática e metodológica das monografias.

A análise dos diferentes períodos do processo, aponta para o crescente interesse, por parte dos alunos, em apresentar os resultados de seu trabalho em eventos científicos da área, e também, o crescente interesse dos alunos em participar como auxiliares de pesquisa em projetos do Departamento de Terapia Ocupacional.

Como todas as monografias são catalogadas e ficam à disposição dos alunos, um aspecto singular deste processo é que se passou a ter as monografias como referências bibliográficas para o curso; neste sentido os dados do Sistema de Bibliotecas e Informação mostram o aumento significativo do número de consultas das monografias; registro importante é o número de monografias já elaboradas, no período 1980-1998, que totalizam 752 trabalhos.

Em 1999, a partir das demandas detectadas no processo de instrumentalização para a pesquisa, foram propostas três oficinas para os docentes: 1) formas alternativas de orientação temática e metodológica das monografias, 2) metodologias para análise de dados da pesquisa e 3) os novos paradigmas da Ciência, as duas primeiras já realizadas (Tabela 1).

Os docentes envolvidos no processo tem discutido seus resultados, na perspectiva de organizar uma pauta de discussão, para o Planejamento Pedagógico de 2000, uma vez que o crescente número de alunos coloca novos desafios, diante das diretrizes do curso.

No que refere-se ao processo avaliativo, caminhamos, não sem dificuldades, para a proposta que estamos buscando consolidar na presente etapa do projeto e que ora se apresenta como inovadora no campo da avaliação dos trabalhos de conclusão de curso, uma vez que contempla aspectos da participação do aluno e não meramente o cumprimento das etapas para elaboração do trabalho; esta avaliação só é possível porque, efetivamente, há um acompanhamento metodológico e temático semanal dos alunos<sup>13</sup>.

Esta proposta procura contemplar os requisitos da Metodologia Científica, bem como o processo do aluno para a construção do trabalho monográfico, tendo como pressupostos os princípios da avaliação e emancipatória<sup>7</sup>.

A Tabela 2 foi elaborada tendo por objetivo, também, sistematizar indicadores para o acompanhamento pedagógico dos alunos, que possam vir a ser referência para a avaliação do processo de elaboração do trabalho monográfico em outros cursos de graduação.

**Tabela 1.** Evolução histórica do processo de orientação da monografia em Terapia Ocupacional.

Metodologia	Terapia Ocupacional
<p><b>Período – 1980/1985</b></p> <p>Organização do Trabalho em relação ao desenvolvimento do processo pedagógico.</p> <p>Primeiro momento da produção de textos de caráter instrumental (técnicas) para apoio à elaboração da monografia.</p>	<p><b>Período – 1980/1985</b></p> <p>Organização do Trabalho em relação ao caráter de orientação temática e critérios de avaliação.</p>
<p><b>Período – 1986/1990</b></p> <p>Primeira tentativa de organização sistemática da produção: apresentação de trabalho no "I Encontro Nacional de Docentes da Terapia Ocupacional", Belo Horizonte.</p> <p>Busca de integração da MTC com outras disciplinas de interface: Ética e Fundamentos de Terapia Ocupacional – espaço epistemológico.</p> <p>1990 – "III Encontro Nacional de Docentes de Terapia Ocupacional", Porto Alegre. Balanço: Iniciação à Pesquisa Científica em Terapia Ocupacional: resultados e tendências de uma década de experiência na PUC-Campinas – mapeamento e avaliação mais qualitativa da produção.</p> <p>Publicação de capítulo na obra <i>Construindo o Saber</i>, que já indica o trabalho monográfico como espaço da iniciação científica na graduação.</p>	<p><b>Período - 1986/1990</b></p> <p>Publicação do livro "Terapia Ocupacional" Berenice Rosa Francisco<sup>5</sup>.</p> <p>Avaliação conjunta com caracterização do processo do aluno.</p> <p>Indicação de um docente do Departamento de Terapia Ocupacional para coordenação das diferentes atividades relacionadas às monografias e acompanhamento pedagógico dos alunos.</p>
<p><b>Período - 1991/1995</b></p> <p>Se propõe a orientação metodológica como projeto de formação contínua para a pesquisa na graduação e eixo do desenvolvimento curricular.</p> <p>Aumento significativo na indicação das monografias como material didático – indicador da melhoria da qualidade dos trabalhos produzidos.</p> <p>Organização de oficinas pedagógicas da MTC com docentes da Terapia Ocupacional.</p> <p>Elaboração de critérios para Avaliação conjunta, que leva em conta os parâmetros acadêmicos e o processo do aluno (Tabela 2).</p> <p>Sistematização do acompanhamento da produção do aluno (ficha de avaliação).</p>	<p><b>Período - 1991/1995</b></p> <p>Socialização dos Projetos (junho) entre docentes e alunos do curso.</p> <p>Banca de defesa oral.</p> <p>Exposição de Posters.</p> <p>Apresentação, por alunos, do tema monográfico no "IV Congresso Brasileiro de Terapia Ocupacional", 1º Prêmio na categoria Tema Livre.</p>
<p><b>Período - 1996/1999</b></p> <p>Catálogo das Monografias 1ª edição 96, 2ª edição 97, a ser atualizado em 1999.</p> <p>Publicação do resultado da Oficina sobre Estudo de Caso na Revista da Faculdade de Ciências Médicas (1996).</p> <p>Publicação do livro: "Metodologia da Pesquisa: abordagem teórico-prática" (1996), de E.M.M. Pádua.</p> <p>Em 1999 retomada do estudo longitudinal das temáticas do TCC (1991-1998).</p> <p>Em 1999 – Oficina "Orientação de Monografias de Conclusão de Curso: formas alternativas".</p> <p>Oficina: "Pesquisa e Análise de Dados: recursos metodológicos".</p> <p>Apresentação de posters das monografias: evento na Faculdade de Ciências Médicas.</p>	<p><b>Período - 1996/1999</b></p> <p>Catálogo das Monografias – Divulgação do catálogo junto às Escolas de Terapia Ocupacional do Brasil.</p> <p>A Monografia no Curso de Terapia Ocupacional: uma experiência que está dando certo – apresentação no "V Congresso Nacional de Docentes" (1996, Recife).</p> <p>Comemoração dos 20 anos do Curso de Terapia Ocupacional (1997) o Catálogo das Monografias passa a ser referência do Curso de Terapia Ocupacional, sendo solicitado por outras Instituições IES.</p> <p>Retomada da discussão da elaboração da Monografia na disciplina Prática Terapêutica Supervisionada III (1998).</p> <p>Apresentação de trabalhos de alunos no "V e VI Congresso Brasileiro de Terapia Ocupacional 97/99".</p>

Fonte: Pádua (1991b)<sup>8</sup>; Pádua (1998)<sup>9</sup>.

**Tabela 2.** Sistematização de indicadores para avaliação do processo de elaboração da monografia de conclusão de curso na graduação.

Quanto à Metodologia	Quanto ao Processo
<p align="center"><b>Etapa 1 – Projeto</b></p> <p>- <b>Seleção de Tema</b> O tema escolhido é relevante para a formação profissional. O tema é relevante para a área de educação. Há possibilidade de execução ao nível de graduação.</p> <p>- <b>Formulação do problema e levantamento de hipóteses</b> Descreve corretamente o problema a ser pesquisado. Elabora levantamento das hipóteses que levam à solução do problema. Consegue estabelecer as variáveis/propriedades/características que resolvem o problema levantado. Se empenha no levantamento da bibliografia inicial. Indica os recursos que deverão ser utilizados para a coleta de dados. Elabora cronograma de atividades.</p>	<p align="center"><b>Etapa 1 – Projeto</b></p> <p>Comparece regularmente à orientação. Revela iniciativa e autonomia na busca de seu tema de pesquisa. Seleciona, prepara e utiliza o material necessário à elaboração do projeto, mostrando independência com relação ao orientador. Atende cronograma de entrega do projeto.</p>
<p align="center"><b>Etapa 2 – Coleta de Dados</b></p> <p align="center"><b>Etapa 3 – Análise de Dados</b></p> <p>Descreve corretamente os instrumentos e técnicas utilizadas na pesquisa. A pesquisa bibliográfica tem como referência o projeto – não extrapola o contexto. A pesquisa é atualizada, de acordo com o desenvolvimento científico da área. Completa adequadamente a bibliografia inicial. Documenta corretamente as fontes pesquisadas. Organiza as informações coletadas de acordo com o projeto. Analisa criticamente o material coletado, interpretando e relacionando os dados, tendo como referencial o projeto. Trabalha o material coletado afim de evitar que o trabalho monográfico seja simples compilação de textos.</p>	<p align="center"><b>Etapa 2 – Coleta de Dados</b></p> <p align="center"><b>Etapa 3 – Análise de Dados</b></p> <p>Quando necessário, elabora e justifica mudanças no projeto. Participa ao orientador as situações em que encontra dificuldades, reconhecendo e trabalhando suas capacidades e limitações. Efetua modificações em resposta à orientação. Apresenta recursos metodológicos e fichamentos à medida em que desenvolve a coleta de dados. É capaz de direcionar seu trabalho para a constante operacionalização do processo, assumindo a responsabilidade pelo desenvolvimento da monografia. Continua comparecendo regularmente à orientação.</p>
<p align="center"><b>Etapa 5 – A Elaboração Escrita</b></p> <p>- <b>Estrutura definitiva do projeto</b> Quando necessário, reelabora plano de assuntos, com base nos dados coletados.</p> <p>- <b>Dados coletados</b> Apresenta redação logicamente organizada em três partes: <b>Introdução:</b> elabora de acordo com os requisitos da metodologia. <b>Desenvolvimento:</b> revela raciocínio; demonstra sem extrapolar do contexto; há relação entre a lógica da investigação e a usada no tratamento escrito do problema; há utilização adequada dos recursos ilustrativos (figuras, fotos, tabelas, gráficos, etc.) e apresenta documentação das fontes; linguagem correta e objetiva. <b>Conclusão:</b> não extrapola o contexto; é apresentada sinteticamente ao fim do trabalho; há relação entre a(s) hipótese(s) e a conclusão; quando for o caso, aponta diretrizes para continuidade da pesquisa.</p> <p>- <b>Métodos e técnicas</b> Revela clareza dos pressupostos ético-filosóficos que norteiam o trabalho. Aborda o problema de acordo com metodologia específica da área de atuação.</p> <p>- <b>Apresentação do trabalho</b> Forma gráfica correta. Observa normas da ABNT para citações e referências bibliográficas. Apresenta bibliografia inicial. Anexos organizados e pertinentes ao tema pesquisado.</p>	<p align="center"><b>Etapa 5 – A Elaboração Escrita</b></p> <p>Atende cronograma de entrega do projeto definitivo. Mostra capacidade para relacionar os dados coletados na elaboração da redação. Atende cronograma de entrega da versão preliminar. A versão preliminar se apresenta organizada; nos casos necessários, mostra-se disposto a rever a redação preliminar para superar falhas. Continua comparecendo regularmente à orientação. Atende cronograma de entrega da versão definitiva da monografia.</p>

Fonte: Pádua (1991b)<sup>8</sup>; Pádua (1998)<sup>9</sup>.

Algumas alterações, de caráter experimental e temporário, foram introduzidas no processo avaliativo em 1998 e 1999, como é o caso da Banca de Defesa Oral, que foi substituída pela elaboração, exposição e apresentação de Poster, levando-se em consideração dois fatores: um, pela dificuldade da formação de Bancas só com os orientadores-docentes da própria Universidade, em função do número grande de alunos concluintes, mais de 50 nos últimos 2 anos, e pelo fato de não dispormos de verbas para custeio das despesas de professores de outros cursos de Terapia Ocupacional que poderiam ser convidados; outro, pelas possibilidades de ampliar a socialização dos trabalhos entre os demais cursos da Faculdade de Ciências Médicas, avaliada como muito positiva.

Isso não quer dizer que as duas atividades – Banca de Defesa Oral e Exposição de Poster – sejam excludentes; o ideal seria que tivéssemos condições de trabalho docente e de infra-estrutura para viabilizá-los simultaneamente. No entanto, o próprio processo nos coloca frente à necessidade de buscar alternativas para a viabilização do projeto, sem que a qualidade de ensino que vimos conquistando fique comprometida.

### **UMA EXPERIÊNCIA QUE ESTÁ DANDO CERTO: REFLETINDO SOBRE A PRÁTICA PEDAGÓGICA**

Hoje, após algumas mudanças no decorrer do projeto, a estrutura de apoio para a realização da monografia conta com a disciplina Metodologia Científica D na quarta série, com carga horária teórica de 30 horas aula/anual, com modulação prática de 1/10. Esta carga horária é utilizada para se trabalhar os conteúdos teóricos e técnicos para o acompanhamento sistemático individual dos alunos. A orientação temática é realizada pelos docentes da Terapia Ocupacional.

Refletindo sobre o processo, observou-se que, mesmo com a implementação da reestruturação curricular em 1992, momento em que o espaço da formação com pesquisa e para a pesquisa foi redimensionado no currículo, temos enfrentado dificuldades quanto à articulação das disciplinas Introdução à Metodologia do Trabalho Científico (1ª série), Introdução à Teoria do Conhecimento (3ª série) e Metodologia do Trabalho Científico D (4ª série) com as demais disciplinas do curso, sejam elas específicas do Departamento de Terapia Ocupacional ou disciplinas de apoio, alocadas em outros Departamentos da universidade.

Temos clareza que a superação destas dificuldades, na direção de consolidarmos um trabalho coletivo, interdisciplinar e multiprofissional é possível. No entanto, requer um “tempo pedagógico” para revisão

e articulação de conteúdos e para mudança de postura de todos os envolvidos com a formação na graduação; requer ainda um investimento contínuo na reflexão sobre as atuais práticas pedagógicas do cotidiano, que possibilite concretamente um redirecionamento das ações, no sentido de uma integração gradual entre as disciplinas hoje denominadas “de apoio”, “metodológicas” e as disciplinas “específicas”, uma vez que são todas disciplinas do Curso e este é que tem que ser tomado como referência para o desenvolvimento curricular.

Analisando esta trajetória, foram detectados alguns aspectos do processo que merecem ser destacados, pelo impacto no desenvolvimento curricular e também pelos avanços que representam quanto à atuação interdepartamental e interdisciplinar nos Departamentos de Terapia Ocupacional e de Disciplinas Filosóficas Auxiliares da PUC-Campinas e seu significado para um processo de trabalho que se quer coletivo<sup>11,12</sup>:

- O trabalho contínuo conjunto tem sido possível em função de um mesmo entendimento sobre a questão do método e do papel da disciplina no curso, isto é, que a questão do método não se reduz a uma mera aplicação de técnicas, mas exige uma fundamentação epistemológica. Isso tem favorecido um aprofundamento teórico dos diferentes “modelos” de produção do saber em Terapia Ocupacional e outras áreas do conhecimento;

- Este trabalho tem trazido ao corpo docente a possibilidade de refletir de forma crítica sobre a produção do saber em Terapia Ocupacional;

- Esta trajetória de quase 20 anos tem possibilitado uma reflexão contínua sobre a própria prática pedagógica. Essa prática foi gerando no seu interior novas formas de trabalho e de compreensão do papel da orientação temática e metodológica da monografia no curso de Terapia Ocupacional;

- O trabalho conjunto tem possibilitado superar, em parte, a fragmentação que atinge disciplinas e também Departamentos da Universidade, na medida em que procuramos, no trabalho cotidiano, integrar e articular os diferentes saberes na busca de consolidar um projeto de caráter interdisciplinar; nesta perspectiva, acreditamos ter conseguido alguns ganhos na articulação entre algumas das disciplinas envolvidas no processo;

- A monografia tem oportunizado ainda consolidar um processo de produção de conhecimento dos alunos e dos docentes, que tem se expressado po meio de atuação profissional no Hospital e Maternidade Celso Pierro e campos de estágio, inclusive com propostas de atuação inovadoras, já implantadas;

- Em relação à produção de conhecimento, a monografia vem contribuindo para o desenvolvimento de experiências novas na área;

- No cotidiano do Curso os alunos e ex-alunos e alunos de outras Universidades têm utilizado o acervo das monografias do Curso de Terapia Ocupacional, como referência bibliográfica na área,

- A experiência está dando certo, também no sentido de mostrar a possibilidade, concreta, de um trabalho conjunto entre professores de Departamentos e Unidades diferentes, uma vez que todo o projeto se desenvolve tomando-se o Curso e seu desenvolvimento curricular como eixo, e os projetos pedagógicos destes dois departamentos envolvidos, como referência para a construção do conhecimento na área.

Em que pesem as dificuldades vivenciadas no decorrer do projeto, consideramos positivos os aspectos acima mencionados, em função da implementação de uma nova cultura, com relação à pesquisa e à produção de conhecimento na graduação, pelo menos no âmbito do curso.

Verificou-se que até o início dos anos 90s, muitos alunos viam a monografia apenas como “exigência parcial para obtenção do título de graduação”, ou seja, como tarefa a ser cumprida; conforme a discussão da monografia como um trabalho de iniciação científica foi ganhando corpo, foi se criando outra “cultura da monografia”; foi se desmistificando a tarefa, o que tem possibilitado sensível melhoria da qualidade dos trabalhos de conclusão de curso.

Alguns fatores, como a qualificação dos docentes, a maior diversidade nos campos de estágio, a ampliação das perspectivas no mercado de trabalho, entre outros, também têm contribuído para a formação desta nova cultura de pesquisa no curso, inclusive com maior participação dos alunos nos eventos científicos da área.

## CONCLUSÃO

Acreditamos que o projeto tem contribuído significativamente para o desenvolvimento curricular do Curso de Terapia Ocupacional, bem como tem possibilitado um avanço na prática pedagógica da disciplina Metodologia.

No entanto, requer aprimoramentos, que delineamos como perspectivas para continuidade do processo:

- Necessidade de um novo balanço e mapeamento de novas categorias para classificar a produção (estudo

está sendo desenvolvido no ano de 1999, cujos resultados preliminares foram apresentados no VI Congresso Nacional de Terapia Ocupacional, outubro/1999).

- Levantamento de indicadores que possibilitem a organização de linhas de pesquisa (estudo das tendências temáticas das monografias);

- Pesquisa com os egressos para avaliar o impacto da monografia e/ou continuidade das pesquisas iniciadas na graduação.

- Consolidar o espaço da orientação individual como espaço também da fundamentação epistemológica.

- Ampliar intercâmbio com outros cursos de Terapia Ocupacional no Brasil e no exterior.

- Ampliar participação em eventos científicos da área.

- Mapear como esta produção está repercutindo nos projetos de extensão do Curso e da Faculdade de Ciências Médicas.

- Buscar formas de ampliar a divulgação nas monografias e do Catálogo do Acervo.

Neste sentido, nos parece que estamos no limiar de uma nova etapa, que será tão desafiadora como as anteriores, exigirá ainda maior empenho de todos os docentes e alunos envolvidos no projeto, mas que certamente apontará novos horizontes e trará novos ganhos para o desenvolvimento curricular e para o processo de educar.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BORINI, M., PALM, C.M. Reestruturação curricular do Curso de Terapia Ocupacional da PUC-Campinas. *Revista de Ciências Médicas da PUCCAMP*, Campinas. v.6, n.2/3, p.99-104, 1997.
2. BRASIL. Ministério da Educação e do Desporto. Secretaria de Ensino Superior. *Diretrizes Curriculares para os Cursos de Graduação Superior*, Edital n.4/97 (dezembro/97). Brasília, 4p.
3. CONSELHO NACIONAL DE EDUCAÇÃO. Parecer 776/07 de 31 de dezembro de 1997. *Orientação para as Diretrizes Curriculares dos Cursos de Graduação*. Brasília, 1997.
4. DEMO, P. *Pesquisa: princípio científico e educativo*. São Paulo: Cortez, 1990. 92p.
5. FRANCISCO, B.R. *Terapia ocupacional*. Campinas: Papyrus, 1988. 83p.

6. LÜDKE, M. Combinando pesquisa e prática no trabalho e na formação de professores. *Revista ANDE*, v.12, n.19, p.31-37, 1993.
  7. PÁDUA, E.M.M. Iniciação à pesquisa em terapia ocupacional: resultados e tendências de uma década de experiências na PUCCAMP. *Revista de Terapia Ocupacional da USP*, São Paulo, v.2, n.4, p.173-181, 1991.
  8. PÁDUA, E.M.M. *Programa básico de metodologia da pesquisa*. Campinas : Puccamp Instituto de Filosofia, 1991b. 87p. Relatório de Pesquisa. (Mimeografado).
  9. PÁDUA, E.M.M. O trabalho monográfico como iniciação à Pesquisa na Graduação *In: CARVALHO, M.C.M. (Org.). Construindo o saber: fundamentos e técnicas de metodologia científica*. 4.ed. Campinas : Papyrus, 1994. Cap. 5.
  10. PÁDUA, E.M.M. *Metodologia da pesquisa: abordagem teórico prática*. 4.ed. Campinas : Papyrus, 1998. 101p.
  11. PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS. Instituto de Filosofia. *Projeto Pedagógico do Departamento de Disciplinas Filosóficas Auxiliares*. Campinas, 1992. 18p.
  12. PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS. Faculdade de Ciências Médicas. *Projeto Pedagógico do Curso de Terapia Ocupacional*. Campinas, 1993. 31p.
  13. SAUL, A.M. *Avaliação emancipatória: desafio à teoria e à prática de avaliação e reformulação do currículo*. São Paulo : Cortez, 1988. 136p.
- Recebido para publicação em 22 de novembro de 1999 e aceito 30 de junho de 2000.**

AVALIAÇÃO ENDOMETRIAL EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA E EM  
USUÁRIAS DE TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

ENDOMETRIAL EVALUATION IN POST-MENOPAUSAL WOMEN AND IN USERS OF  
HORMONE REPLACEMENT THERAPY

João Daniel HOBEIKA<sup>1</sup>  
Luiz Carlos ZEFERINO<sup>1</sup>  
Aarão Mendes PINTO-NETO<sup>1</sup>

RESUMO

*Na mulher pós-menopáusicas o endométrio é local freqüente de transformações hiperplásicas e carcinomatosas e, considerando o aumento progressivo da expectativa de vida das mulheres, foi encontrado na literatura aumento das taxas de incidência e prevalência desta neoplasia. Discutiui-se, nesta revisão, a importância do câncer do endométrio, seu quadro clínico, os fatores de risco e os métodos propedêuticos utilizados na detecção precoce. Avalia-se a repercussão na diminuição da morbimortalidade do carcinoma do endométrio frente a introdução de um **screening** em mulheres na pós-menopausa e assintomáticas. Finalmente, realizou-se uma análise da avaliação endometrial em mulheres usuárias de terapia de reposição hormonal.*

**Unitermos:** neoplasias, prevenção e controle, endométrio, menopausa, terapia de reposição de estrógenos.

ABSTRACT

*In post-menopausal women, the endometrium is a frequent site of hiperplasia and carcinomatosis transformations and, considering the progressive increase in women's life expectancy, there was an increase in the incidence and prevalence of this cancer. In this review, the importance of the endometrial cancer, its clinical aspects, risk factors and the propaedeutic methods for early detection are discussed. The repercussion of decreasing mortality rates in women with endometrial cancer, when a screening program is applied to normal post-menopausal women, is evaluated. Finally, the endometrial evaluation in users of hormone replacement therapy is analyzed.*

**Keywords:** neoplasms, prevention & control, endometrium, menopause, estrogen replacement therapy.

INTRODUÇÃO

A importância da avaliação endometrial em mulheres após a menopausa deve-se à alta incidência de

hiperplasias endometriais e do adenocarcinoma de endométrio. A prevalência desta neoplasia apresenta tendência de crescimento, pois há um aumento progressivo na expectativa de vida das mulheres. Nos

---

<sup>(1)</sup> Departamento de Tocoginecologia, Assessoria Técnica e Científica do CAISM. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Rua Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária Zeferino Vaz, 13093-970, Campinas, SP, Brasil. Fone (0xx19) 788-9402, Fax (0xx19) 289-5935. Correspondência para/Correspondence to: J.D. HOBEIKA.

Estados Unidos, cerca de 90% da população feminina atinge a menopausa até os 50 anos, tendo uma expectativa de vida de 80 anos e, portanto, viverão aproximadamente 30 anos no período pós-menopáusicos<sup>2</sup>.

O adenocarcinoma de endométrio é a neoplasia genital mais freqüente em mulheres de países desenvolvidos<sup>7</sup>. No Brasil, a incidência do carcinoma de colo uterino ainda é maior, pois os programas de prevenção desta neoplasia são deficientes<sup>5</sup>. De acordo com o Registro Populacional de Câncer do Município de São Paulo, as taxas de incidência do carcinoma do endométrio aumentaram de 6 para 11,5 casos/100 000 mulheres, respectivamente, em 1969 e 1993<sup>5</sup>.

### Fatores de risco

Os fatores de risco mais conhecidos e estudados são a obesidade, diabetes e hipertensão<sup>5</sup>. Também são considerados fatores de risco: menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, anovulação crônica, irregularidade menstrual, hepatopatias crônicas e tumores ovarianos funcionantes<sup>9,10</sup>. Além disto, sabe-se que o estilo de vida pode estar associado à variação da incidência de várias neoplasias. Na população ocidental, a ingestão de uma dieta rica em gorduras, principalmente ácidos graxos saturados, e a primiparidade tardia são outros fatores que colaboram para o aumento da incidência do carcinoma de endométrio<sup>11</sup>.

Estes fatores de risco têm como fundo a exposição prolongada a estrogênios ou mesmo o hiperestrogenismo crônico, que estimularia a proliferação do epitélio endometrial, podendo evoluir para a hiperplasia endometrial, que é considerada uma lesão precursora do carcinoma do endométrio. A progressão da hiperplasia endometrial para o carcinoma de endométrio depende do tipo histológico da mesma. Kurman *et al.* (1985)<sup>12</sup>, estudaram prospectivamente 170 mulheres e observaram que 1% dos casos com hiperplasia endometrial simples sem atipias, 3% da hiperplasia complexa sem atipias, 8% na hiperplasia simples atípica e 29% da hiperplasia complexa atípica, progrediram para o adenocarcinoma do endométrio.

Em 1983, Bokhman<sup>4</sup> descreveu dois tipos patogênicos de carcinomas de endométrio, sendo o primeiro bem diferenciado, com menor tendência para invasão miometrial, sensível a progestagênios e com prognóstico mais favorável (85,6% de sobrevida em cinco anos). Este tipo tem sido observado em associação ao uso de terapia de reposição hormonal (TRH) e de tamoxifeno, à obesidade, à presença de distúrbios endocrinológicos e a mulheres um pouco mais jovens<sup>3</sup>. O segundo tipo de carcinoma de endométrio é mais indiferenciado, com maior tendência à invasão miometrial

profunda, alto percentual de metástases nos linfonodos pélvicos, tem baixa resposta aos progestagênios e o prognóstico é mais desfavorável (58,8% de sobrevida em cinco anos).

O principal sintoma do carcinoma do endométrio é o sangramento, sendo que a maioria ocorre após a menopausa; freqüentemente é discreto e insidioso. O sangramento eventualmente poderá estar associado à dor tipo cólica devido a obstrução do canal do colo uterino, dificultando a drenagem do sangue, formando hematometria. É importante destacar que o sangramento uterino ocorre numa fase ainda precoce e se a abordagem clínica for adequada, a maioria dos diagnósticos será realizada no estágio clínico I, ou seja, com tumor restrito ao corpo do útero. Apesar das taxas de cura e sobrevida serem elevadas neste estágio, o *screening* do carcinoma de endométrio não tem sido proposto ou realizado para mulheres na pós-menopausa e assintomáticas, pois não há evidências de que com esta prática seria possível reduzir significativamente a mortalidade e morbidade por esta neoplasia. A média etária ao diagnóstico no estágio I é de 61,5 anos e no estágio IV é de 64,9 anos, o que, de forma indireta, sugere que se não diagnosticado prontamente, evoluirá em três anos do estágio I para o estágio IV, conforme dados de centros de todos os continentes<sup>3</sup>.

Os benefícios da TRH estão bem estabelecidos, destacando-se principalmente as suas ações preventivas nas doenças cardiovasculares e osteoporose. Sabe-se ainda que a TRH em mulheres com útero, sem a associação de progestagênios, aumenta o risco para o desenvolvimento da hiperplasia endometrial e adenocarcinoma de endométrio. Este risco depende do tipo, da dose do estrogênio usado e, principalmente, da duração do uso<sup>13</sup>. Portanto, a associação dos progestagênios na TRH deve ser adotada para mulheres com útero para a proteção endometrial.

O estrogênio mais usado, por ser um composto natural, é o estrogênio equino conjugado, na dose de 0,625 mg, podendo ser administrado continuamente ou com pausa de sete dias. Em relação ao progestagênio, pode-se usar o acetato de medroxiprogesterona de 2,5 mg a 10 mg ou o acetato de nomegestrol de 5 mg, utilizando o esquema cíclico ou contínuo. No esquema cíclico, o progestagênio é administrado por 12 a 14 dias, com sangramento de privação logo após a suspensão desta medicação. No esquema contínuo usa-se ininterruptamente o progestagênio, mantendo a mulher praticamente sem sangramento.

Deve merecer atenção quando uma mulher, que estiver fazendo reposição hormonal cíclica, apresentar aumento do fluxo ou irregularidade no sangramento, ou

então quando uma usuária do esquema contínuo começar a apresentar sangramento irregular e rebelde ao ajuste da dose do progestagênio. Como estas manifestações clínicas podem estar associadas à hiperplasia ou ao adenocarcinoma do endométrio, o que pode causar angústia e insegurança, compete ao médico orientar e adotar os procedimentos propedêuticos necessários para esclarecer as dúvidas clínicas existentes.

## Exames

Por isto, a indicação da TRH deve ser associada à avaliação prévia das condições clínicas e anatômicas que indiquem a normalidade do endométrio. Deve-se iniciar pela anamnese, avaliando os antecedentes ginecológicos, o padrão menstrual que a paciente tinha no menarca e a presença de fatores de risco.

A ecografia atualmente é um método diagnóstico facilmente disponível e não invasivo, de forma que pode ser utilizado para o controle periódico do endométrio de mulheres usuárias de TRH. A ecografia pélvica realizada com transdutor vaginal apresenta maior acurácia para a avaliação endometrial do que com o transdutor abdominal, através da medida de sua espessura. Em mulheres após a menopausa e não usuárias de TRH, o endométrio é considerado normal quando a espessura da linha endometrial for até 5 mm, o que quase sempre corresponde a endométrio atrófico<sup>14</sup>. Quando a espessura da linha for maior que 5 mm, há necessidade de uma avaliação histológica, pois em cerca de 85% dos casos encontra-se alguma patologia endometrial<sup>8</sup>.

Nas usuárias de TRH, devido ao estímulo estrogênico, poderá ocorrer inicialmente um discreto espessamento endometrial, regredindo geralmente após seis meses de uso. Nestas pacientes é considerado endométrio normal quando a ecografia apresentar linha endometrial de até 10 mm, sendo realizada preferencialmente logo após o sangramento de privação, nas usuárias de TRH esquema cíclico<sup>14</sup>. Nas usuárias de esquema contínuo, a ecografia poderá ser realizada em qualquer dia. Em condições normais, recomenda-se controle ecográfico anual do endométrio.

Uma complementação à ecografia é a histerossonografia, na qual se injeta na cavidade uterina um meio líquido de distensão estéril, por exemplo soro fisiológico a 0,9%. Esta técnica permite melhor visualização de alterações endometriais, tais como pólipos e miomas submucosos, podendo ainda sugerir imagens suspeitas de hiperplasia e câncer endometrial. É um procedimento simples e bem tolerado<sup>1</sup>.

Quando for necessária a avaliação histológica, a histeroscopia, se disponível, permite analisar as

características do endométrio, identificar lesões suspeitas e orientar a biópsia para estabelecer o diagnóstico de eventuais modificações do endométrio. Quando não se dispõe da histeroscopia, deve-se realizar a curetagem da cavidade uterina e do canal cervical. Uma alternativa à curetagem e à histeroscopia é a realização de biópsia do endométrio com uma das várias pinças, descartáveis ou não, existentes no mercado. Todavia, deve-se ressaltar que esta alternativa pode ser menos eficiente que a histeroscopia para identificar modificações focais ou localizadas do endométrio, porém sua eficácia é boa e o seu uso seguro<sup>14</sup>.

O teste da progesterona consiste em administrar acetato de medroxiprogesterona, 10 mg diários por cinco dias. Considera-se o teste positivo se a paciente apresentar sangramento genital dentro de 21 dias, após o término da ingestão do progestagênio<sup>14</sup>. Topozada (1988)<sup>16</sup> encontrou hiperplasia endometrial em 17% das pacientes pós-menopáusicas assintomáticas com teste positivo. Nestes casos, há a necessidade de um estudo endometrial com avaliação histológica. O teste é considerado negativo quando não ocorre sangramento, significando que há um estado de hipoestrogenismo com endométrio geralmente atrófico.

## COMENTÁRIOS GERAIS

Na perimenopausa, a mulher passa por um período em que ocorrem insuficiência lútea e ciclos anovulatórios, com diminuição da produção de progesterona. Isto significa que há um período em que o endométrio é submetido à ação estrogênica, sem antagonismo da progesterona, sendo que uma das manifestações clínicas é a amenorréia. Se o teste da progesterona for realizado neste período o resultado deverá ser positivo, pois haverá sangramento vaginal, o que nem sempre tem significado patológico. Se a produção de estrogênios for insuficiente não haverá sangramento.

A colpocitologia cervical (teste de Papanicolaou) não é considerada como método de investigação de doenças do endométrio, mas o achado casual de células endometriais típicas ou atípicas nos esfregaços de mulheres na pós-menopausa exige uma avaliação adequada. Em uma revisão de literatura observou-se que 20% das mulheres na pós-menopausa, com células endometriais típicas na colpocitologia podem ter hiperplasia endometrial e 6% destas, carcinoma endometrial. Se houver presença de células endometriais atípicas, 25% podem ter o carcinoma endometrial<sup>15</sup>.

Portanto, apesar do *screening* endometrial na pós-menopausa não ser indicado como rotina, mulheres

na pós-menopausa, com sangramento vaginal, devem ter uma avaliação endometrial histológica adequada. O carcinoma endometrial pode apresentar sintomatologia precoce e, se tomadas as condutas diagnósticas e terapêuticas adequadas, as taxas de sobrevida serão elevadas. Para as mulheres na pós-menopausa e usuárias de TRH a avaliação periódica do endométrio com a ecografia, preferencialmente transvaginal, é necessária, pois mesmo fazendo uso de progestagênios, antagonizando a ação hiperplásica dos estrogênios, as usuárias de TRH continuam com risco de apresentar câncer de endométrio.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBUQUERQUE, L.G.T. *Valor da histerossonografia na avaliação da cavidade endometrial na mulher com sangramento uterino anormal*. Campinas, 1997. 68p. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, 1997.
2. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Carcinoma of endometrium. *Int J Gynecol Obstet*, Limerick, v.40, n.3, p.255-261, 1993. (Technical Bulletin, 162).
3. ANNUAL report on the results of treatment in gynaecological cancer. *J Epidem Biostat*, v.3, n.1, p.1-168, 1998.
4. BOKHMAN, J.V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, New York, v.15, n.1, p.10-17, 1983.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Fundação Oncocentro de São Paulo. *Incidência de câncer no município de São Paulo, Brasil, 1983-1988-1993: tendência no período 1969-1993*. Brasília, 1999. 103p.
6. BROWN, F.J., KAMMEYER, S.E. Office gynecologic procedures. *Primary Care*, Philadelphia, v.13, n.3, p.493-511, 1986.
7. DECHERNEY, A.H., PERNOLL, M.L. *Current obstetrics and gynecologic: diagnosis and treatment*. 8.ed. New Jersey: Prentice-Hall, 1994. 352p.
8. GOLDSTEIN, S.R. *et al.* Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol*, St. Louis, v.163, n.1, p.119-123, 1990.
9. GRÖNROOS, M. *et al.* Mass screening for endometrial cancer directed in risk groups of patients with diabetes and patients with hypertension. *Cancer*, Philadelphia, v.71, n.4, p.1279-1288, 1993.
10. GUSBERG, S.B. Detection and prevention of uterine cancer. *Cancer*, Philadelphia, v.62, n.8, 1784-1786, 1988.
11. KURJAK, A. *et al.* Endometrial carcinoma in postmenopausal women: evaluation by transvaginal color Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol*, St. Louis, v.169, n.6, p.1597-1603, 1993.
12. KURMAN, R.J., KAMINSKI, P.F., NORRIS, H.J. The behavior of endometrial hyperplasia: a long-term study of 'untreated' hyperplasia in 170 patients. *Cancer*, Philadelphia, v.56, n.2, p.403-412, 1985.
13. MARQUES, J.A. Câncer do corpo do útero: rastreamento, detecção e diagnóstico precoce. In: HALBE, H.W. *Tratado de ginecologia*. 3.ed. São Paulo: Roca, 2000. p.2207-2211.
14. PINTO-NETO, A.M. *et al.* Propedêutica endometrial. *Femina*, Rio de Janeiro, v.26, n.4, p.295-299, 1998.
15. TOPPOZADA, M.K. Progesterone challenge test and estrogen assays in menopausal women with endometrial adenomatous hyperplasia. *Int J Gynecol Obstet*, Limerick, v.26, n.1, p.115-119, 1988.

Recebido para publicação em 24 de novembro de 1999 e  
aceito em 9 de julho de 2000.

## CAUSAS DE TRANSTORNOS NEURO-OFTALMOLÓGICOS EM UM SERVIÇO PÚBLICO ESPECIALIZADO

### CAUSES OF NEURO-OPHTHALMOLOGICAL PROBLEMS IN A SPECIALIZED TO A PUBLIC HEALTH SERVICE

Ana Maria MARCONDES<sup>1</sup>

Nelson MACCHIAVERNI FILHO<sup>2</sup>

Marilisa Nano COSTA<sup>1</sup>

Pollyana Assunção HUEB<sup>2</sup>

#### RESUMO

*Foi realizado o estudo retrospectivo dos prontuários de 155 pacientes encaminhados para avaliação neuro-oftalmológica, com o objetivo de identificar causas freqüentes de transtornos neuro-oftalmológicos, visando facilitar o diagnóstico diferencial, em serviços de atendimento primário. Foram obtidos dados referentes a hipótese diagnóstica final, doenças associadas e hábitos pessoais. A hipertensão arterial sistêmica foi o antecedente mórbido pessoal mais freqüente. O etilismo foi o principal hábito pessoal. As principais causas de transtornos neuro-oftalmológicos foram: neuropatia óptica isquêmica não-arterítica, neuropatia tóxico-carencial por alcoolismo, retinopatia associada à doença sistêmica e/ou simulando doença do nervo óptico, traumatismo crânio-encefálico, alterações decorrentes de tumores cerebrais e anomalias congênitas. Várias causas freqüentes de distúrbios neuro-oftalmológicos podem ser identificadas mediante exame oftalmológico cuidadoso e exames complementares de fácil acesso e custo relativamente baixo.*

**Unitermos:** neuro-oftalmologia, neuropatia óptica, neuropatia óptica isquêmica não arterítica, consumo de bebidas alcoólicas.

#### ABSTRACT

*A retrospective study was made of the records of 155 patients referred to neuro-ophthalmological assessment in order to identify the most common causes of diseases in a Neuro-Ophthalmology outpatient Clinic. The objective of this study was to improve the differential diagnosis in primary care services. Data concerning the final diagnostic hypothesis, associated illnesses and personal habits were collected. Systemic Arterial Hypertension was the most frequent personal morbid condition. The most common personal habit was alcoholism. The most frequent causes of neuro-ophthalmological problems were: nonarteritic ischemic optic neuropathy, toxic optic neuropathy induced by alcohol abuse, retinopathies simulating optic nerve disorder, brain injury, brain tumors and congenital*

---

<sup>(1)</sup> Departamento de Oftalmo-Otorrinolaringologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Cidade Universitária Zeferino Vaz, Distrito de Barão Geraldo, 13081-970, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: A.M.MARCONDES. Rua Dr. Carlos Guimarães, 118, Cambuí, 13024-200, Campinas, SP, Brasil.

<sup>(2)</sup> Residente do Departamento de Oftalmo-Otorrinolaringologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.

*anomalies. Thus, many causes of neuro-ophthalmological disorders can be identified by means of an accurate ophthalmological examination and complementary exams which are both easy to carry out and relatively low-cost.*

**Keywords:** *neuro-ophthalmology, optic neuropathy, nonarteritic ischemic, optic neuropathy, alcohol drinking.*

## INTRODUÇÃO

Qualquer processo patológico que afeta o sistema nervoso pode ter implicações e manifestações neuro-oftalmológicas<sup>10</sup>. A somatória dos casos envolvendo doenças sistêmicas, anormalidades pupilares, aspectos atípicos do nervo óptico, problemas de campo visual alcança uma frequência média de 15 a 20% em um consultório de oftalmologia<sup>14</sup>. Dillon *et al.*<sup>5</sup> concluíram que 16 a 26% de pacientes com problemas neuro-oftalmológicos foram submetidos a procedimentos diagnósticos desnecessários e de alto custo, quando o atendimento primário foi conduzido por médico generalista, neurologista, oftalmologista geral ou optometrista. Estes autores ressaltam que o sistema de atendimento primário não é, ainda, economicamente viável para avaliação de problemas neuro-oftalmológicos. Evidencia-se, assim, a importância de uma melhor orientação dos oftalmologistas quanto à condução de casos neuro-oftalmológicos.

O objetivo deste trabalho é identificar causas frequentes de afecções neuro-oftalmológicas em um Ambulatório de Neuro-Oftalmologia de Hospital Público, para facilitar o diagnóstico diferencial em serviços de atendimento primário, agilizando a condução do caso e baixando custos.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo dos prontuários de pacientes atendidos no Ambulatório de Neuro-Oftalmologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, no período de junho a dezembro de 1999. Foram selecionados 155 casos com diagnóstico definido e comprovado e aqueles que, mesmo sem o diagnóstico definitivo, permaneciam com o quadro clínico inalterado por mais de 3 anos. Estes últimos foram classificados como portadores de neuropatia óptica indeterminada. Alteração retiniana com comprometimento do nervo óptico ou doenças maculares que simulavam neuropatia óptica foram classificadas como retinopatias. As causas que apareceram com frequência inferior a 5% foram relacionadas em gráfico

e não receberam nenhum comentário adicional neste estudo. Os dados obtidos de cada paciente incluíram: idade, sexo, cor, tipo de encaminhamento para o serviço especializado (rotina ou urgência), doenças sistêmicas associadas, hábitos pessoais e hipótese diagnóstica final.

## RESULTADOS

Foram analisados os prontuários de 155 pacientes portadores de transtornos neuro-oftalmológicos. Cento e treze (72,9%) pacientes foram encaminhados como consultas de rotina e 42 (27,1%) como consultas de urgência. Do total dos pacientes, 98 (63,2%) eram do sexo masculino e 57 (36,8%) do sexo feminino. Cento e trinta e seis pacientes (87,7%) eram da raça branca, 6 (3,9%) negra e 13 (8,4%) parda. A média de idade dos 155 pacientes foi de  $40,6 \pm 19,8$  anos. Quarenta e quatro pacientes (28,4%) eram portadores de hipertensão arterial sistêmica, 34 (18,9%) de doenças neurológicas, 9 (5,8%) referiam história de trauma crânio-encefálico e 6 (3,9%) eram diabéticos. Dos 34 pacientes com doença neurológica, 5 tinham o diagnóstico prévio de esclerose múltipla. O etilismo foi o hábito pessoal mais frequente, sendo que 41 (26,5%) pacientes referiam ingestão diária de álcool (Figuras 1 e 2).

## DISCUSSÃO

Os pacientes atendidos no ambulatório de Neuro-Oftalmologia foram encaminhados por oftalmologistas ou por especialistas de outras áreas médicas, para fins de investigação e/ou confirmação diagnóstica e conseqüente tratamento. A maior parte da amostra era constituída de pacientes triados, o que justifica o maior número de consultas de rotina em relação aos atendimentos de urgência. Como este trabalho foi realizado em um hospital-escola, os resultados não espelham necessariamente o perfil de um serviço de Neuro-Oftalmologia, uma vez que a amostra pode estar sujeita a interferências de outras especialidades.

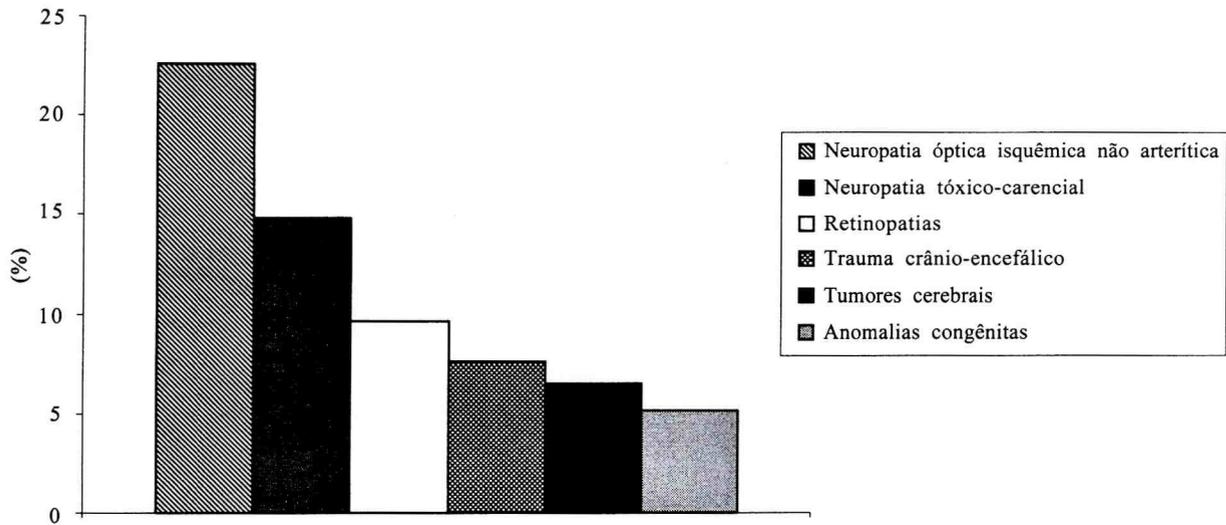


Figura 1. Transtornos neuro-oftalmológicos.

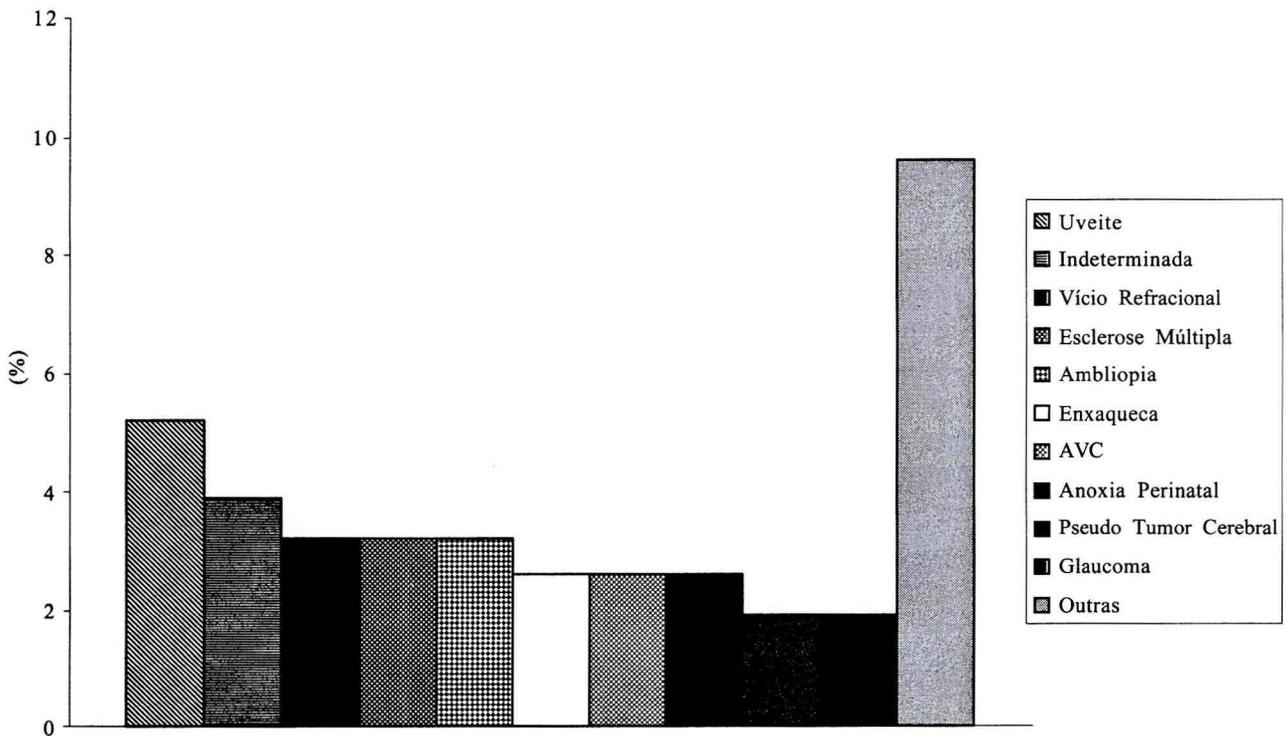


Figura 2. Outras causas de transtornos neuro-oftalmológicos.

Encontrou-se uma grande frequência de Neuropatia Óptica Isquêmica Não-Arterítica (NOIA-NA). Um estudo populacional, em 1994, no estado de Missouri (USA) mostrou que em 107 casos de neuropatia óptica, 30 (28%) casos foram classificados como NOIA-NA<sup>7</sup>. A maior prevalência de hipertensão arterial

sistêmica e de *diabetes mellitus* em portadores de NOIA-NA foi registrada por diversos autores<sup>2,3</sup>. Os resultados obtidos neste trabalho foram concordantes com a literatura médica, pois também obteve-se um alto índice de hipertensão arterial. A suspeita diagnóstica de neuropatia óptica isquêmica não-arterítica pode ser

estabelecida facilmente considerando-se características específicas da anamnese. O paciente relata perda súbita e importante da visão em um dos olhos. Alguns pacientes podem referir dor ocular ou peri-orbitária. A faixa etária situa-se principalmente na sexta década de vida, sendo que a hipertensão arterial e cardiopatias são associações freqüentes. A fundoscopia é valiosa em casos de neuropatia óptica anterior isquêmica, revelando, na fase inicial, hiperemia e edema localizados do disco, hemorragias peripapilares e alterações do calibre dos vasos. O campo visual pode mostrar defeitos altitudinais. Exames subsidiários como glicemia, perfil lipídico e avaliação cardiovascular são de grande importância.

A cabeça do nervo óptico anatomicamente pequena é atualmente considerada um importante fator de risco da NOIA-NA e é conhecida como “disco de risco”. Um disco pequeno e uma escavação fisiológica pequena ou ausente, número aumentado dos ramos dos vasos centrais da retina e abundante camada de fibras nervosas sobre o disco podem ser sinais de compressão dos axônios da cabeça do nervo óptico. Esta compressão dentro do espaço restrito poderia facilmente causar uma obstrução da circulação sanguínea, provocando a NOIA-NA. Outros fatores de risco relacionados com características do disco seriam drusas do nervo óptico, altas hipermetropias e a papila invertida<sup>17</sup>.

Em indivíduos mais idosos impõe-se o diagnóstico diferencial com a neuropatia isquêmica arterítica. Visto que a Arterite de Células Gigantes (ACG) é simuladora de outras doenças, seu diagnóstico precoce é a chave para a conduta correta e prevenção da cegueira. O aumento do VHS e da Proteína C reativa são de grande valor diagnóstico para detecção de ACG<sup>1</sup>.

Outra causa freqüente de transtorno neuro-oftalmológico foi a neuropatia tóxico-carencial associada ao consumo crônico de álcool. Reconhece-se que o etilismo tem sido apontado como hábito muito freqüente na sociedade em geral. Esta etiologia da neuropatia óptica não é citada na literatura como causa comum<sup>13</sup>, mas muitos autores enfatizam sua importância<sup>8,9</sup>. Alguns aspectos clínicos são consistentes nestes pacientes como perda visual importante afetando ambos os olhos, evolução insidiosa, déficit nutricional e etilismo. A fundoscopia é, geralmente, inconclusiva, mostrando disco óptico normal ou discretamente pálido no setor temporal. O exame de campo visual revela escotoma ceco-central e a dosagem sanguínea de folato e de vitamina B<sub>12</sub> podem apresentar níveis baixos.

Muitos pacientes portadores de baixa inexplicável da visão apresentam exame ocular normal. A fundoscopia não revela alterações específicas quer da

mácula, quer do nervo óptico que expliquem a sintomatologia. As retinopatias sem causa neuro-oftalmológica, em especial as maculopatias que simulam doenças do nervo óptico, também ocorreram com freqüência. Algumas degenerações maculares podem cursar com manifestações oftalmológicas tão sutis que são omitidas nos estágios iniciais. Tais casos são freqüentemente atribuídos à doença do nervo óptico até que as alterações do fundo de olho tornem-se óbvias<sup>4</sup>. O exame cuidadoso do polo posterior, mediante biomicroscopia do vítreo e da retina é muito útil para evitar tais confusões diagnósticas<sup>6</sup>. Testes simples, realizados no consultório podem facilitar o diagnóstico diferencial. O “Foto-stress” macular avalia o tempo para recuperação da melhor acuidade visual corrigida, após submeter-se o olho a um estímulo intenso, próximo e contínuo. O tempo de recuperação normal que está em torno de 20 segundos, torna-se aumentado nas maculopatias, porque há lentidão na regeneração dos pigmentos visuais. Os pacientes portadores de neuropatia óptica apresentam déficit de visão cromática para o verde-vermelho, enquanto aqueles portadores de retinopatias adquiridas para o azul-amarelo. Grandes lesões circunscritas de fundo de olho como, placas atróficas de coriorretinites não causam alterações da visão de cores.

Trauma crânio-encefálico, aparecendo neste levantamento como importante causa indutora de transtornos neuro-oftalmológicos, poderia ser explicada pelo fato da pesquisa ter sido realizada num hospital multidisciplinar que recebe politraumatizados de uma vasta e populosa região. Sabates<sup>12</sup> estudou os achados neuro-oftalmológicos em vítimas deste tipo de traumatismo e concluiu que lesões das vias visual e oculomotora são comuns após trauma craniano. Quando tais pacientes apresentarem alteração da acuidade visual e do reflexo pupilar, deve-se sempre suspeitar de neuropatia óptica traumática<sup>16</sup>. Nestes casos a intervenção precoce e correta é indispensável para a preservação da visão.

A maioria dos pacientes portadores de problemas neuro-oftalmológicos por tumor cerebral tinham o diagnóstico prévio de lesão expansiva. O avanço semiológico conseguido com o aprimoramento das técnicas de imagem permite o diagnóstico precoce de tumores cerebrais<sup>11</sup>. Em todos os casos inexplicáveis de perda visual progressiva, mesmo na ausência de sintomas neurológicos, impõe-se a realização de tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética. A fundoscopia e a campimetria são exames importantes no esclarecimento diagnóstico de tais afecções. A campimetria permite localizar a lesão, orientando os exames de neuro-imagens, tornando os resultados mais precisos.

Este estudo sugere que certas afecções neuro-oftalmológicas, que ocorrem com frequência, podem ser diagnosticadas sem grande sofisticação. Exame oftalmológico completo com uma anamnese cuidadosa, aliado a exames complementares de fácil acesso permitem aos serviços de atendimento primário investigar e conduzir tais casos com precisão, diminuindo custos e evitando estresse desnecessário, tanto para o paciente como para o médico. O comentário de Lawton Smith<sup>15</sup> no livro *Neuro-Ophthalmology Now* foi pertinente ao afirmar que doenças comuns são comuns e doenças raras são raras. Este estudo reforça a veracidade desta afirmação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BALCER, L.J., GALETTA, S.L. Neuro-ophthalmology of the pregeniculate afferent visual system: Part I November 1996–April 1997. *J Neuro-Ophthalmol*, Philadelphia, v.17, n.4, p.267-277, 1997.
2. BALCER, L.J., GALETTA, S.L. Neuro-ophthalmology of the pregeniculate afferent visual system. *J Neuro-Ophthalmol*, Philadelphia, v.19, n.1, p.17-27, 1999.
3. BURDE, R.M. Neuro-ophthalmic associations and complications of *diabetes mellitus*. *Am J Ophthalmol*, v.114, n.3, p.498-501, 1992.
4. COGAN, D.G. Diagnostic mistakes in neuro-ophthalmology. In: Smith, J.L. (Ed.). *Neuro-Ophthalmology Now*. New York: Field, Rich and Associates, 1986. p.19-22.
5. DILLON, E.C. *et al.* Diagnostic management by gatekeepers is not cost effective for neuro-ophthalmology. *Ophthalmology*, v.101, n.9, p.1627-1630, 1994.
6. GHAURI, R.R., LEE, A.G. Optic disk edema with a macular star. *Surv Ophthalmol*, Boston, v.43, n.3, p.270-274, 1998.
7. JOHNSON, L.N., ARNOLD, A.C. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in the State of Missouri and Los Angeles County, California. *J Neuro-Ophthalmol*, New York, v.14, n.1, p.38-44, 1994.
8. LESSEL, S. Nutritional amblyopia. *J Neuro-Ophthalmol*, Philadelphia, v.18, n.2, p.106-111, 1998.
9. MACCHIAVERNI-FILHO, N., MARCONDES, A.M., HUEB, P.A. Avaliação da perda visual na neuropatia óptica induzida pelo alcoolismo. *Rev Ciênc Méd*, Campinas, v.8, n.1, p.15-18, 1999.
10. NEWMAN, N.J. Neuro-ophthalmology and systemic disease. Part II. An annual review. *J Neuro-Ophthalmol*, Philadelphia, v.15, n.4, p.241-253, 1995.
11. RODRIGUES-ALVES, C.A. Neuro-oftalmologia: revisão bibliográfica. *Arq Bras Oftalmol*, São Paulo, v.60, n.4, p.433-437, 1997.
12. SABATES, N.R., GONCE, M.A., FARRIS, B.K. Neuro-ophthalmological findings in closed head trauma. *J Neuro-Ophthalmol*, New York, v.11, n.4, p.273-277, 1991.
13. SEDWICK, L.A. The perils of Pauline: visual loss in a Tippler. *Surv Ophthalmol*, Boston, v.35, n.5, p.454-462, 1991.
14. SMITH, J.L. *Neuro-ophthalmology focus* 1982. New York: Masson, 1981. Preface.
15. SMITH, J.L. *Neuro-ophthalmology now*. New York: Field, Rich and Associates, 1986. Preface.
16. STEINSAPIR, K.D., GOLDBERG, R.A. Traumatic optic neuropathy. *Surv Ophthalmol*, Boston, v.38, n.4-6, p.487-518, 1994.
17. WAKAKURA, M., ISHIKAWA, S. Neuro-ophthalmic aspects of vascular disease. *Current Opinion Ophthalmol*, Philadelphia, v.5, n.6, p.18-22, 1994.

Recebido para publicação em 17 de junho e aceito em 11 de agosto de 2000.

## APOPTOSE: A IMPORTÂNCIA DA MAQUINARIA DE MORTE CELULAR NO CONTROLE E NA PATOGÊNESE DAS DOENÇAS

### APOPTOSIS: THE IMPORTANCE OF CELL DEATH MACHINERY IN DISEASE CONTROL AND PATHOGENESIS

Carlos Kusano Bucalen FERRARI<sup>1</sup>

#### RESUMO

*Revisaram-se os principais eventos celulares e moleculares envolvidos na gênese da morte celular programada. Foram descritos os principais genes e proteínas reguladoras (Ceds, Caspases, CPP32, Bcl-x, Bad, Bax, V-abl, APC, Apaf-1, Ich-1), bem como o papel dos principais fatores do crescimento (NGF, IGF), hormônios, interleucinas e agentes agressores (xenobióticos, metais, neurotransmissores excitotóxicos, radicais livres do oxigênio, etc) sobre o desencadeamento dos programas de morte celular. As principais vias de estimulação ou inibição da apoptose foram relatadas. Diversas condições fisiopatológicas associadas ao aumento ou à diminuição das taxas teciduais de suicídio celular também foram descritas. O conhecimento das vias regulatórias da apoptose é fundamental para o controle e a prevenção de diversas doenças.*

**Unitermos:** morte celular, doenças transmissíveis, doenças crônico-degenerativas, apoptose.

#### ABSTRACT

*The main molecular and cellular events involved in the genesis of programmed cell death were reviewed. The major genes and its regulatory proteins (Ceds, Caspases, CPP32, Bcl-x, Bad, Bax, V-abl, APC, Apaf-1, Ich-1), as well as the role of some growth factors (NGF, IGF), hormones, interleucines, and injury agents (excitotoxic neurotransmitters, oxygen free radicals, xenobiotics, metals and particulate materials) on triggering off the cell death programs, were described. Besides, the main inhibiting or stimulating apoptotic pathways were related. Finally, a great number of physiopathological conditions associated with diminishing or increasing tissues cellular suicide rates were also described. So, the knowledge of apoptotic regulatory mechanisms is essential to the efficient control and prevention of many diseases.*

**Keywords:** cell death, communicable diseases, chronic-degenerative diseases, apoptosis.

#### INTRODUÇÃO

Desde o desenvolvimento embrionário e durante toda a vida, centenas ou milhares de células são perdidas e restituídas dia após dia. Assim, células

quiescentes, que já não se apresentam em pleno funcionamento, serão destruídas silenciosamente pelo organismo. Todavia, na presença de injúrias teciduais, quando os danos são irreversíveis, a célula perde sua magnitude vital.

---

<sup>(1)</sup> Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. Av. Dr. Arnaldo, 715, 2º andar (HNT), 01246-904, São Paulo, SP., Brasil. Membro: da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, da Sociedade Brasileira de Biologia Celular; do "American Institute of Biological Sciences", New York Academy of Sciences, Society for Experimental Biology and Medicine.

Não há um único mecanismo ou via para que a célula perca sua vida. Em verdade, existem diversos tipos de necrose ou morte celular intensa e acidental e, possivelmente, diversos tipos de morte celular programada (MCP) ou apoptose<sup>52,59,64</sup>. Assim, o objetivo deste trabalho é realizar uma breve revisão sobre a apoptose, um dos mais “apimentados” e promissores tópicos de pesquisa das Ciências da Vida na atualidade. Sua importância é tamanha, que surgiu até o periódico “apoptosis”, com pesquisas sobre os fenômenos de suicídio celular e métodos de pesquisa<sup>61</sup>.

O conceito de apoptose ou MCP foi primeiramente proposto em 1972 por Kerr *et al.*<sup>30</sup>, embora o fenômeno tenha sido observado por Glücksmann em 1951 e Lockshin em 1974<sup>44,64</sup>. O termo apoptose está relacionado ao fenômeno de auto-destruição celular observado no processo de queda das folhas das árvores durante o Outono. Assim, o termo grego *poptwsiz*, significa perda e renovação das folhas outonais<sup>30,52,60,64</sup>. O processo apoptótico faz parte de uma série de estados fisiológicos ou patológicos dos organismos vivos, desde o desenvolvimento fetal, o controle da depleção de linfócitos T, a regressão de tumores, a renovação periódica (*turnover*) de linhagens de células normais, a perda de tecido neuronal ou cardíaco, e a perda de leucócitos induzida pela infecção do vírus da imunodeficiência humana (VIH), até a diferenciação final das células animais ou mesmo processos patológicos em células vegetais<sup>5,7,10,13,22,30,36,40,43,64</sup>.

Ao contrário da necrose, em que há derramamento ou extravasamento de conteúdo citoplasmático para o meio extracelular, na apoptose ocorre condensação citoplasmática, sem rompimento da membrana celular, e formação de corpos apoptóticos ou vesículas apoptóticas, que são prontamente reconhecidas e ingeridas por fagócitos locais, processos que impedem as reações inflamatórias nos tecidos adjacentes<sup>52,54,64</sup>. Foi descoberto, recentemente, que o receptor celular CD14 tem um papel fundamental no reconhecimento e na fagocitose de corpos apoptóticos<sup>8</sup>. Além disso, a necrose-morte celular passiva – é provocada por uma injúria exaustiva sobre a célula, sendo caracterizada pelo extravasamento do conteúdo citoplasmático e de suas organelas, e por um padrão de distribuição da cromatina altamente floculado, que confere ao DNA uma aparência de mancha ou borrão na eletroforese em gel de agarose<sup>21,52</sup>. Ao contrário, o DNA das células apoptóticas apresenta uma distribuição em bandas com intervalos

regulares<sup>52,53,60</sup>. Diferenças entre a apoptose e a necrose e as características biomoleculares da MCP encontram-se nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

### Programação genética e expressão protéica na apoptose

Há diversos fatores envolvidos na ativação ou inibição da apoptose, mas, certamente, os genes apresentam um papel controlador especial. Muitos estudos têm sido realizados no verme *Caenorhabditis elegans*, que foi muito pesquisado e já teve seu genoma totalmente sequenciado pelo homem. Há pelo menos três genes que têm um papel indutor sobre o processo apoptótico: os genes morte celular-3 (ou *Cell Death-3 - Ced-3*), MC-4 (*Ced-4*) e MC-10 (*Ced-10*)<sup>13,57,64</sup>. O produto da expressão do gene *Ced-3* é uma proteína homóloga às moléculas da família da enzima conversora da interleucina 1 $\beta$  ou (*IL-1 $\beta$ -converting enzyme*) (*ICE*), um conjunto de proteases apoptóticas ricas em cisteína, conhecidas como “caspases” (*cysteine-containing aspases*), que clivam peptídios em sítios contendo resíduos do aminoácido ácido aspártico. Dentre as caspases de células de mamíferos estão também incluídas a CPP32 e a Nedd-2/*Ich-1*<sup>26,57</sup>. As enzimas *ICE/caspases* constituem um grupo de mediadores finais ou efetores dos eventos de MCP, que induzem a clivagem ou quebra das proteínas associadas ao controle do ciclo celular (ciclínas), à integridade da membrana nuclear (lamínas), ao reparo e integridade do DNA [*poly* (ADP-ribose) polymerase - *PARP*<sup>4</sup>, *DNA-PK*, *DFF*], e à organização dos microtúbulos e do citoesqueleto (*APC*, *fodrina*, *actina*, *MARK*)<sup>9,37,41,64</sup>. Neste sentido, o uso de um inibidor específico das enzimas *ICE/Ced-3* - o tetrapeptídeo *Ac-YVAD-cmk* - foi capaz de bloquear a apoptose em células tumorais da linhagem *AK-5*<sup>1</sup>. Além disso, as caspases ativam desoxirribonucleases, promovendo a degradação nuclear. Assim, Sakahira *et al.*<sup>51</sup> revelaram que o mecanismo de ação da caspase-3 se dá através da inativação de um inibidor (*ICAD*) da desoxirribonuclease ativada por caspase (*caspase activating deoxyribonuclease - CAD*). Neste estudo, com a inibição do *ICAD* (massa molecular relativa de 32K), houve ativação da DNase (*CAD*), o que resultou em fragmentação nuclear. Ao contrário das enzimas *Ced-3*, o produto do gene *Ced-9*, que apresenta certa homologia com o proto-oncogene *bcl-2*, está envolvido na inibição da MCP através da supressão da ativação das caspases<sup>13,50,57</sup>. Por outro lado, relatou-se que o gene

Ced-5 codifica uma proteína, similar à proteína humana DOCK180, que é responsável pelo rearranjo do citoesqueleto, possibilitando o reconhecimento e a fagocitose das células apoptóticas naquele verme<sup>63</sup>. Acreditava-se que a proteína de 63-kD decodificada pelo gene Ced-4, não apresentasse qualquer homologia com outros polipeptídeos conhecidos<sup>57</sup>. Todavia, uma proteína citoplasmática adaptadora, a APAF-1, capaz de ligar-se com o citocromo c liberado na injúria celular, induzindo a MCP<sup>23</sup>, apresenta homologia com o peptídeo derivado do Ced-4 de *Caenorhabditis elegans*<sup>57</sup>. Os

mais importantes genes responsáveis pelo suicídio celular em células humanas são representados pelo c-myc e p53<sup>12,13,60,68</sup>, embora muitos outros devam estar envolvidos.

É sabido que os *oncogenes myc*, E1A, E2F e mesmo o ras são importantes controladores da proliferação celular, capazes de induzir a MCP. Quando há mutações nestes genes, a célula pode perder sua capacidade de cometer suicídio, o que pode resultar num acúmulo de células com material genético danificado, podendo ser formado um foco neoplásico<sup>12</sup>.

**Tabela 1.** Características das células na morte celular programada e na necrose.

	Apoptose	Necrose
Estímulo	Fisiológico (relógio biológico, regulação genética ou patológico)	Patológico (injúria ou hostilidade)
Ocorrência	Individual; assíncrono e seletivamente	Grupal; degenerativo; lesão severa ou irreversível
Reversibilidade	Irreversível; após a ativação de endonucleases	Irreversível; depois da deposição de material floculento e amorfo na matriz mitocondrial
Ativação de endonucleases	Sim	Não
Morfologia celular	Enrugamento; projeções digitiformes da membrana celular; manutenção da integridade da membrana celular; e formação de corpos apoptóticos	Tumefação celular; perda da integridade da membrana celular e desintegração celular
Adesões entre células e membrana basal	Perda precoce	Perda tardia
Organelas	Tumefação tardia	Tumefação precoce
Liberação de enzimas lisossômicas	Não	Sim
Núcleo	Convolução e fragmentação da membrana nuclear	Desaparecimento (picnose, cariorrexia, cariólise)
Cromatina nuclear	Compactação em massas densas uniformes	Formação de grumos grosseiros e de limites imprecisos
Ativação de caspases	Geralmente	Não há
Controle genético	Sim	Não
Receptores de morte celular	Sim	Não há
Fagocitose	Presente, mesmo antes da lise	Ausente. Macrofagocitose após a lise
Inflamação exsudativa	Ausente. Não há liberação de compostos citoplasmáticos para o espaço extracelular	Presente. Induzida pelo conteúdo celular extravasado ao meio extracelular
Fragmentação do DNA	Internucleossômica em 1 ou 2h (máx. em 24h)	Aleatória
Padrão da eletroforese do DNA em gel de agarose	Fragmentação em bandas de 180-200 pb ou outras padronagens "em escada".	Padrão em esfregaço ou borrão, sem a formação de bandas.

**Tabela 2.** Características celulares e bioquímicas da apoptose.**Características da membrana citoplasmática**

Espessamento da membrana citoplasmática  
 Perda das estruturas de especialização da membrana  
 Perda de contatos célula-célula  
 Formação de vesículas citoplasmáticas ou corpos apoptóticos  
 Expressão/externalização de receptores de superfície contendo cisteína, como o FAS  $\Rightarrow$  Apo-1/Fas (CD95), *nerve growth factor receptor* (NGFR), *tumor necrosis factor receptor* (TNFR) e outros (CD36)  
 Exposição da fosfatidilserina ao meio externo  
 Modificações na composição de carboidratos da superfície celular  
 Ativação de sinais transdutores originários dos receptores de morte

**Características citoplasmáticas**

Condensação citoplasmática  
 Compactação das organelas  
 “Brotamento” do Reticulo Endoplasmático  
 Modificações membranosas  $\Leftrightarrow$  citosol  $\Leftrightarrow$  alterações do influxo iônico ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^{+}$  e outros) mitocondrial  
 Necessidade de ATP para novas sínteses protéicas (nem sempre)  
 Ativação de transglutaminases dependentes de  $\text{Ca}^{2+}$   $\Rightarrow$  ligações lisina-glutamil entre cadeias polipeptídicas  $\Rightarrow$  polimerização

**Características nucleares**

Condensação e marginação da cromatina nuclear  
 Ativação de endonucleases dependentes de  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Mg}^{2+}$   $\Rightarrow$  fragmentação internucleossomal do DNA em bandas ou oligômeros de 50 e 180-200bp  
 Ativação das pro-caspases  $\Rightarrow$  caspases  $\Rightarrow$  clivagem das proteínas citoplasmáticas e nucleares  $\Rightarrow$  perda da integridade estrutural

Por outro lado, o *bcl-2*, o *v-abl*, o gene *reaper* (cujo produto é um polipeptídeo de 65 aminoácidos) das células de *Drosophila melanogaster*, outros proto-oncogenes e certos genes virais (bacilovírus p35) podem impedir o processo apoptótico, aumentando a sobrevivência da célula<sup>22,57,58,64</sup>. O proto-oncogene *bcl-2*, que pertence à família de proteínas Bcl-x, pode inibir a MCP induzida pela liberação do NF- $\kappa$ B<sup>25</sup>, além de sua atividade inibitória sobre as caspases. Seu produto de expressão é uma proteína de 26-kD. O *bcl-2* também inibe o suicídio celular através da supressão da atividade da proteína Bax, cuja ação consiste em promover a ruptura da membrana mitocondrial e, conseqüentemente, a liberação do citocromo c, evento que desencadeia a programação celular letal<sup>50</sup>. Por fim, sabe-se que, quando fosforilada, a proteína *Bad* desliga-se da Bcl-x/Bcl-2, suprimindo a MCP; ao contrário, quando não há fosforilação, a *Bad* se liga à Bcl-x/Bcl-2, impedindo que estas estabilizem o citocromo c, o que resulta em apoptose<sup>19,46</sup>.

Uma vez ocorrido algum estímulo que traga injúria à célula, são ativadas diversas vias de sinalização

celular, como a fosfatidil-inositol-3 quinase (PI-3K) que se liga à serina/treonina quinase (Akt/PBK), inibindo a MCP através da supressão da atividade das caspases<sup>31,41</sup>. Também através da inibição da atividade da caspase-3 (CPP32/Yama), as proteínas do choque térmico (*heat shock proteins*), como a hsp70, constituem supressores da MCP em situações de intenso estresse celular<sup>42</sup>.

Entretanto, outras vias de sinalização celular, como as proteínas quinases ativadas por mitógenos (*mitogen-activated protein kinases* - MAPKS), geralmente atuam como promotoras da MCP (JNK, p38); embora outras (ERK), possam garantir a sobrevivência e proliferação celular<sup>7,31</sup>.

As calpaínas, proteinases neutras ativadas pelo cálcio, produzidas na injúria isquêmica cerebral, são capazes de induzir a apoptose de neurônios. Os inibidores de calpaína (MDL28170, AK295 e *calpain inhibitor I*) são promissoras no controle da isquemia encefálica<sup>31</sup>. Porém, muitos outros fatores estão envolvidos na ativação ou supressão dos programas de apoptose.

## Fatores que estimulam a morte celular programada

Como se sabe, boa parte da sinalização intercelular existe graças aos receptores da superfície celular. Então, a sobrevivência da célula dependerá, e muito, da interação entre os mais variados sinais externos (hormônios, drogas, nutrientes e outros fatores) e as diferentes moléculas de superfície. Várias estruturas de superfície celular, conhecidas como receptores de morte celular, têm sido envolvidos na indução da apoptose. Como receptores de morte celular, já foram descritos o FAS (APO/CD-95), presente em linfócitos, os receptores 1 e 2 para o fator de necrose tumoral (TNF-R1 e TNF-R2), o receptor de morte 3 (DR-3) e o grupo dos receptores ligadores apoptóticos relacionados com o fator de necrose tumoral (TRAIL1 a TRAIL4)<sup>14</sup>. O “sítio ativo” destas moléculas é uma seqüência de 60 a 80 aminoácidos, conhecido como domínio da morte. Embora ainda haja muita controvérsia a respeito das vias de ativação da MCP através dos receptores de morte, sabe-se que o FAS, forma um complexo com o FAD, ativando a proteína adaptadora FADD (*Fas-associated protein with death domain*). A caspase-8, ao se ligar com a FADD, forma o DISC, complexo sinalizador e indutor da morte (*death-inducing signaling complex*), resultando em eventos apoptóticos<sup>14</sup>. Recentemente, observou-se que o supressor tumoral p53 foi capaz de aumentar a expressão da molécula de superfície FAS/CD95 e de provocar a sua ligação com o FAD, formando o complexo FAS-FADD; perturbações estas que promoveram a mobilização de proteínas do Complexo de Golgi e terminaram por promover a MCP<sup>3</sup>.

Diversos mediadores da fisiologia celular, como as interleucinas 2 e 4 (IL-2 e IL-4), o fator de crescimento e transformação- $\beta$  (*transforming growth factor*- $\beta$  - TGF- $\beta$ ), o fator de necrose tumoral (tumor necrosis factor- $\alpha$  - TNF- $\alpha$ ), e a interferona- $\gamma$  (interferon - INF- $\gamma$ ), normalmente induzem a MCP<sup>7,13,60,64</sup>. Um dos mecanismos de indução da MCP ocorre através da produção das enzimas transglutaminases, responsáveis pela polimerização de proteínas. O TGF- $\beta$ , o p53 (receptor de ácidos retinóicos e glicocorticóides), o ionóforo de cálcio e os ácidos retinóicos (trans- e 9-cis) são algumas moléculas capazes de induzir a expressão das transglutaminases, culminando, horas depois, nos fenômenos de MCP<sup>17</sup>.

Os Radicais Livres (RL) do oxigênio também constituem um conjunto importante de agentes indutores da MCP. O radical hidroxila (OH $\cdot$ ) promove a apoptose em neutrófilos polimorfonucleares, efeito parcialmente suprimido pela adição da enzima antioxidante catalase (CAT), mas não pela superóxido dismutase (SOD)<sup>49</sup>. O

peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), uma espécie ativa do oxigênio (EAO), mas que não é radical livre, também é capaz de provocar a MCP<sup>5,21</sup>. Do mesmo modo, outros radicais, como o superóxido (O<sub>2</sub> $\cdot^-$ ) e o peroxinitrito (ONOO $\cdot^-$ ) podem promover a MCP em diversas situações<sup>5,6,41,47,53</sup>. Entretanto, os RL e EAO promovem a oxidação de lipídios das membranas e constituintes celulares, o que leva à fragmentação e liberação de produtos tóxicos (hidroperóxidos e aldeídos) capazes de provocar a apoptose de leucócitos infectados pelo VIH e de neurônios<sup>5,32</sup>. Ressalta-se, ainda, que os RL oxidam as Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL), tornando-as tóxicas para a parede celular, o que pode resultar no desenvolvimento da aterosclerose. Neste sentido, sabe-se que as LDL oxidadas são capazes de induzir tanto a MCP quanto a necrose<sup>11</sup>. Todavia, enfatiza-se que, quando ocorre de modo pouco intenso, o estresse oxidativo costuma estimular a proliferação celular, através de oncogenes como o RAS.

Sob a ação de diversos agentes lesivos, ocorre a hidrólise ou ruptura dos esfingolipídios da membrana celular, liberando as ceramidas, moléculas capazes de induzir tanto a proliferação quanto a morte celular, dependendo do tipo e da intensidade do agente indutor, bem como das inter-relações estabelecidas pelas células adjacentes<sup>24,28,40,52</sup>. A este respeito, observou-se que a deficiência de colina induziu a apoptose em 27,4% das células PC12, após 72 horas. No mesmo trabalho, observou-se que concomitantemente à deficiência de colina houve diminuição nas concentrações de fosfatidilcolina (49%) e esfingomiélin (34%). Ao contrário, as concentrações de ceramida e de diacilglicerol (DAG) aumentaram em 218 e 155%, respectivamente. Os pesquisadores ainda relataram que a adição de ceramida ao cultivo de células PC12 induziu a apoptose, o que não ocorreu com a adição de DAG<sup>65</sup>.

A perda intracelular de K $^+$  ou a mobilização citosólica de Ca $^{2+}$ , para o exterior ou interior, através de injúrias que tenham rompido o equilíbrio das membranas mitocondriais (liberação do citocromo c) e dos retículos endoplasmáticos, constituem outras formas pelas quais as células podem perder sua vitalidade via apoptose<sup>11,23,66</sup>. O aumento do influxo de Ca $^{2+}$ , que ocorre concomitantemente com a diminuição da recaptura de Mg $^{2+}$  do meio extracelular, através dos canais N-metil-D-aspartato (NMDA), resulta em liberação de glutamato e injúria neurológica<sup>67</sup>.

No estresse oxidativo há liberação do cálcio para o exterior da mitocôndria, diminuindo o potencial de membrana. Para que o cálcio retorne ao interior da mitocôndria, é necessário que haja gasto de ATP, o que pode levar a célula à morte; efeito prevenido pela Bcl-2 e pelo antioxidante N-acetilcisteína<sup>48</sup>.

Na infecção pelo VIH, a proteína viral gp120 é capaz de induzir a mobilização do  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, que ativa os receptores glutamatérgicos NMDA, resultando na superprodução de RL<sup>62</sup> e na indução de proteínas quinases ativadas por mitógenos que estimulam proteases e endonucleases, induzindo a apoptose de células gliais e neurônios de camundongos<sup>67</sup>. Na ativação de fagócitos, ocorre hiperpolarização da membrana citoplasmática, com intenso estresse oxidativo, levando as células ao suicídio, efeito que foi inibido pela adição de SOD, mas não de CAT<sup>20</sup>.

Diversas injúrias celulares externas, provocadas por metais contaminantes (Cádmio), material particulado (sílica), fontes radioativas (raios X, radiações gama e UV), hipertermia ou hipotermia são capazes de induzir a MCP<sup>16,24,27,35,47,58,60</sup>. Até nas relações entre os parasitas tripanosomatídeos (*Trypanosoma sp* e *Leishmania sp*) e seus hospedeiros invertebrados (hemípteros e flebotomíneos, respectivamente) e vertebrados (homem) estabelecem-se alguns processos de apoptose, evitando-se certas reações inflamatórias indesejáveis, o que confere subsídios ainda maiores à teoria co-evolutiva do parasitismo<sup>2</sup>, uma vez que o objetivo do parasita não é provocar lesões graves ou morte em seu hospedeiro, mas apenas obter deste os nutrientes necessários ao seu desenvolvimento<sup>18,34</sup>.

## Inibindo a apoptose e garantindo a sobrevivência da célula

Um conjunto importante de moléculas que garantem a sobrevivência da célula é representado pelas integrinas que conectam o citoesqueleto à matriz extracelular. Certos agentes como o zinco ou o ácido aurintricarboxílico são capazes de inibir a ativação de endonucleases, bloqueando a apoptose<sup>31</sup>.

A programação da morte celular também pode ser suprimida pela atividade da IL-1 $\alpha$ , do fator de crescimento de insulina-1 (*insulin growth factor-1* - IGF-1), do fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor* - PDGF), do fator de crescimento neural (*nerve growth factor* - NGF), de substâncias que apresentam efeito antioxidante, como os grupamentos thióis (enzimas glutationas), com selênio (ebsellem), zinco e cobre (Glutationa peroxidase), e outros antioxidantes<sup>6,7,10,39,40,53,60,64</sup>.

O deprenil, inibidor da monoamino-oxidase (iMAO), induz a síntese de uma proteína derivada do gene Bcl-Xl, a proteína l induzida pelo deprenil (DIP-1), que inibe a MCP de neurônios<sup>31</sup>. A Tabela 3 agrupa alguns fatores que ativam ou suprimem a MCP.

**Tabela 3.** Fatores reguladores da apoptose e situações correlatas.

Agentes indutores da apoptose	Agentes supressores da apoptose
Metais e outros agentes químicos	Promotores tumorais (fenobarbital e hexaclorociclohexano)
Peptídio $\beta$ -amilóide (Alzheimer)	Inibidores de protease que clivam a cisteína
Drogas quimioterapêuticas	Inibidores de calpaína
Radiação (UV e gama)	Genes virais [Herpesvírus ( $\gamma$ 1345), Vírus Epstein-Barr (BHRF-1,LMP-1), Cowpox (crmA), Baculovirus (IAP, p35), Vírus da febre suína africana (LMW5-HL) e Adenovírus (E1B)]
Frio e calor	Androgênios e Estrogênios
Material particulado (asbesto e sílica)	Zinco
Proteína gp120 do VIH	Aminoácidos neutros
Toxinas bacterianas	Matrix extracelular
Oncogenes (myc, rel, E1A, E2F, Ras)	Fatores de crescimento
Supressores tumorais (P53)	Ligador do receptor CD40
Deprivação de nutrientes	Antioxidantes celulares (Zinco, cobre, Superóxido Dismutase, Catalase, Glutationa peroxidase)
Células T citotóxicas (granzima B)	Antioxidantes dietéticos (Selênio-ebsellem, compostos com grupos thióis, ácido ascórbico, $\alpha$ -tocoferol, N-acetil-cisteína, trolox, L-cisteína)
Fator de Necrose Tumoral – TNF	
TGF- $\beta$	
Neurotransmissores excitotóxicos em diversas doenças neurodegenerativas (dopamina, glutamato e NMDA)	
Glicocorticóides (estresse)	
Elevação do Cálcio intracelular (doenças neurodegenerativas, estresse oxidativo, cardiopatias isquêmica e aterosclerótica)	
Oxidantes/radicais livres (vários)	

## Quando a apoptose está relacionada a estados fisiopatológicos?

Diversos estados fisiopatológicos, desde infecções até doenças degenerativas, estão associados à ocorrência da apoptose. Na fisiopatologia da aterosclerose há a oxidação do colesterol do tipo lipoproteína de baixa densidade (LDL), originando a citotoxina LDL-ox<sup>56</sup>, capaz de induzir a morte celular apoptótica ou necrótica<sup>11</sup>. Ressalta-se que o colesterol encontrado em alimentos de origem animal também sofre oxidação, formando óxidos igualmente citotóxicos e aterogênicos<sup>16,33</sup>. Ainda em relação às doenças cardíacas, têm sido relatada a presença de fenômenos apoptóticos em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>43</sup>. Outro exemplo de elevada taxa apoptótica se refere à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, em que, além da depleção de linfócitos e outros leucócitos, ocorre a perda de neurônios, fenômenos que estão associados ao aumento da gravidade da doença<sup>5,62</sup>. Neste sentido, já existem fortes indícios de que a apoptose é um fenômeno ativo nas infecções, uma vez que o organismo promove a morte celular para eliminar as células infectadas ou parasitadas<sup>64</sup>, assim como o faz com certas células transformadas ou neoplásicas<sup>29,44,55</sup>.

Entretanto, em diversas injúrias, fatores fisiológicos protegem as células da MCP. Este é o caso do efeito protetor do fator de crescimento neural (*Nerve Growth Factor* - NGF) sobre as células retinianas lesadas<sup>36</sup>. Também é o caso dos antioxidantes, que previnem a formação de radicais livres do oxigênio, evitando a morte celular (apoptótica ou necrótica)<sup>6,10</sup>. Porém, nem sempre a inibição da apoptose apresenta aspectos positivos ao organismo, como é o caso da acumulação inapropriada de células cancerígenas. No intestino, por exemplo, deve haver um adequado balanço entre proliferação e perda de células, caso contrário estarão criadas as condições favoráveis para o aparecimento de neoplasias malignas, certamente influenciadas por substâncias tóxicas presentes na dieta<sup>38</sup>.

## Efeitos benéficos da apoptose

Assim como os oncogenes, que representam um papel importante no controle da proliferação celular, diversos outros fatores indutores da apoptose podem controlar ou mesmo tratar doenças.

Sabe-se que a restrição dietética aumentou em mais de 50% a taxa de apoptose e diminuiu a taxa de proliferação de hepatócitos em camundongos<sup>29</sup>. Também foi observada menor incidência de hepatomas em camundongos com dieta restrita em relação ao grupo *ad libitum*<sup>29</sup>. Na mesma direção, Schulte-Hermann *et al.*<sup>55</sup> observaram que a restrição alimentar aumentou as taxas

de MCP de modo a propiciar uma diminuição de 85% nos focos de células pré-neoplásicas. O gene APC, que induz a apoptose, controlando a população de células epiteliais, evita a supra-proliferação celular ou neoplásica<sup>38</sup>.

Diversos antioxidantes apresentam efeitos inibitórios sobre o processo apoptótico. Entretanto, certos produtos anticancerígenos naturais (extratos de maçã, alho e vegetais crucíferos), às vezes tidos como antioxidantes (embora haja certa controvérsia) são capazes de promover MCP, defendendo o organismo de células neoplásicas<sup>7</sup>. Também é o caso de certas drogas anti-tumorais, como as quinonas, indutoras do estresse oxidativo e da morte programada de células transformadas<sup>45</sup>. Recentemente, descreveu-se que a ativação da MCP é importante para eliminar, ao menos em parte, as células inflamatórias do líquido sinovial em casos de artrite reumatóide, o que pode ser benéfico no controle da doença<sup>28</sup>.

Diversas possibilidades terapêuticas tanto para induzir a MCP, quando para inibi-la foram bem descritas por Thompson<sup>58</sup> e Kinloch *et al.*<sup>31</sup>. Assim, a Tabela 4, agrupa diversas doenças relacionadas à elevada perda ou à baixa perda (baixa renovação) celular apoptótica.

## Como detectar a morte celular programada?

Em laboratórios mais simples, podem ser realizados exames de microscopia óptica para a detecção das seguintes características morfológicas: condensação e marginação da cromatina nuclear, enrugamento celular e manutenção estrutural da membrana citoplasmática<sup>11,22</sup>. Utiliza-se coloração de *May-Giemsa-Grunwald* para a microscopia de luz<sup>11,49</sup> e a de fluorescência (com brometo de etídio ou iodeto de propídio) para a análise da fragmentação nuclear<sup>11,47</sup>. Ademais, ao contrário das necróticas, as células apoptóticas não são coradas pelo azul tripan<sup>11</sup>. Também podem ser utilizadas as microscopias eletrônica de transmissão<sup>47</sup> e confocal<sup>43</sup>.

A principal característica diferencial da apoptose (em relação a necrose) é a fragmentação do DNA, que origina oligômeros ou bandas de 50 e 180-200 pares de bases, claramente observados através da eletroforese em gel de agarose<sup>20,53</sup>, em que se utilizam corantes fluorescentes<sup>11,15,47</sup>. Testes para detectar a clivagem do DNA [o método TUNEL em que mede-se a ligação específica da *desoxinucleotidil-transferase* (TdT) às terminações 3-OH do DNA]<sup>7,39,43</sup>, das laminas (clivagem da lâmina A que passa de 70kDa para 52kDa) e da PARP (de 115kDa para 85kDa)<sup>1</sup>, também são muito utilizados. O método TUNEL vem sendo utilizado até para verificar a presença de células apoptóticas em cortes histopatológicos<sup>28</sup>.

**Tabela 4.** Doenças associadas à diminuição ou à elevação das taxas de morte celular programada.

Patologias relacionadas à diminuição da MCP	Patologias relacionadas à elevação da MCP
Infecções virais (adenovírus, herpesvírus e poxvírus)	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (deleção de linfócitos, leucócitos e apoptose neuronal)
Doenças auto-imunes (Lupus Eritematoso Sistêmico, glomerulonefrite, síndrome hipereosinofílica, doença de Graves e artrite reumatóide)	Colite ulcerativa
Síndrome linfoproliferativa auto-imune (Síndrome de Canale-Smith)	<i>Diabetes mellitus</i>
Linfomas foliculares	Tireoidite de Hashimoto
Leucemia	Falência hepática
Carcinomas com mutações no gene P53	Síndromes mielodisplásticas
Tumores hormônio-dependentes (mama, ovário e próstata)	Anemia aplástica
	Neutropenia crônica do tipo I
	Cânceres (melanoma, hepatoma e câncer de cólon)
	Infarto do miocárdio
	Injúria por reperfusão
	Intoxicação por etanol
	Doenças neurodegenerativas (Parkinson, degeneração cerebelar, Alzheimer, retinite pigmentosa e esclerose lateral amiotrófica)
	Osteoporose

## CONCLUSÃO

A apoptose apresenta enorme relevância desde o período embrionário até o envelhecimento humano, sendo importante para garantir o controle da proliferação celular não apenas em nossa espécie, mas também em diversos seres vivos. A compreensão dos principais indutores ou inibidores internos e externos dos programas de morte celular é de fundamental relevância para o avanço da medicina e das ciências da vida.

## AGRADECIMENTOS

Aos revisores, pelo trabalho de ler e corrigir este extenso manuscrito. Ao CNPq pela bolsa de estudos de Doutorado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANJUM, R., KHAR, A. Caspase-mediated apoptosis in AK-5 tumor cells: a cell-free study using peptide inhibitors and antisense strategy. *Exp Cell Res*, San Diego, v.236, n.1, p.371-377, 1997.
2. BARCINSKI, M. Apoptosis in Trypanosomatids: evolutionary and Phylogenetic considerations. *Genet Mol Biol*, Ribeirão Preto, v.21, n.1, p.21-24, 1998.
3. BENNETT, M. *et al.* Cell surface trafficking of FAS: a rapid mechanism of p53-mediated apoptosis. *Science*, Washington DC, v.282, n.5387, p.290-293, 1998.
4. BERNARDI, R. *et al.* Activation of poy (ADP-ribose) polymerase in apoptotic human cells. *Biochimie*, Paris, v.77, n.5, 378-384, 1995.
5. BUTTKE, T.M., SANDSTROM, P.A. Redox regulation of programmed cell death in lymphocytes. *Free Rad Res*, London, v.22, n.5, p.389-397, 1995.
6. CLUTTON, S. The importance of oxidative stress in apoptosis. *Br Med Bull*, London, v.53, n.3, p.662-668, 1997.
7. DELONG, M. Apoptosis: a modulation of cellular homeostasis and disease states. *Ann NY Acad Sci*, New York, v.842, p.82-90, 1998.
8. DEVITT, A. *et al.* Human CD14 mediates recognition and phagocytosis of apoptotic cells. *Nature*, London, v.392, n.6675, p.505-509, 1998.
9. DREWES, G. *et al.* MARK, a novel family of protein kinases that phosphorylate microtubule-associated proteins and trigger microtubule disruption. *Cell*, Cambridge, v.89, n.3, p.297-308, 1997.
10. DRUKARCH, B. *et al.* Astrocyte-enhanced neuronal survival is mediated by scavenging of extracellular reactive oxygen species. *Free Rad Biol Med*, New York, v.25, n.2, p.217-220, 1998.
11. ESCARGUEIL-BLANC, I., SALVAYRE, R., NÉGRE-SALVAYRE, A. Necrosis and apoptosis induced

- by oxidized low density lipoproteins occur through two calcium-dependent pathways in lymphoblastoid cells. *Faseb J*, Bethesda, v.8, n.13, p.1075-1080, 1994.
12. EVAN, G., LITTLEWOOD, T. A matter of life and cell death. *Science*, Washington DC, v.281, n.5381, p.1317-1321, 1998.
  13. FANIDI, A., EVAN, G. Applications of apoptosis: making death pay. *Trend Biotechnol*, Amsterdam, v.12, n.6, p.219-221, 1994.
  14. FAUBION, W.A., GORES, G.J. Death receptors in liver biology and pathobiology. *Hepatology*, Orlando, v.29, n.1, p.1-4, 1999.
  15. FERLINI, C. *et al.* Sequence of metabolic changes during X-Ray-induced apoptosis. *Exper Cell Res*, San Diego, v.247, n.1, p.160-167, 1999.
  16. FERRARI, C.K.B. Oxidação lipídica em alimentos e sistemas biológicos: mecanismos gerais e implicações patológicas e nutricionais. *Rev Nutr*, Campinas, v.11, n.1, p.3-14, 1998.
  17. FESUS, L. *et al.* Transglutaminase induction by various cell death and apoptosis pathways. *Experientia*, Basel, v.52, n.11, p.942-948, 1996.
  18. FORATTINI, O.P. Interações e comportamento – parasitismo. In: ECOLOGIA, epidemiologia e sociedade. São Paulo : Artes Médicas, 1992. p.125-133.
  19. FRANK, T.F., CANTLEY, L.C. A Bad kinase makes good. *Nature*, London, 390, n.6656, p.116-117, 1997.
  20. GAMALEY, I.A., KIRPICHNIKOVA, K.M., KLYUBIN, I.V. Superoxide release is involved in membrane potential changes in mouse peritoneal macrophages. *Free Rad Biol Med*, New York, v.24, n.1, p.168-174, 1998.
  21. GARDNER, A.M. *et al.* Apoptotic VS nonapoptotic cytotoxicity induced by hydrogen peroxide. *Free Rad Biol Med*, New York, v.22, n.1-2, p.73-83, 1997.
  22. GILCHRIST, D.G. Programmed cell death in plant disease: the purpose and promise of cellular suicide. *Ann Rev Phytopathol*, Palo Alto, v.36, p.393-414, 1998.
  23. GREEN, D.R. Apoptotic pathways: the roads to ruin. *Cell*, Cambridge, v.94, n.6, p.695-698, 1998.
  24. HANNUN, Y.A. Functions of ceramide in coordinating cellular responses to stress. *Science*, Washington DC, v.274, n.5294, p.1855-1859, 1996.
  25. HERRMANN, J.L. *et al.* Bcl-2 supresses apoptosis resulting from disruption of the NF-kB survival pathway. *Exp Cell Res*, San Diego, v.237, n.1, p.101-109, 1997.
  26. HIGUCHI, M., AGGARWAL, B.B., YEH, E.T.H. Activation of CPP32-like protease in Tumor Necrosis Factor-induced apoptosis is dependent on mitochondrial function. *J Clin Invest*, Ann Arbor, v.99, n.7, p.1751-1758, 1997.
  27. HOMMA-TAKEDA, S., ISHIDO, M., TOHYAMA, C. Cadmium-induced apoptosis causes in the proximal tubules of rat kidney. *J Occup Health*, Tokyo, v.39, n.4, p.242-243, 1997.
  28. ICHINOSE, Y. *et al.* Apoptosis induction in synovial fibroblasts by ceramide: in vitro and in vivo effects. *J Lab Clin Med*, St. Louis, v.131, n.5, p.410-418, 1998.
  29. JAMES, S.J. *et al.* Upregulation of apoptosis with dietary restriction: implications for carcinogenesis. *Environ Health Perspect*, Research Triangle Park NC, v.106, Supplement 1, p.307S-312S, 1998.
  30. KERR, J.F.R., WYLLIE, A.H., CURRIE, A.H. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*, London, v.26, n.2, p.239-257, 1972.
  31. KINLOCH, R.A. *et al.* The pharmacology of apoptosis. *Trend Pharmacol Sci*, Amsterdam, v.20, n.1, p.35-42, 1999.
  32. KRUMAN, I. *et al.* Evidence that 4-hydroxynonenal mediates oxidative stress-induced neuronal apoptosis. *J Neurosci*, San Francisco, v.17, n.13, p.5089-5100, 1997.
  33. KUBOW, S. Routes of formation and toxic consequences of lipid oxidation products. *Free Rad Biol Med*, New York, v.12, n.1, p.63-81, 1992.
  34. LEDERBERG, J. Infectious disease as an evolutionary paradigm. *Emerg Infect Dis*, Atlanta, v.3, n.4, p.417-423, 1997.
  35. LEIGH, J. *et al.* Silica-induced apoptosis in aveolar and granulomatous cells in vivo. *Environm Health Perspect*, Research Triangle Park, NC, v.105, n.12, p.1241-1245, 1997.
  36. LINDEN, R., CHIARINI, L.B. Nuclear exclusion of transcription factors associated with apoptosis in developing nervous tissue. *Braz J Med Biol Res*, Ribeirão Preto, v.32, n.7, p.813-820, 1999.
  37. LIU, X. *et al.* A heterodimeric protein that functions downstream of caspase-3 to trigger DNA

- fragmentation during apoptosis. *Cell*, Cambridge, v.89, n.2, p.175-184, 1997.
38. MATHERS, J.C. Nutrient regulation of intestinal proliferation and apoptosis. *Proc Nutr Soc*, London, v.57, n.2, p.219-223, 1998.
  39. MAULIK, N., YOSHIDA, T., DAS, D.K. Oxidative stress developed during the reperfusion of ischemic myocardium induces apoptosis. *Free Rad Biol Med*, New York, v.24, n.5, p.869-875, 1998.
  40. MCCONKEY, D.J., ORRENIUS, S. Signal transduction pathways to apoptosis. *Trend Cell Biol*, Amsterdam, v.4, n.10, p.370-375, 1994.
  41. MEBMER, V.K., BRÜNE, B. Nitric oxide (NO) in apoptotic versus necrotic RAW 264.7 macrophage cell death: the role of NO-donor exposure, NAD<sup>+</sup> content, and p53 accumulation. *Arch Biochem Biophys*, Orlando, v.327, n.1, p.1-10, 1996.
  42. MOSSER, D.D. *et al.* Role of the human heat shock protein hsp70 in protection against stress-induced apoptosis. *Mol Cell Biol*, Bethesda, v.17, n.9, p.5317-5327, 1997.
  43. OLIVETTI, G. *et al.* Apoptosis in the failing human heart. *New Engl J Med*, Boston, v.336, n.16, p.1131-1141, 1997.
  44. PETER, M., HEUFELDER, A.E., HENGARTNER, M.O. Advances in apoptosis research. *Proc Natl Acad Sci*, Washington DC, v.94, n.24, p.12736-12737, 1997.
  45. QIU, X-B., SCHÖNTHAL, A.H., CADENAS, E. Anticancer quinones induce pRb-preventable G<sub>2</sub>/M cell cycle arrest and apoptosis. *Free Rad Biol Med*, New York, v.24, n.5, p.848-854, 1998.
  46. RAFF, M. Cell suicide for beginners. *Nature*, London, v.396, n.6707, p.119-122, 1998.
  47. RAUEN, U. *et al.* Cold-induced apoptosis in cultured hepatocytes and liver endothelial cells: mediation by reactive oxygen species. *Faseb J*, Bethesda, v.13, n.1, p.155-168, 1999.
  48. RICHTER, C. *et al.* Control of apoptosis by the cellular ATP level. *FEBS Lett*, Amsterdam, v.378, n.2, p.107-110, 1996.
  49. ROLLET-LABELLE, E. *et al.* Hydroxyl radical as a potential intracellular mediator of polymorphonuclear neutrophil apoptosis. *Free Rad Biol Med*, New York, v.24, n.4, p.563-572, 1998.
  50. ROSSÉ, T. *et al.* Bcl-2 prolongs cell survival after Bax-induced release of cytochrome c. *Nature*, London, v.391, n.6666, p.496-499, 1998.
  51. SAKAHIRA, H., ENARI, M., NAGATA, S. Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis. *Nature*, London, v.391, n.6662, p.96-99, 1998.
  52. SAMALI, A., GORMAN, A.M., COTTER, T.G. Apoptosis: the story so far. *Experientia*, Basel, v.52, n.9, p.933-941, 1996.
  53. SANDOVAL, M. *et al.* Peroxynitrite-induced apoptosis in T84 and RAW 264.7 cells: attenuation by L-ascorbic acid. *Free Rad Biol Med*, New York, v.22, n.3, p.489-495, 1997.
  54. SAVILL, J. Apoptosis: phagocytic docking without shocking. *Nature*, London, v.392, n.6675, p.442-443, 1998.
  55. SCHULTE-HERMANN, R. *et al.* Role of active cell death (apoptosis) in multi-stage carcinogenesis. *Toxicol Lett*, Amsterdam, v.82/83, n.1, p.143-148, 1995.
  56. STEINBERG, D. *et al.* Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New Engl J Med*, Boston, v.320, n.14, p.915-924, 1989.
  57. STELLER, H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science*, Washington DC, v.267, n.5203, p.1445-1449, 1995.
  58. THOMPSON, C.B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science*, Washington DC, v.267, n.5203, p.1456-1462, 1995.
  59. THOMPSON, E.B. Special topic: apoptosis. *Ann Rev Physiol*, Palo Alto, v.60, p.525-532, 1998.
  60. VASCONCELOS, A.C., MORO, L., SILVA, P.M. Apoptose ou morte celular programada e sua importância em patologia veterinária. *Rev Port Ciênc Veter*, Lisboa, v.95, p.182-193, 1996.
  61. VIDAL, B.C. *et al.* Apoptosis: identification by a critical electrolyte concentration method. *Apoptosis*, New York, v.1, n.3, p.218-221, 1996.
  62. VINCENT, J-D. *et al.* Étude expérimentale des mécanismes de la mort neuronale au cours de l'infection à VIH. *Bull Acad Natle Méd*, Paris, v.181, n.4, p.713-724, 1997.
  63. WU, Y-C., HORVITZ, H.R. *C. elegans* phagocytosis and cell-migration protein CED-5 is similar to human DOCK 180. *Nature*, London, v.392, n.6675, p.501-504, 1998.

64. WYLLIE, A.H. Apoptosis: an overview. *Br Med Bull*, London, v.53, n.4, p. 451-465, 1997.
65. YEN, C-L.E., MAR, M-H., ZEISEL, S.H. Choline deficiency-induced apoptosis in PC12 cells is associated with diminished membrane phosphatidylcholine and sphingomyelin, accumulation of ceramide and diacylglycerol, and activation of a caspase. *Faseb J*, Bethesda, v.13, n.2, p.135-142, 1999.
66. YU, S.P. *et al.* Mediation of neuronal apoptosis by enhancement of outward potassium current. *Science*, Washington DC, v.278, n.5335, p.114-117, 1997.
67. ZHANG, L. *et al.* Reduction of voltage-dependent  $Mg^{2+}$  blockade of NMDA current in mechanically injured neurons. *Science*, Washington DC, v.274, n.5294, p.1921-1923, 1996.
68. ZYCHLINSKY, A., SANSONETTI, P. Apoptosis in bacterial pathogenesis. *J Clin Invest*, Ann Arbor, v.100, n.3, p.493-495, 1997.

**Recebido para publicação em 7 de dezembro de 1999 e  
aceito em 30 de junho de 2000.**

## SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DA MAMA: QUANDO E COMO ORIENTAR?

### ROUTINE FOLLOW UP OF BREAST CANCER PATIENTS: WHEN AND HOW TO ORIENTATE

Sérgio Luiz FARIA<sup>1</sup>  
Luiz Henrique da Silva LEME<sup>2</sup>  
Júlio Cesar Narciso GOMES<sup>2</sup>

#### RESUMO

*A necessidade e a forma de seguimento de pacientes com câncer da mama é assunto controverso. Há enorme variação, entre profissionais, sobre quais exames solicitar e periodicidade das consultas. Alguns procedimentos, hoje feitos de rotina, não têm o suporte da evidência científica. Do ponto de vista de controle loco-regional, orientar a paciente para auto-exame das mamas e consultas a cada 4 a 6 meses com mamografia anual, formam um conjunto de orientações bastante consensual e eficiente. O aspecto menos definido refere-se à pesquisa, de rotina, de metástases hematogênicas em pacientes assintomáticas e tratadas com intenção curativa. Este assunto tem sido recentemente discutido com opiniões bem antagônicas. Aparentemente a solicitação de vários exames de laboratório e radiológicos, de rotina, possibilita fazer diagnóstico de falha a distância um pouco mais precocemente, mas não há evidências que isso mude a sobrevida global. Pelo enorme número de pacientes, a solicitação de exames de rotina tem um alto custo. Além disso, em geral, estes exames deixam as pessoas ansiosas. Pelo menos dois estudos prospectivos e randomizados europeus, comparando a sobrevida de pacientes assintomáticas seguidas com exames usuais de rotina, versus seguimento mais orientado por queixas, mostram igualdade de sobrevida. O mesmo cabe para os atuais marcadores inespecíficos. Para pacientes que não participam de estudos prospectivos, o que significa a maioria dos casos, seguimento com exame clínico e solicitação de exames basicamente quando os sintomas exigirem, é uma boa alternativa quando se considera custo/benefício.*

**Unitermos:** neoplasias mamárias, seguimentos.

#### ABSTRACT

*The necessity and the method of follow-up of breast cancer patients is a controversial issue. There are divergences among professionals about which exams should be asked and periodicity of consultations. Some routine procedures adopted nowadays do not have support of scientific evidence. From the point of view of regional control, to orientate the patient to do breast self-exam and consultations each 4 to 6 months with annual mammography is a consensual and efficient procedure. The less defined aspect*

---

<sup>(1)</sup> Disciplina Oncologia, Curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, PUC-Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n, Campus II, 13050-900, Campinas, SP, Brasil; Hospital Municipal Dr. Mário Gatti. Correspondência para/Correspondence to: S.L.FARIA. E-mail: slf@puc-campinas.br

<sup>(2)</sup> Curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, PUC Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n, Campus II, 13050-900, Campinas, SP, Brasil.

*refers to routine research of hematogenous metastases in patients with no symptoms. This subject has been discussed with antagonistic opinions. The request of several routine laboratorial and radiological exams produces a high cost, stresses out the patients, and there is no evidence of survival improvement. At least two prospective European studies comparing survival of patients with no symptoms who underwent routine exams versus follow-up oriented by complaints showed equal survival. For patients who do not participate in prospective studies, which represent the majority of the cases, follow-up with clinical examination and request of exams when symptoms demand is a good alternative when considering cost/benefit.*

**Keywords:** neoplasms, follow up studies.

## INTRODUÇÃO

Um aspecto prático importante, mas cujas orientações têm sido vagas, é sobre como seguir pacientes com câncer da mama após tratamento curativo do tumor primário. Qualquer câncer pode recidivar, local-regionalmente ou a distância, meses ou anos após o tratamento primário. Isto ocorre quando células tumorais malignas são deixadas viáveis ao redor do tumor primário, ou levadas pelos vasos linfáticos, ou pelo sangue para outros sítios. Em geral, um nódulo tumoral precisa ter cerca de 1 cm de diâmetro para ser detectado clinicamente ou pela maioria dos exames radiológicos disponíveis. Tal tumor, de 1 cm de diâmetro, contém cerca de um bilhão de células. Teoricamente, se uma única célula viável começar a crescer, serão necessárias cerca de 40 duplicações para que esta célula vire um tumor clinicamente detectável, com cerca de 1 cm de diâmetro. Se cada duplicação celular demorar alguns dias é fácil compreender porque metástases a distância ou recidivas locais podem aparecer meses ou anos após o tratamento primário<sup>5</sup>.

O câncer da mama tem pelo menos duas características que são importantes em relação ao assunto seguimento: 1) é o câncer mais comum na mulher, inclusive no Brasil<sup>6</sup>, e isto pode ter como consequência congestionamentos em consultas médicas e altos custos com exames pós-terapia; 2) o câncer da mama com metástase hematogênica não tem cura, mas o diagnóstico precoce pode ser curável<sup>22</sup>. A forma de seguimento (quais exames pedir e de quanto em quanto tempo) varia de maneira diametralmente oposta entre médicos<sup>34,38</sup>. Existe padronização nos casos que participam de estudos prospectivos e randomizados, que são a minoria mesmo em países desenvolvidos, mas quase nenhuma nos casos que são tratados fora destes estudos. Sendo esta a regra para a maior parte dos casos de câncer da mama no Brasil. Associações médicas importantes como a *American Society of Clinical Oncologists* (ASCO) atualmente recomendam que o seguimento seja limitado a exame físico e mamografia anual<sup>4</sup>. A frequência de seguimento e exames apropriados para estes casos permanecem controversos<sup>4,16</sup>.

Considerando estes fatos, é objetivo deste texto discutir como e quando pode ser feito o seguimento de pacientes com câncer da mama após tratamento curativo, baseado na pouca informação disponível na literatura.

## Objetivos do seguimento

Entre inúmeros importantes objetivos no seguimento de pacientes com câncer da mama estadiadas como I, II e III, após terapia curativa primária, os mais importantes têm sido realizar um diagnóstico precoce: 1) de uma recidiva local ou um novo tumor na mama e, 2) de uma disseminação metastática a distância.

1. Recidiva local ou novo tumor primário: Pacientes que já tiveram um câncer da mama têm risco maior que a população geral de ter um segundo câncer e deveriam seguir a recomendação usual de fazer uma mamografia anual<sup>16</sup>. Se estas mamografias forem bem feitas e avaliadas por especialistas treinados, diagnósticos precoces serão feitos com maior frequência<sup>22</sup>. Mamografias e outros exames com intervalo menor que um ano não têm se mostrado úteis<sup>24</sup>. Nos casos de câncer da mama tratados de forma conservadora, estudos mostram que 10% a 20% das pacientes terão recidiva local na mama em 10 anos após cirurgia e radioterapia local<sup>1,3,26,37</sup>. Pacientes com este tipo de recidiva local, após o tratamento conservador, podem ter longa sobrevida após terapia apropriada, por exemplo, a mastectomia<sup>2,19</sup>. Nove a 25% destes casos terão metástases a distância ou doença local extensa na época da recidiva, com pequena chance de cura<sup>3,19</sup>. A orientação de órgãos como a *American Society of Clinical Oncology*<sup>4</sup> (ASCO) ou *National Comprehensive Cancer Network*<sup>28</sup> (NCCN) é que se faça uma mamografia anual, mas o aspecto mais importante ainda é o exame clínico a cada 4 a 6 meses e o auto exame mensal feito pela própria paciente após orientação apropriada<sup>4,28</sup>.

As recidivas locais após mastectomias radicais, com ou sem radioterapia pós-cirurgia, são mais raras (da ordem de 3% a 5%) e o seu prognóstico não é tão bom quanto o das recidivas locais após tratamento conservador, cuja taxa varia de 8% a 15%<sup>1,20,35</sup>.

2. Disseminação metastática assintomática: Com o objetivo de identificar precocemente uma eventual falha tumoral à distância nos sítios mais comuns, vários exames têm sido solicitados de rotina, mesmo sem nenhuma queixa da paciente. Não há padronização sobre esta orientação e hoje é tópico de controvérsia. Seguimentos cheios de exames radiológicos e laboratoriais demoram, custam caro, podem provocar ansiedade desnecessária e não está provado seu valor na sobrevida final. Há evidências, de estudos randomizados, que seguimentos periódicos com cintilografia do esqueleto, raios X de tórax, ultra-som hepático e testes sanguíneos não melhoram a sobrevida nem a qualidade de vida quando comparado com seguimentos que só fazem exame físico<sup>16,33</sup>.

É preciso considerar que nem todo exame é feito com a mesma qualidade no Brasil<sup>10</sup>, muitos exames têm uma especificidade baixa<sup>13,30</sup> e, na última década, tem sido cada vez mais questionada a relação custo-benefício desta política<sup>8,30</sup>. Emocionalmente, toda vez que pacientes fazem exames de seguimento, a grande maioria passa uma considerável dose de ansiedade e nervosismo<sup>17</sup>.

Estes aspectos levantaram a proposta de rever os méritos dos métodos de avaliação mais comuns no seguimento de pacientes com câncer da mama após tratamento curativo e que estejam assintomáticas.

## História e exame físico

Apesar da tecnologia disponível para detectar doença recorrente, a história e exame físico ainda continuam ser os mais importantes, simples, baratos e eficientes métodos de detecção, confirma seus valores na faixa entre 65% e 85% dos casos<sup>21,33</sup>. Para tanto é importante que a paciente seja seguida por um médico que saiba ser capaz de suspeitar e identificar recorrência precoce. Vários casos de câncer da mama recidivados, por falta de orientação, passaram por neurologistas, ortopedistas, reumatologistas e outros profissionais que não conseguiram, num primeiro momento, fazer o diagnóstico de metástase, e que seria diagnosticado facilmente por um médico com conhecimento da história natural da doença. Sintomas e sinais devem justificar a solicitação de exames específicos. A extensa avaliação radiológica e de laboratório, feita de rotina em pacientes assintomáticos, consegue detectar doença metastática em um número muito pequeno de pacientes.

## Raios X de tórax

Cerca de 25% dos casos de câncer da mama tem como primeira apresentação de metástase um sítio torácico. Os raios X de tórax de rotina, apesar de eficiente nesta detecção, não tem mostrado qualquer impacto favorável ou melhorado a sobrevida total<sup>8</sup>.

Na Tabela 1 mostra um resumo de um estudo prospectivo feito na Itália com mais de 1 200 pacientes com câncer da mama. Metade fez exames clínicos laboratoriais e radiológicos de rotina, mesmo assintomáticas; a outra metade foi seguida apenas clinicamente e exames foram feitos somente quando necessário. Apesar do diagnóstico precoce maior obtido no grupo que fez exames periódicos, a sobrevida foi exatamente a mesma, confirmando dados que estudos retrospectivos já vinham apontando<sup>33</sup>.

**Tabela 1.** Impacto do seguimento clínico radiológico periódico, para detecção precoce de metástase de câncer de mama em pacientes assintomáticas, comparadas com pacientes cujos exames foram solicitados quando houve queixa<sup>33</sup>.

Recidivas detectadas	Grupo submetido a exames (n=622)	Grupo controle (n=621)
Ossos	84,0	53,0
Pulmão e pleura	28,0	18,0
Outros sítios	52,0	54,0
Sobrevida em 5 anos (%)	80,9	80,2

## Cintilografias do esqueleto

A cintilografia do esqueleto é considerada um exame útil mas com alto índice de falso positivo, podendo chegar a 22%. Problemas como osteoporose, artrites, traumas ou agressões actínicas podem alterar o exame. Não deveria ser solicitado de rotina, mas apenas quando houvesse sintomas ou anormalidades laboratoriais. O índice de positividade em pacientes com câncer da mama assintomáticos é da ordem de 1%<sup>14,27,32,33</sup>.

## Ultra-som do abdome para metástase hepática

O índice de detecção de metástase hepática em pacientes com exames de função normal e assintomático é baixíssimo (<5%). Não tem sido mostrado nenhum ganho em sobrevida na detecção precoce de metástase abdominal em câncer da mama. Por isto não se recomendam exames abdominais periódicos no seguimento destas pacientes quando assintomáticas<sup>14,23,33</sup>.

## Exames de laboratório

Segundo Galindo & Buzdar (1994)<sup>14</sup> do grupo de mama do MD Anderson Hospital no Texas.

*“Nenhum verdadeiro exame bioquímico tem ganho aceitação como indicador de recorrências em câncer da mama, embora esses testes sejam comumente solicitados”.*

Hemograma e plaquetas não oferecem na prática qualquer informação em relação à situação do câncer, depois de terminado todos os tratamentos adjuvantes. Seria excepcional diagnosticar algum envolvimento de medula óssea por estes exames<sup>25</sup>.

Marcadores tumorais são a forma ideal de monitorar câncer e vários têm sido estudados para câncer da mama<sup>9,13,31</sup>. Um marcador largamente usado e considerado o mais sensível para câncer da mama é o CA 15-3, mas o seu papel é controverso. A começar pelo valor considerado de corte *cut off* de 30 ou 40 U/mL, que varia entre estudos<sup>15,36</sup>. O seu valor pode estar aumentado em doenças benignas do fígado, mama, tubo digestivo e nem sempre está aumentado em câncer da mama<sup>29</sup>. A especificidade é alta (95%) mas a sensibilidade é baixa (30%), fazendo com que o CA 15-3, segundo diferentes autores, “*não seja considerado útil em distinguir pacientes com câncer da mama*”<sup>13,15</sup>, ou “*de valor limitado no diagnóstico de câncer da mama*”<sup>34</sup>, ou “*não é um fator prognóstico independente na determinação de sobrevida*”<sup>33</sup>.

O CEA (antígeno cárcino embrionário) é menos sensível que o CA 15-3 e tem sido publicado que marca de 10% a 50% dos casos de câncer da mama, em geral tumores mais avançados. Muitas condições benignas podem elevar o CEA além de outros tumores malignos<sup>9,12</sup>.

## DISCUSSÃO

O câncer da mama é doença muito comum no mundo todo e é o câncer mais incidente no Brasil<sup>2</sup>. Isto quer dizer que todos os números ligados a câncer da mama são grandes: consultas, exames, procedimentos, etc.

Poucos centros fazem estudos prospectivos e randomizados pois são caros, complexos, exigem enorme número de pacientes tratadas de forma igual e longo seguimento para que conclusões convincentes possam ser tiradas. Assim, fora do contexto destes estudos, o seguimento de pacientes com câncer da mama e assintomáticas, tem como objetivos avaliar resultados e complicações, além do diagnóstico precoce de falha ou um tumor da mama oposta. Para estes últimos objetivos os procedimentos mais importantes são a história e o

exame físico que podem ser feitos a cada 4 meses nos primeiros 2 anos, cada 6 meses nos próximos 3 anos e depois anualmente, segundo a orientação de importantes grupos representativos<sup>4,28</sup>. Câncer é doença crônica e as mudanças são, em geral, lentas e não há vantagem em fazer os exames em intervalos menores.

A solicitação de exames laboratoriais e radiológicos de rotina (fora a mamografia anual), em pacientes assintomáticos, tem sido questionada em todo mundo pois, além do custo, costumam provocar uma ansiedade desnecessária nas pacientes e não está provado seu valor na sobrevida final. No último curso de atualização da Escola Européia de Oncologia realizado no Brasil, em junho de 1996, foi claramente sugerido que o seguimento das pacientes fora de estudos clínicos fosse feito com exames solicitados apenas quando houvesse justificativa<sup>7,18</sup>.

Considerando que das 80 escolas de Medicina do Brasil, apenas 10% têm um Serviço de Radioterapia dentro do Hospital-Escola, e que em muitos hospitais onde se operam câncer da mama não são feitas quimio e radioterapia, a situação típica no Brasil (e não exceção) é que pacientes sejam tratadas em diferentes lugares e não em uma única instituição. Isto faz com que sejam seguidas nos diferentes serviços onde foram tratadas, cada um com sua característica. Há um estudo randomizado, realizado na Inglaterra, comparando o seguimento feito pelo médico generalista *versus* seguimento feito pelo médico oncologista, tomando-se como pontos de avaliação o tempo de diagnóstico da falha, ansiedade e deterioração da qualidade de vida. Tal estudo mostrou que não houve diferenças entre os seguimentos feitos entre os dois grupos<sup>13</sup>. Há outro estudo, também inglês, onde as pacientes com câncer de mama foram orientadas sobre a possível evolução da doença; depois foram sorteadas entre fazer um seguimento periódico cheio de exames ou só quando sentirem sintomas. Em ambos os grupos as pacientes expressaram a preferência em fazer o seguimento reduzido<sup>25</sup>.

Em resumo, a orientação de seguimento de pacientes com câncer da mama estágio I, II e III que fizeram tratamento completo e são assintomáticas, até o momento, tem sido de exame físico (cada 4 meses nos primeiros 2 anos; cada 6 meses nos 3 anos seguintes e depois anual) e mamografia anual.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABERIZK, W.J. *et al.* The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer*, New York, v.58, p.1214-1218, 1986.

2. ABNER, A.L. *et al.* Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, Baltimore, v.11, n.1, p.44-48, 1993.
3. ABRAMS, J.S., PHILLIPS, P.H., FRIEDMAN, M.A. Meeting highlights: a reappraisal of research results for the local treatment of early stage breast cancer. *J Nat Cancer Inst*, Bethesda, v.87, n.24, p.1837-1845, 1995.
4. ASCO Special Article. Recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol*, Baltimore, v.15, p.2149-2156, 1997.
5. BAKEMEIER, R.F. Principles of medical oncology and cancer chemotherapy. In: RUBIN, P. *Clinical oncology for medical students and physicians*. Rochester NY : ACS, 1978. p.43.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. *O problema do câncer no Brasil*. 4.ed. Rio de Janeiro : INCa, 1997.
7. CIATTO, S. *Aula sobre seguimento das pacientes com câncer da mama (European School of Oncology)*. Curso de atualização. Florianópolis, Junho, 1996.
8. CIATTO, S. *et al.* Chest X ray survey in the follow up of breast cancer patients. *Br J Cancer*, London, v.60, p.102-5, 1989.
9. COLOMER, R. *et al.* Circulating CA 15-3 serum levels in the post surgical follow up of breast cancer patients and in non malignant diseases. *Breast Cancer Res Treat*, Hague, v.13, n.2, p.123-133, 1989.
10. DUARTE, D.L. Rastreamento de câncer no Brasil. *Radiol Bras*, São Paulo, v.29, p.5-6, 1996. (Editorial).
11. ESKELINEN, M. *et al.* Serum tumor markers CEA, AFP, CA 15-3, TPS in diagnosis of breast cancer. *Anticancer Res*, New York, v.17-2B, p.1231-1234, 1997.
12. ESTEBAN, J.M. *et al.* Prognostic relevance of CEA and estrogen receptor status in breast cancer patients. *Cancer*, New York, v.74, p.1575-1583, 1994.
13. GADELHA, M.I.P. Validade dos marcadores tumorais. *Rev Bras Cancerol*, Rio de Janeiro, v.44, n.3, p.211-224, 1998.
14. GALINDO, E.G., BUZDAR, A.U. Avaliação de pacientes em seguimento após tratamento. In: FARIA, S.L., LEME, L.H.S., OLIVEIRA FILHO, J.A. *Câncer da mama, diagnóstico de tratamento*. Rio de Janeiro : Medsi, 1994. p.197.
15. GIAI, M. *et al.* TPS and CA 15-3 serum values as a guide for treating and monitoring breast cancer patients. *Anticancer Res*, New York, v.16, n.2, p.875-881, 1996.
16. GIVIO Investigators: impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA*, Chicago, v.271, p.1587-1592, 1994.
17. GRUNFELD, E., MANT, D. *et al.* Routine follow up of breast cancer in primary care: a randomised trial. *Br Med J*, London, v.313, p.665-669, 1996.
18. GULLIFORD, J. *et al.* Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study. *Br Med J*, London, v.314, p.174-177, 1997.
19. HAFFTY, B.G. *et al.* Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, New York, v.21, n.2, p.293-298, 1991.
20. HALVERSON, K.J. *et al.* Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, New York, v.19, n.4, p.851-858, 1990.
21. HANNISDAL, E., GUNDERSEN, S., KVALOY, S. *et al.* Follow up of breast cancer patients stage I - II: a baseline strategy. *Eur J Cancer*, London, v.29A, p.992-997, 1993.
22. HARRIS, J.R., MORROW, M., NORTON, L. Malignant tumors of the breast. In: DEVITA, V.T., HELLMANN, S., ROSEMBERG, S.A. *Cancer, principles and practice of oncology*. 5.ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997. p.1557.
23. HOLLI, K., HAKAMA, M. Effectiveness of routine and spontaneous follow up visits for breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*, London, v.25, p.251-254, 1989.
24. KENNEDY, M., ABELOFF, M. Management of locally recurrent breast cancer. *Cancer*, New York, v.71, p.2395-2401, 1993.
25. LEE, Y.T.N. Biochemical and hematological tests in patients with breast carcinoma. Correlations with extent of disease, sites of release prognosis. *J Surg Oncol*, New York, v.29, p.242-248, 1985.
26. LICHTER, A.S. *et al.* Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol*, Baltimore, v.10, p.976-983, 1992.

27. LOPRINZI C. It is now the age to define the appropriate follow up of primary breast cancer patients. *J Clin Oncol*, Baltimore, v.12, p.881-887, 1994.
28. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK Guidelines for Treatment of Breast Cancer. NCCN Oncology Practice. *Oncol*, New York, v.11, p.199-222, 1997.
29. O'HANLON, D.M. *et al.* A prospective evaluation of CA 15-3 in stage I carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg*, New York, v.180, p.210-212, 1995.
30. OJEDA, M.B. *et al.* Follow up of breast cancer stages I and II. An analysis of some common methods. *Eur J Cancer Clin Oncol*, London, v.23, p.419-423, 1987.
31. PANDYA, K.J. *et al.* A retrospective study of earliest indicators of recurrence in patients on Eastern Cooperative Oncology Group Advant Chemotherapy Trials for Breast Cancer. *Cancer*, New York, v55, p.202-205, 1985.
32. PEDRAZZINI, A. *et al.* First repeated bone scan in the observation of patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol*, New York, v.4, p.389-394, 1986.
33. ROSSELLI DEL TURCO, M. *et al.* Intensive diagnostic follow up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. *JAMA*, Chicago, v.276, p.1593-1600, 1994.
34. SCHAPIRA, D.V., URBAN, N. A minimalist policy for breast cancer surveillance. *JAMA*, Chicago, v.265, p.380-382, 1991.
35. SCHWAIBOLD, F. *et al.* The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, New York, v.21, n.2, p.299-310, 1991.
36. TAMPELLINI, M. *et al.* Relationship between CA 15-3 levels and disease extent in predicting overall survival of breast cancer patients with newly diagnosed metastatic disease. *Br J Cancer*, London, v.75, n.5, p.698-702, 1997.
37. VERONESI, U. *et al.* Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast: long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer*, London, v.31A, n.10, p.1574-1579, 1995.
38. WERTHEIMER, M.D. Against minimalism in breast cancer follow-up. *JAMA*, Chicago, v.265, p.396-397, 1991.

Recebido para publicação em 11 de fevereiro e aceito em 3 de julho de 2000.

## UM VERDADEIRO E INQUESTIONÁVEL ATESTADO DA VERDADE

### *A TRUE AND UNQUESTIONABLE PROOF OF TRUTH*

Sílvio dos Santos CARVALHAL<sup>1</sup>

Temos afirmado que uma das falhas graves na formação dos médicos é a deficiência do conhecimento da anatomia patológica, naturalmente com exceção dos anatomopatologistas. Os demais revelam, pela insegurança no diagnóstico clínico, esta grande falha, que é sobremaneira difundida entre os profissionais da Medicina. Esta afirmação está baseada numa observação longa e persistente, através de décadas. É que, sobretudo, as omissões somente se destacam quando são procuradas com argumentos e métodos adequados para torná-las evidentes.

Erros permanentemente tolerados acabam aceitos sem causar perplexidade e esse é um deles, dos mais notórios. Admite-se como usual, sem causar discrepâncias que a Anatomia Patológica das doenças é terreno específico dos patologistas. Contudo, é certo que as lesões, macro, micro e da ultra estrutura são a parte, freqüentemente, mais expressiva das doenças, que acometem pacientes cuidados por médicos clínicos, cirurgiões, *etc.* e nunca por anatomopatologistas. Para conhecer os pacientes por inteiro, certamente não se pode dispensar os médicos de dominar também o conhecimento das lesões que apresentam. Enfim, não se pode dispensar o médico que é responsável pelo paciente, de que domine também o conhecimento das doenças que são, de regra a parte que tem a maior importância na definição diagnóstica do caso. Sem isto, não é possível conhecer e dominar os problemas do paciente. Entretanto, é sempre possível fazer algo pelo doente, ainda que não se tenha o domínio completo dos problemas, mas não se pode aceitar que não é necessário conhecer tudo sobre ele. O melhor é saber também da sua doença, aliás ela é quase sempre a parcela mais importante e representativa dos problemas. Com freqüência, entretanto quando o tema vem à discussão, é usual

aceitá-lo como pertencente ao anátomo-patologista. A opinião deste último é, entretanto complementar do diagnóstico, por vezes também do prognóstico que são incorporados à responsabilidade do médico do paciente. Perante o paciente, o seu médico deve ou não endossar as opiniões que podem convergir de outros campos da investigação, venham de onde vieram. E então, como endossar ou não, sem entender o que elas realmente significam? O médico sempre precisa anuir ou recusar aquilo que lhe parece aceitável ou recusável. Para isso é preciso ter competência para julgar e se responsabilizar ou não diante do diagnóstico. Na verdade não há como ser dispensado do conhecimento para poder aceitar ou recusar hipóteses.

Neste ponto é que entra a questão de se aceitar, tolerar e até de se estabelecer o que não deveria ser tolerado ou admitido.

É o caso da evidência de que aceita, que o médico não domina o conhecimento das bases anatomopatológicas para avaliar melhor e mais completamente o diagnóstico dos seus pacientes. O exemplo mais flagrante e freqüente ocorre sempre nas chamadas “Conferências Clínico-Patológicas” ou simplesmente “Reuniões Anátomo-Clínicas”, de alto nível pedagógico pelo diagnóstico assegurado. Vejamos como são e que elas representam neste contexto.

Estas reuniões, em geral, consistem da representação de um caso com estudo clínico e anatomopatológico, quase sempre com diagnósticos clínicos aferidos pelo estudo, através da necrópsia.

A observação clínica é apresentada com todos os exames complementares. Um discuidor comenta o caso e emite a sua opinião sobre os diagnósticos prováveis de uma forma mais completa. Quase sempre,

---

<sup>(1)</sup> Curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, PUC-Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n, Campus II, 13059-900, Campinas, SP, Brasil.

ao final, o caso é posto em discussão e quem quiser emite a sua opinião. Depois dos debates sobre o diagnóstico, o patologista mostra o resultado da necrópsia com estudo macro e microscópico, descrevendo os achados ilustrados com fotografias, apresentando todos os diagnósticos anatomopatológicos que confirmam ou não os diagnósticos clínicos. Em geral, não há discussão sobre os diagnósticos pelo plenário que quase sempre é constituído de clínicos, cirurgiões e especialistas de várias áreas específicas. Em geral, é o patologista que faz um resumo dos diagnósticos anatômicos e seu confronto com os diagnósticos clínicos e o coordenador dá por encerrada a reunião!

Não há debates sobre os diagnósticos anatomopatológicos, embora, muitas vezes, não haja concordância entre os achados do patologista e a opinião dos clínicos que debateram o caso. Percebe-se que o patologista, que faz a aferição dos achados da necrópsia, é quem dá a última palavra sobre o caso! É como alguém absoluto expondo e confrontando os achados clínicos com o *gold pattern* dos diagnósticos anatomopatológicos.

Quase, ou mesmo ninguém, está apto para discutir os achados anatomopatológicos. Às vezes, sobram algumas pendências, mas os clínicos manifestam invariavelmente a sua incompetência para argumentar e discutir esses diagnósticos.

Observando também os resultados dessas reuniões tradicionais, mesmo aqueles que não aceitam os diagnósticos anatomopatológicos, na verdade têm que “engolir” o que foi definido pelo patologista. É surpreendente que todos acham “normal” que assim seja e não questiona a incapacidade dos médicos para discutir as doenças que foram encontradas nos cadáveres, pela necrópsia!

Ninguém se toca, entre os clínicos que não são capazes de discutir as doenças achadas. Todas acabam aceitando a opinião do patologista por incompetência de conhecimento e experiência para discutir os critérios utilizados para estabelecer os diagnósticos, sobretudo histopatológicos. Isto não causa estranheza. É como se fosse “normal” e jamais desqualificante para a formação médica!!

Há muitos anos estamos realizando estas reuniões somente que, após a conclusão das discussões clínicas, fazemos desfilar todos os achados da necrópsia sem descrever os diapositivos, como seria necessário. O pressuposto é que todos os presentes, que emitiram as suas opiniões clínicas, deveriam estar aptos para reconhecer os achados da necrópsia e, sim que soubessem aferir com eles, as hipóteses clínicas enunciadas.

Quando assim fazemos para criar o impacto, e sem avisar a platéia, é interessante observar as fisionomias de perplexidade que o tradicional criou com a expectativa de que o patologista mostre os achados e diga quem acertou e quem errou nos diagnósticos clínicos antes enunciados! A minha perplexidade é que, é mesmo muito estranho que o médico seja capaz de elaborar diagnósticos clínicos, inferidos pela análise da multiplicidade e de um emaranhado de sintomas, sinais clínicos e, às vezes, de uma tremenda complexidade de achados de exames complementares e não capaz de aferir, com a doença, diante dos olhos, o valor diagnóstico destas manifestações clínicas! Está é mesmo uma aberração que precisa ser corrigida e logo.

**Recebido para publicação e aceito em 9 de junho de 2000.**

## NOTÍCIA

### **8º CONGRESSO MUNDIAL DE ESÔFAGO – SÃO PAULO – BRASIL**

É com satisfação que convido os colegas interessados em afecções do esôfago, a participar do 8º Congresso Mundial da *International Society for Diseases of the Esophagus* (ISDE), o mais significativo evento na área de doenças do esôfago, que será realizado em São Paulo de 5 a 8 de setembro de 2001, no Centro de Convenções Rebouças.

No dia 5 de Setembro - primeiro dia do Congresso, realizaremos sessões dedicadas ao ESÔFAGO NOS TRÓPICOS, como “Esofagopatia Chagásica” e “Varizes do Esôfago” em decorrência da hipertensão portal por esquistossomose.

Pretendemos organizar um Congresso em ambiente bastante fraternal e cientificamente proveitoso.

O Congresso reunirá especialistas oriundos das mais diversas partes do mundo.

O programa científico constará de trabalhos científicos, pôsteres, vídeos, sessões expositivas e mesas redondas e contará com a participação de renomadas autoridades em esofagologia, que participarão em diversos setores como endoscopia, cirurgia, clínica, patologia, fisiologia, métodos diagnósticos em imagem, quimio e radioterapia, enfocando os recentes avanços da especialidade.

Aos jovens médicos especialistas e pesquisadores será dada total oportunidade de relatarem seus trabalhos.

Linguagem: As sessões principais, conduzidas no Grande Auditório, como conferências, simpósios, terão tradução simultânea do Inglês para Português.

Informações: [www.esophagus2001.com.br](http://www.esophagus2001.com.br)

## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

A *Revista de Ciências Médicas* publica artigos originais relacionados com as diversas áreas da saúde, buscando incentivar a produção de trabalhos interdisciplinares, nas seguintes categorias: **Revisão:** destinada a englobar os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema, mediante a análise e interpretação de bibliografia pertinente. **Atualização:** destinada a relatar informações publicadas sobre tema de interesse para determinada especialidade. **Notas Prévias:** notas relatando resultados prévios ou preliminares de pesquisas em andamento. **Opinião:** opinião qualificada sobre tópico específico em medicina e ciências correlatas. **Resumos:** resumo de dissertações de Mestrado, teses de Doutorado ou Livre Docência, apresentadas em instituições brasileiras e/ou estrangeiras; de livros ou trabalhos científicos. **Resenha: (apenas sob convite)** resumo crítico de livros e de artigos publicados em outras revistas científicas. Compreende também: **relatos de casos**, discussões sobre temas inseridos em eventos científicos promovidos pela Faculdade de Ciências Médicas e Hospital e Maternidade Celso Piirro/PUC-Campinas e pelo Centro Acadêmico/Diretório Acadêmico dos Cursos da área de saúde. Os conceitos emitidos nos artigos e comunicação são de total responsabilidade dos autores. Não serão aceitos ensaios terapêuticos.

**Submissão dos trabalhos.** Os trabalhos submetidos à apreciação devem ser acompanhados de carta do autor responsável autorizando a publicação. Uma vez aceitos não poderão ser reproduzidos total nem parcialmente, sem autorização do Editor. A reprodução dos trabalhos de outros periódicos deverá ser acompanhada da menção da fonte, dependente ainda da autorização do Editor. Os artigos submetidos serão avaliados por pelos menos dois revisores, em procedimento sigiloso quanto a identidade tanto do(s) autor(es) quanto dos revisores. Caso haja utilização de **figuras** ou **tabelas** publicadas em outras fontes, deve-se anexar documento que ateste a permissão para seu uso. Resultados de pesquisas relacionados a serem humanos devem ser acompanhados de cópia do parecer do Comitê de Ética da Instituição de origem, ou outro credenciado junto ao Conselho Nacional de Saúde.

**Apresentação do manuscrito.** Enviar os manuscritos para o Núcleo de Editoração da Revista de Ciências Médicas em três cópias, preparados em espaço duplo, com fonte tamanho 12 e limite máximo de 25 páginas para Artigos **Originais** ou de **Revisão**, 10 páginas para **Atualização** e **Relatos de Casos**, 5 páginas para **Notas Prévias**, **Opinião** e **Resenhas**. Para esclarecimento de eventuais dúvidas quanto a forma, sugere-se consulta a este fascículo. Aceitam-se contribuições em português, espanhol ou inglês. Após aprovação final encaminhar em disquete 3,5", empregando editor de texto MS Word versão 6.0 ou superior.

**Página de título.** A primeira lauda do original deverá conter: **a)** título do artigo (em português e em inglês); **b)** nome completo de todos os autores; **c)** indicação da Instituição em que cada autor está afiliado, acompanhada do respectivo endereço; **d)** nome do Departamento e da Instituição no qual foi realizado; **e)** indicação do autor responsável para troca de correspondência; **f)** se foi subvencionado, indicar nome da agência de fomento que concedeu o auxílio e respectivo número do processo; **g)** se foi extraído de dissertação ou tese, indicar título, ano e instituição onde foi apresentada; **h)** se foi apresentado em reunião científica, indicar nome do evento, local e data de realização.

**Resumo.** Todos os artigos submetidos em português ou espanhol deverão ter resumo no idioma original e em inglês, com um mínimo de 100 palavras e no máximo de 200 palavras. Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de resumo em português, além do abstract em inglês.

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

*The Revista de Ciências Médicas* publishes articles related to the several fields of health, with the purpose of stimulating the production of interdisciplinary works, in the following categories: **Review:** article including the available knowledge about a particular subject, through the analysis and interpretation of the relevant bibliography. **Actualities:** article reporting information published about a subject of interest to a particular specialty. **Previous Notes:** notes reporting previous or preliminary results of researches in progress. **Opinion:** qualified opinion on a specific topic in medicine and correlated sciences. **Abstracts:** abstract of Mastership dissertations, Doctorate or Free Teaching thesis, presented in Brazilian and/or foreign institutions; abstract of books or scientific researches. **Book Reviews: (by invitation only)** critical abstract of books and of articles published in other scientific periodicals. It also includes **Case Reports:** discussions about subjects introduced in scientific events promoted by the "Faculdade de Ciências Médicas" and "Hospital e Maternidade Celso Piirro" "PUC-Campinas" and by the Academic Center/Academic Directory of the Courses of the field of health. The concepts emitted in the articles and communication are of total responsibility of the authors. Therapeutic essays will not be accepted.

**Submission of manuscripts.** Manuscripts submitted to appreciation must be accompanied by a letter from the author authorizing the publication. Once accepted the manuscripts cannot be partially or totally reproduced without authorization of the Board of Editors. Reproduction of articles from other periodicals depends on the authorization of the Editor and must be accompanied by the citation of the source. The articles submitted to the Revista will be evaluated by at least two referees, and the identity of both the author(s) and the referees will be kept in secret. Enclosed should be a document of permission to reproduce published figures or tables. Results of researches related to human beings will be a priority for publication when accompanied by judgement of the Committee of Ethics from the Institution of origin.

**Manuscript presentation.** Manuscripts should be sent to Revista de Ciências Médicas/Núcleo de Editoração in three copies typed in double space, font size 12, and with a maximum of 25 pages for **Original or Review Articles**, 10 pages for **Actualities and Case Reports**, 5 pages for **Previous Notes, Opinion and Book Reviews**. Consultation of this issue is suggested for further information about presentation. Manuscripts in Portuguese, Spanish or English are accepted. After final approval a 3.5" diskette in MS Word 6.0 version or higher should be sent.

**Title page.** The first page of the original paper should contain: **a)** the title of the article (in Portuguese and in English); **b)** the complete name of each author; **c)** the institutional affiliation of each author and the respective address; **d)** the name of the Department and the Institution where the work was carried out; **e)** the author to whom mail should be sent; **f)** if subsidized, the name of the supporting agency that granted the aid and the respective process number; **g)** if extracted from a dissertation or thesis, the title, year and institution where it was presented; **h)** if presented in a scientific meeting, the name, place and date of the event.

**Abstract.** All papers submitted in Portuguese or Spanish must be accompanied by an abstract with a minimum of 100 words and a maximum of 200 words in both the original language and in English. Articles submitted in English must be accompanied by an abstract in Portuguese besides the abstract in English.

**Uniterms.** Deverão acompanhar o resumo, um mínimo de três e o máximo de 5 palavras-chave descritoras do conteúdo do trabalho, utilizando os descritores em Ciência da Saúde - DeCS - da Bireme.

**Estrutura do texto.** Com exceção dos manuscritos apresentados como Nota Prévia, Opinião ou Resenha, os trabalhos deverão seguir a estrutura formal para trabalhos científicos: **Introdução:** deve conter revisão da literatura atualizada e pertinente ao tema, adequada à apresentação do problema e que destaque sua relevância, não deve ser extensa, a não ser em manuscritos submetidos como Artigo de Revisão.

**Metodologia:** deve conter descrição clara e sucinta, acompanhada da correspondente citação bibliográfica, dos seguintes itens:

- procedimentos adotados;
- universo e amostra;
- instrumentos de medida e, se aplicável, método de validação,
- tratamento estatístico.

**Resultados:** sempre que possível, os resultados devem ser apresentados em tabelas ou figuras, elaboradas de forma a serem auto-explicativas, e com análise estatística. Evitar repetir dados no texto. Tabelas, quadros e figuras devem ser limitadas a 5 no conjunto e numerados consecutiva e independentemente, com algarismos arábicos de acordo com a ordem de menção dos dados, e devem vir em folhas individuais e separadas, com indicação de sua localização no texto (NBR 12256/1992). O autor responsabiliza-se pela qualidade de desenhos, ilustrações e gráficos, que devem permitir redução sem perda de definição, para os tamanhos de uma ou duas colunas (8 e 17cm, respectivamente). Sugere-se nanquim ou impressão de alta qualidade. **Discussão:** deve explorar adequada e objetivamente os resultados, discutidos à luz de outras observações já registradas na literatura. **Conclusão:** apresentar as conclusões relevantes, considerando os objetivos do trabalho, e indicar formas de continuidade do estudo. Se incluídas na seção *Discussão*, não devem ser repetidas.

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

**Referências Bibliográficas:** serão baseadas na NBR-6023 da ABNT/1989, ordenadas alfabeticamente pelo sobrenome do autor e numeradas em ordem crescente. A ordem de citação no texto obedecerá esta numeração. As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados deverão estar de acordo com o *Index Medicus*. Nas referências bibliográficas com mais de três autores, citar o primeiro autor seguido de *et al.* **A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores.**

#### Livros

ECO, V. *Como se faz uma tese*. 2.ed. São Paulo : Perspectiva, 1985. 184p.

#### Capítulo de Livros

JANSE, R.H. *et al.* The development of the cardiac specialized tissue. In: WELLENS, H.J.J., LIE, K.I., JANSE, M.J. (eds) *The conduction system of the heart: structure, function and clinical implications*. Philadelphia : Lea & Febign, 1976. p.3-28.

#### Dissertações e Teses

WOLKOFF, D.B. *A revista de nutrição da PUCCAMP: análise de opinião de seus usuários*. Campinas: [s.n.], 1994. 131p.

**Uniterms.** The abstract must be accompanied by a minimum of three and a maximum of five key words which describe the contents of the paper, using the Bireme descriptors in Science of Health - DeCS.

**Structure of the text.** With the exception of manuscripts presented as Previous Notes, Opinion or Book Review, all papers must follow the formal structure for scientific research texts: **Introduction:** this should contain a review of up-to-date literature related to the theme and relevant to the presentation of the problem investigated; it should not be extensive, unless it is a manuscript submitted as a Review Article. **Methodology:** this should contain clear and concise description of the following items accompanied by the respective bibliographic reference:

- procedures adopted;
- universe and sample;
- instruments of measurement and tests of value and trustworthiness, if applicable;
- statistical analysis.

**Results:** these should be presented, when possible, in self-explanatory tables or figures, accompanied by statistical analysis. Repetition of data should be avoided. Tables, plates and figures must be numbered consecutively and independently in Arabic numerals, in the same order in which they are cited in the text, and on individual and separated sheets of paper, with indication of the localization in the text (NBR 12256/1992). The author is responsible for the quality of drawings, illustrations and graphs, which should be sufficiently clear to permit reduction to the size of one or two columns (8 and 17 cm, respectively). China ink or high quality printing are suggested. **Discussion:** results should be explored properly and objectively, and should be discussed with the observation of previously published literature. **Conclusions:** the relevant conclusions should be presented, in accordance with the objectives of the article, and follow-up studies should be indicated. Information included in "Discussion" should not be repeated here.

**Acknowledgements:** acknowledgements in a paragraph not superior to three lines and addressed to institutions or persons that made a significant contribution to the production of the article can be presented.

**Bibliographic References:** bibliographic references must be in accordance with NBR-6023/1989, organized in alphabetical order according to the author's last name and numbered in increasing order. The order of citation in the text must follow these numbers. Abbreviations of the titles of the periodicals cited must be in accordance with the *Index Medicus*. In the bibliographic references with more than three authors, only the first author should be cited, followed by *et al.* **The exactitude of the bibliographic references is of the responsibility of the authors.**

#### Books

ECO, V. *Como se faz uma tese*. 2. ed. São Paulo : Perspectiva, 1985. 184p.

#### Chapters in a book

JANSE, R.H. *et al.* The development of the cardiac specialized tissue. In: WELLENS, H.J.J., LIE, K.I., JANSE, M.J. (eds) *The conduction system of the heart: structure, function and clinical implications*. Philadelphia : Lea & Febign, 1976. p.3-28.

#### Dissertations and thesis

WOLKOFF, D.B. *A revista de nutrição da PUCCAMP: análise de opinião de seus usuários*. Campinas : [s.n.], 1994. 131p. *Dissertação*

Dissertação (Mestrado em Biblioteconomia) - Faculdade de Biblioteconomia, PUC-Campinas, 1994.

#### Artigos de periódicos

GREGORY, D.L., WONG, P.K.H. Clinical relevance of a dipole field in rolansic spikes. *Epilepsia*, New York, v.33, n.1, p.36-44, 1992.

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

GOLDENBERG, S. *et al.* Efeitos do raio laser CO<sub>2</sub> no tegumento de rotas. In: CONGRESSO NACIONAL DO COLÉGIO INTERNACIONAL DE CIRURGIÕES, 13., setembro de 1983, São Paulo. *Anais...* São Paulo : Atheneu, 1984. p.142 [Resumo 229].

**Citações bibliográficas no texto:** Deverão ser colocadas em ordem numérica, em algarismos arábicos, meia linha acima e após a citação, e devem constar da lista de referências bibliográficas.

**Anexos e/ou Apêndices:** Incluir apenas quando imprescindíveis à compreensão do texto. Caberá à Comissão Editorial julgar a necessidade de sua publicação.

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

#### LISTA DE CHEGAGEM (Enviar preenchida com o original)

- Declaração de responsabilidade e transferência de Direitos Autorais assinada por cada autor
- Enviar ao editor três vias do manuscrito (1 original e 2 cópias)
- Incluir título do manuscrito, em português e inglês
- Verificar se o texto, incluindo resumos, tabelas e referências está reproduzido com letras *Times New Roman*, corpo 12 e espaço duplo, e margens de 3 cm
- Incluir título abreviado (*short title*) com 40 caracteres, para fins de legenda em todas as páginas impressas
- Incluir resumos estruturados para trabalhos e narrativos para manuscritos que não são de pesquisa, com até 150 palavras nos dois idiomas português e inglês, ou em espanhol nos casos em que se aplique, com termos de indexação
- Legenda das figuras e tabelas
- Página de rosto com as informações solicitadas
- Incluir nome de agências financiadoras e o número do processo
- Indicar se o artigo é baseado em tese/dissertação, colocando o título, o nome da instituição, ano de defesa e número de páginas
- Verificar se as referências estão normalizadas segundo estilo ABNT-NBR 6023/1989, ordenadas alfabeticamente e se todas estão citadas no texto
- Incluir permissão de editores para reprodução de figuras ou tabelas publicadas
- Parecer do Comitê de Ética da Instituição para pesquisa com seres humanos

(Mestrado em Biblioteconomia) - Faculdade de Biblioteconomia, PUC-Campinas, 1994.

#### Articles of periodicals

GREGORY, D.L., WONG, P.K.H. Clinical relevance of a dipole field in rolansic spikes. *Epilepsia*, New York, v.33, n.1, p.36-44, 1992.

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

GOLDENBERG, S. *et al.* Efeitos do raio laser CO<sub>2</sub> no tegumento de rotas. In: CONGRESSO NACIONAL DO COLÉGIO INTERNACIONAL DE CIRURGIÕES, 13., setembro de 1983, São Paulo. *Anais...* São Paulo : Atheneu, 1984. p.142 [Resumo 229].

**Bibliographic citations in the text:** These must be presented in numerical order, in Arabic numerals, half line above and after the citation, and they must be in the list of bibliographic references.

**Enclosures and/or Appendices:** They should be included only when indispensable to the comprehension of the text. The Editorial Committee will judge the necessity of their publication.

**Abbreviations and Symbols:** They should follow a standard, being restricted to those conventionally used or sanctioned by use, accompanied by the meaning in full when they are cited for the first time in the text. They should not be used in the title or in the abstract.

#### MANUSCRIPT CHECKLIST (Send it filled out with the original paper)

- Declaration of responsibility and copyright transfer signed by each author
- Send the original manuscript and three copies to the editor
- Include the title of the manuscript in Portuguese and English
- Check that the text, including, abstract, tables and references is presented in Times New Roman type, font size 12, and is double-spaced with margins of 3 cm
- Include the short title with 40 characters, as the running title
- Include structured abstracts for papers and narrative for manuscripts other than research papers, with a maximum of 150 words in both Portuguese and English, or in Spanish when applicable, with index terms
- Legend of figures and tables
- Title page with the information requested
- Include the name of the financing agencies and the number of the process
- Acknowledge, when appropriate, that the article is based on a thesis/dissertation, giving the title, name of the institution, pages and the year of the defense
- Check that the references are standardized according to the ABNT-NBR 6023/1989 style, alphabetically arranged and that all are mentioned in the text
- Include permission from the editors for the reproduction of published figure or tables
- Judgment of the Committee of Ethics from Institution for Researchs with human beings.

**DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE E TRANSFERÊNCIA DE  
DIREITOS AUTORAIS**

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

**Primeiro autor:**                      **Título do manuscrito:**

Autor responsável pelas negociações:

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

- certifico que participei da concepção do trabalho para tornar pública minha responsabilidade pelo seu conteúdo, que não omiti quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias que possam ter interesse na publicação deste artigo;
- certifico que o manuscrito é original e que o trabalho, em parte ou na íntegra, ou qualquer outro trabalho com conteúdo substancialmente similar, de minha autoria, não foi enviado a outra Revista e não o será enquanto sua publicação estiver sendo considerada pela Revista de Ciências Médicas, quer seja no formato impresso ou no eletrônico, exceto o descrito em anexo.

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

**Assinatura do(s) autores(s)**

**Data**

**DECLARATION OF RESPONSIBILITY AND COPYRIGHT TRANSFER**

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

**First author:**                      **Title of manuscript:**

Author responsible for the negotiation:

**1. Declaration of responsibility:** All these listed as authors should sign a Declaration of Responsibility as set out below:

- “I certify that I have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content, and that I have not omitted any connection or financing treaty between the authors and companies that might have interest in the publication of this article.
- I certify that the manuscript represents original work and that neither this manuscript nor one with substantially similar content under my authorship has been published or sent to another periodical and will not be sent while it is being considered for publication in Revista de Nutrição, whether it is in printed or electronic format, except as described in attached information.
- I certify that (1) I have contributed substantially to the conception and planning or analysis and interpretation of the data; (2) I have contributed significantly to the preparation of the draft or to the critical revision of the content; and (3) I participated in the approval of the final version of the manuscript.

**2. Copyright Transfer:** “I declare that should the article be accepted by the Revista de Ciências Médicas, I agree that the copyright relating to it shall become the exclusive property of the Faculdade de Ciências Médicas da PUC-Campinas, that each and every reproduction is prohibited whether total or partial, anywhere else or by any other means whether printed or electronic, without the prior and necessary authorization being requested and that if obtained, I shall take due acknowledgement of this authorization on the part of the Faculdade de Ciências Médicas”.

**Signature of the author(s)**

**Date**

**Capa/Cover** Alcy Gomes Ribeiro  
**Diagramação e Impressão:** *Departamentos de Composição e  
Composition and Printing e Gráfico da PUC-Campinas*  
**Tiragem/Edition:** 1000  
**Distribuição/Distribution:** Sistema de Bibliotecas e Informação  
da PUC-Campinas. Serviço de  
Publicação, Divulgação e  
Intercâmbio

---

