

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



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

**GRÃO-CHANCELER**

Dom Bruno Gamberini

**REITOR**

Padre Wilson Denadai

**VICE-REITORA**

Profa. Angela de Mendonça Engelbrecht

**DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA**

Miralva Aparecida de Jesus Silva

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

Luiz Maria Pinto

**EDITORES ASSOCIADOS / ASSOCIATE EDITORS**

José Guilherme Cecatti (Unicamp)

José Roberto Provenza (PUC-Campinas)

**EDITORA GERENTE / MANAGING EDITOR**

Maria Cristina Matoso (SBI/PUC-Campinas)

**CONSELHO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD**

Abrão Rapoport – Hospital Heliópolis - Brasil

Adil Samara - FCM/Unicamp - Brasil

Antonio Condino Neto - ICB/USP - Brasil

Aronita Rosenblatt - FO/JFPE - Brasil

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

Dirceu Solé - DP/Unifesp - Brasil

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

Fernando J. Nóbrega - ISPN - Brasil

Francisco Airton C. Rocha - CCS/UFC - Brasil

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

Helena Schmid - FFFCMPA - Brasil

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

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

Marcelo Zugaib - FM/HC/USP - Brasil

Marco A. Barbieri - FMRP-USP - Brasil

Maria A. Basile - USP - Brasil

Mário Viana Queiroz - FM - Portugal

Pablo J. Patiño - Universidad de Antioquia - Colômbia

Ricardo M. Xavier - HCPA/UFRGS - Brasil

Ricardo U. Sorensen - USA

Roger A. Levy - CB/UERJ - Brasil

**Equipe Técnica / Technical Group**

**Normalização e Indexação / Standardization and Indexing**

Maria Cristina Matoso

**Editoração Eletrônica / DTP**

Fátima Cristina de Camargo

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

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

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

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

Copyright © Revista de Ciências Médicas

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

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

## Revista de Ciências Médicas

### Journal of Medical Sciences

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

### COLABORAÇÕES / CONTRIBUTIONS

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

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

### ASSINATURAS / SUBSCRIPTIONS

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

*E-mail:* assinaturasccv@puc-campinas.edu.br

Anual: • Pessoas físicas: R\$40,00

• Institucional: R\$80,00

Aceita-se permuta

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

*E-mail:* assinaturasccv@puc-campinas.edu.br

Anual: • Individual rate: R\$40,00

• Institutional rate: R\$80,00

*Exchange is accepted*

### CORRESPONDÊNCIA / CORRESPONDENCE

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

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

Núcleo de Editoração SBI/CCV

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

13060-904 - Campinas - SP - Brasil.

Fone +55-19-3729-6859/6876 Fax +55-19-3729-6875

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

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

### INDEXAÇÃO / INDEXING

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

Revista de Ciências Médicas é associada à Associação Brasileira de Editores Científicos



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

**ISSN 1415-5796**

## FICHA CATALOGRÁFICA

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

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

v.15 n.2 mar./abr. 2006

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

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

ISSN 0104-0057

ISSN 1415-5796

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

CDD 610

# Revista de Ciências Médicas

## *Journal of Medical Sciences*



SUMÁRIO / CONTENTS

### Artigos Originais | *Original Articles*

- 95 Fatores associados à realização seletiva de episiotomia em hospital universitário  
*Factors associated with the selective practice of episiotomy in a university hospital*  
Elias Ferreira de Melo Júnior, Marília de Carvalho Lima, Sálvio Freire
- 103 Perfil dos recém-nascidos avaliados na triagem auditiva neonatal por meio de emissões otoacústicas evocadas por transitório  
*Profile of newborns assessed by neonatal hearing screening using the transient-evoked otoacoustic emissions*  
Ângela Maria Aparecida Julio Ludovico, Beatriz Brechesi Servilha
- 109 Avaliação do estado nutricional em ferro de jovens estudantes em regime de alimentação ovolactovegetariana  
*Assessment of the nutritional status of iron in young students on an ovolactovegetarian diet*  
Késia Diego Quintaes, Jaime Amaya-Farfan
- 117 Método para seleção e aquisição de soluções degermantes sem anti-séptico e dispensadores para lavagem de mãos  
*Method for selecting and acquiring antiseptic-free soap and hand-washing dispensers*  
Rosimeire Aparecida Mendes Lopes, Fátima Cristiane Lopes Goulart Farhat, Janice Franco Ferreira da Silva Veiga, Roseli Calil
- 123 Implantes de blendas de policaprolactona e nafion® em tibia de ratos  
*Implants of polycaprolactone and nafion® blends in tibia of rats*  
Pedro Paulo Barros, Silvana Navarro Cassu, Rita Aparecida Zoppi, Norair Salviano dos Reis, Paula Lourenço Dotto, Renata Escudeiro Marão, Patrícia Gonçalves Caparroz

## Artigos de Revisão | *Review Articles*

- 131 A importância de canais iônicos para a ação de fármacos causadores de dependência  
*The importance of ion channels for the action of addicting drugs*  
Saulo Rios Mariz, Bagnólia Araújo da Silva
- 143 A eficácia dos contraceptivos orais associados ao uso de antibióticos  
*Oral contraceptive efficacy associated with the use of antibiotics*  
Mário Verânico dos Santos, Gisele Satie Ishimoto de Loyola, Maria Luisa Campos de Moraes, Luciane Cruz Lopes
- 151 Dopplervelocimetria de artérias uterinas e síndrome antifosfolípide  
*Doppler velocimetry of uterine arteries and antiphospholipid syndrome*  
Manoel Sarno, Egle Couto, Renata Zaccaria Simoni, Ricardo Barini

## Atualização | *Current Comments*

- 159 Tumores serosos *borderline* de ovário com implantes invasores e não invasores  
*Serous borderline ovarian tumors with invasive and noninvasive implants*  
Patrícia Patury, Adriana Yoshida, Juliano Cunha, Liliana Aparecida Lucci de Angelo Andrade, Paulo Antonio Faria, Sophie Françoise Mauricette Derchain

## Relatos de Caso | *Case Reports*

- 167 Angiomiofibroblastoma da vulva  
*Angiomyofibroblastoma of the vulva*  
Silvana Maria Quintana, Geraldo Duarte, Alfredo Ribeiro-Silva, Alessandra Cristina Marcolin, Patrícia dos Santos Melli, Bruno Ramalho de Carvalho
- 173 Doença de Castleman: hiperplasia com aspectos de neoplasia  
*Castleman's disease: hyperplasia resembling a neoplasia*  
Thamy Yamashita, Amilcar Castro de Mattos, Maria Cristina Furian Ferreira, Marcelo Alvarenga
- 179 Instruções aos Autores  
*Instructions for Authors*

## FATORES ASSOCIADOS À REALIZAÇÃO SELETIVA DE EPISIOTOMIA EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

### *FACTORS ASSOCIATED WITH THE SELECTIVE PRACTICE OF EPISIOTOMY IN A UNIVERSITY HOSPITAL*

Elias Ferreira de MELO JÚNIOR<sup>1</sup>  
Marília de Carvalho LIMA<sup>2</sup>  
Sálvio FREIRE<sup>2</sup>

### RESUMO

#### **Objetivo**

Avaliar a prevalência de episiotomia em hospital universitário quando da implantação da norma de episiotomia seletiva e fatores associados a esse procedimento.

#### **Métodos**

Estudo de corte transversal realizado em uma amostra de 323 mulheres submetidas a parto normal, com feto vivo, durante o período de junho a agosto de 2000. As variáveis maternas (idade, procedência e paridade), do recém-nascido (peso, idade gestacional e escore de Apgar) e relacionadas ao procedimento (profissional responsável e horário) foram obtidas por meio de entrevistas com as mães e consultas aos prontuários. Para a análise estatística foi realizada a distribuição das categorias das variáveis entre os grupos com e sem episiotomia, com a

---

<sup>1</sup> Professor, Departamento Materno-Infantil, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco. Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Bloco A, Cidade Universitária, 50739-000, Recife, PE, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: E.F. MELO JÚNIOR. E-mail: <eliasmelojr@yahoo.com.br>.

<sup>2</sup> Professores Doutores, Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE, Brasil.

diferença avaliada pelo teste do  $\chi^2$ , e estimada a Razão de Prevalência (RP e IC95%) para cada possível fator associado.

### Resultados

A prevalência de episiotomia na amostra estudada foi de 37,8%. Verificou-se um percentual significativamente mais elevado de episiotomia entre as adolescentes (RP 2,02, IC95% 1,16-3,52) e entre as primíparas (RP 3,96 IC95% 1,97-7,95), quando comparado ao de mulheres na faixa etária a partir dos trinta anos e ao de múltiparas, respectivamente. O percentual de realização de episiotomia durante o dia (42,5%) foi mais elevado do que o da noite (31,7%), embora não estatisticamente significativo. Não se verificou associação significativa entre a realização de episiotomia e os fatores relacionados ao recém-nascido e ao profissional responsável pela assistência.

### Conclusão

A prevalência da episiotomia foi maior que o recomendado internacionalmente, evidenciando-se estar relacionada significativamente com a menor idade e com a primiparidade.

**Termos de indexação:** episiotomia; paridade; gravidez.

## ABSTRACT

### Objective

*To evaluate the prevalence of episiotomy at a university hospital when selective episiotomy was implemented as the standard of care as well as the factors associated with this procedure.*

### Methods

*A cross-sectional study was conducted with a sample of 323 women who had live birth through vaginal delivery from June to August 2000. Maternal variables (age, place of living and parity), newborn variables (birthweight, gestational age and Apgar score) and those related to assistance (professional in charge and time of procedure) were obtained through maternal interview and patient records. The statistical analysis was performed with the distribution of categories of variables between the groups with and without episiotomy and the differences evaluated by the  $\chi^2$  test. The Prevalence Ratio (PR and 95%CI) was estimated for each possible associated factor.*

### Results

*The prevalence of episiotomy was 37.8% in the studied sample. A significantly higher proportion of episiotomy was found among adolescents (PR 2.02, 95%CI 1,16-3.52) and primiparous (PR 3.96 95%CI 1.97-7.95) when compared with women  $\geq$  30 years and multiparous, respectively. The proportion of episiotomy made during the day (42.5%) was higher than during the night (31.7%), however this difference was not significant. No significant association was found between episiotomy and variables associated with the newborn and the professional in charge of the delivery.*

### Conclusion

*The prevalence of episiotomy was higher than the international recommendation. Episiotomy was shown to be associated with low maternal age and primiparity.*

**Indexing terms:** episiotomy; parity; pregnancy.

## INTRODUÇÃO

A episiotomia é o procedimento obstétrico mais realizado mundialmente<sup>1</sup>. Historicamente, seu uso foi iniciado sem comprovação científica de efetividade, baseado apenas na opinião de especialistas<sup>2</sup>. Foi sugerido que o procedimento preveniria a ocorrência de lacerações de III e IV graus e o relaxamento perineal, diminuindo a possibilidade de disfunção sexual e a incontinência urinária e fecal decorrente<sup>3</sup>. Além disso, haveria a substituição de uma laceração irregular por um corte cirúrgico de mais fácil reparação e cicatrização. A episiotomia também preveniria o sofrimento fetal, ao diminuir a duração do período expulsivo, reduzindo a ocorrência de asfixia neonatal, trauma craniano, hemorragia cerebral e retardo mental, além de proteger os fetos prematuros da intensa pressão causada por um períneo excessivamente distendido<sup>4</sup>. Seu uso também se impôs nos partos operatórios e nos distócicos. Com a medicalização do parto, ocorrida sobretudo no início do século XX, o procedimento tornou-se rotineiro, alcançando uma prevalência de mais de 90% em alguns países<sup>5</sup>.

Contudo, Thacker & Banta<sup>6</sup>, ao analisarem a literatura científica de língua inglesa de 1860 a 1980, em trabalho publicado em 1983, não encontraram evidências que apoiassem essas crenças arraigadas. Graças ao seu trabalho pioneiro, apareceram vários estudos para avaliar a utilidade da prática da episiotomia rotineira. Em 1993, um ensaio clínico randomizado<sup>7</sup>, comparando episiotomia seletiva com indicação clínica e episiotomia rotineira, demonstrou não haver evidências que justificassem um índice de episiotomia superior a 30%, pois foi esse o índice encontrado quando se orientava os profissionais para realizar o procedimento apenas em indicações selecionadas.

Em recente revisão sistemática da literatura<sup>3</sup>, uma política de episiotomia restrita a indicações selecionadas mostrou diminuir o risco de ocorrência de morbidade clinicamente relevante, como trauma perineal posterior, sutura de lacerações e complicações da cicatrização nos primeiros sete dias de puerpério. A política de episiotomia liberal mostrou-se vantajosa apenas na proteção de lesão da parede

anterior da vagina. Entretanto, essa proteção não se reflete em vantagem clinicamente observável.

Várias questões permanecem em aberto na literatura: qual a melhor incisão, se mediana ou médio-lateral, o papel da episiotomia na gênese da incontinência urinária ou fecal, os tipos de fios e as técnicas de sutura com melhores resultados. Também existem dúvidas sobre as indicações da episiotomia, como procedimento obrigatório, nas seguintes circunstâncias: prematuridade, parto instrumental - isto é, assistido por fórceps ou vácuo-extrator, macrosomia presumida e mesmo na iminência de lacerações.

Se a episiotomia seletiva é superior à rotineira, porque esse conhecimento não se dissemina entre os obstetras? A razão talvez resida no fato de que há um hiato entre a evidência científica e sua aplicação na prática médica, motivada pelos mais diversos preconceitos<sup>8</sup>.

No Brasil, Rezende<sup>9</sup> aconselha os obstetras a reavaliar a episiotomia sistemática, e Neme<sup>10</sup> recomenda sua prática quando a distensibilidade restrita do assoalho perineal sugerir a possibilidade de rupturas perineais extensas e irregulares, mas considera não se tratar de procedimento de rotina. A episiotomia seria necessária, quase sempre, nas primíparas, e nas múltiplas nas quais tenha sido anteriormente praticada, conforme orientação da Febrasgo em seu Manual de Assistência ao Parto e Tocurgia<sup>11</sup>.

Na maternidade do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, desde 2000 a episiotomia seletiva tornou-se norma, sendo indicada em casos de prematuridade, período pélvico prolongado, aplicação de fórceps, variedade de posição occipitosacra, macrosomia, ou, a critério médico, quando houver necessidade de abreviar o período expulsivo. Portanto, este estudo tem por objetivo verificar a prevalência de episiotomia na instituição e os fatores a ela associados.

## MÉTODOS

Este é um estudo de corte transversal, prospectivo, realizado em uma amostra de 323

mulheres submetidas a parto normal, durante os meses de junho a agosto de 2000, na Maternidade do Hospital das Clínicas, que é uma unidade de referência para gestação de alto risco da rede pública de saúde em Recife (PE). Devido a sua característica de maternidade-escola, freqüentam o serviço alunos de graduação dos cursos de Medicina e Enfermagem, além de residentes das áreas afins.

Foram excluídas do estudo as mulheres que pariram feto morto e aquelas que tinham feto com hipóxia intra-útero previamente diagnosticada. As variáveis maternas e do recém-nascido (RN) analisadas foram: idade, procedência, paridade, escore de Apgar do primeiro minuto, peso ao nascer e idade gestacional. As variáveis assistenciais foram: hora de ocorrência do parto e o profissional que realizou o procedimento.

As parturientes foram entrevistadas pelos profissionais que realizaram os partos, por meio de formulários com perguntas fechadas e pré-codificadas. Informações complementares foram obtidas, pelo pesquisador responsável, a partir da consulta aos prontuários médicos. Os partos foram alternativamente assistidos por estudantes de Medicina, residentes de Obstetrícia, enfermeiras ou por médicos do serviço, esses últimos supervisionando os partos que não foram diretamente conduzidos por eles. A escolha pela realização do procedimento dependia exclusivamente da decisão técnica do profissional encarregado pela assistência ao parto.

As parturientes foram classificadas em paucigestas -com duas ou três gestações, e multigestas -com quatro ou mais gestações. O peso dos RN foi obtido em balança digital "Filizola Baby" na sala de parto, sob responsabilidade do neonatologista assistente, que também realizou a avaliação dos escores de Apgar. A idade gestacional em semanas completas foi calculada pelo profissional que realizou o parto, preferentemente a partir da data da última menstruação conhecida e de certeza ou, quando não disponível, pela ultra-sonografia precoce.

Os dados foram digitados e analisados no *software* Epi Info, versão 6.04. Para a análise estatística foi realizada a distribuição das categorias

das variáveis entre os grupos com e sem episiotomia, com a diferença avaliada pelo teste do  $\chi^2$ , e estimada a Razão de Prevalência (RP e IC95%) para cada possível fator associado, aceitando-se um nível de significância de  $p \leq 0,05$ . O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. As mulheres participantes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes de serem incluídas.

## RESULTADOS

Entre as 323 pacientes estudadas, 122 (37,8%; IC95,0% 32,5% - 43,3%) foram submetidas a episiotomia. A maioria das mulheres (70,7%) era procedente do Recife, sendo 24,0% de outros municípios da região metropolitana e apenas 5,3% do interior do estado. Nenhuma procedência esteve significativamente associada à episiotomia. A idade mediana das parturientes foi de 22 anos, e, dessas, 29,4% eram adolescentes, que mostraram um risco significativamente maior de receber episiotomia, (RP=2,02 IC95,0% 1,16-3,52), assim como as mulheres grávidas pela primeira vez (RP=3,96 IC95,0% 1,97-7,95) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características maternas e sua associação com a prevalência de episiotomia. Recife, 2000.

Características	Episiotomia		RP (IC 95%)
	Com	Sem	
Procedência*			
Recife	75	137	1
Município da RMR	31	41	1,22 (0,88-1,68)
Interior do Estado	5	11	0,88 (0,42-1,87)
Idade**			
13-19	45	46	2,02 (1,16-3,52)
20-29	60	113	1,42 (0,82-2,47)
30-43	11	34	1
Paridade***			
Primigesta	76	53	3,96 (1,97-7,95)
Paucigesta	36	106	1,70 (0,81-3,57)
Multigesta	7	40	1
Total	122	201	

\*23 casos sem informação;  $p=0,45$ ; \*\*14 casos sem informação;  $p=0,009$ ;

\*\*\*5 casos sem informação;  $p<0,001$ .

A média de peso ao nascer foi de 3 083g (DP=612g), tendo 12,7% das crianças nascido com baixo peso (<2 500g). A média da idade gestacional foi de 38,5 semanas (DP= 2,7 semanas), sendo 14,3% dos RN prematuros. Nenhuma faixa de peso do RN ou idade gestacional mostrou associar-se significativamente com a realização de episiotomia. Em termos de segurança, a distribuição dos escores de Apgar ao primeiro e quinto minutos foram semelhantes em ambos os grupos (Tabela 2).

**Tabela 2.** Características neonatais e sua associação com a prevalência de episiotomia. Recife, 2000.

Características	Episiotomia		RP (IC 95%)
	Com	Sem	
Peso (g)*			
Até 2499	18	22	1
2500-2999	31	49	0,86 (0,55-1,34)
3000-3799	59	104	0,80 (0,54-1,20)
3800-4695	10	20	0,74 (0,40-1,36)
Idade gestacional (semanas)**			
26-32	8	7	1
33-36	13	16	0,84 (0,45-1,57)
37-40	79	138	0,68 (0,41-1,13)
41-42	16	30	0,65 (0,35-1,21)
Apgar (1º minuto)***			
7 -10	107	186	1
0 - 6	6	9	1,10 (0,58-2,07)
Apgar (5º minuto)****			
7 -10	112	191	1
0 - 6	1	3	0,68 (0,12-3,72)
Total	122	201	

\*10 casos sem informação;  $p=0,68$ ; \*\*16 casos sem informação;  $p=0,64$ ; \*\*\*25 casos sem informação;  $p=0,78$ ; \*\*\*\*26 casos sem informação;  $p=0,53$ .

Os partos foram realizados por médicos assistentes em 25,6% dos casos e os demais por residentes (47,9%), acadêmicos (18,6%) e enfermeiras (7,9%). Quanto ao horário, verificou-se que o percentual de episiotomias foi realizado mais freqüentemente no período diurno (42,5%) do que no período noturno (31,7%). Contudo, não se observou associação estatisticamente significativa da realização de episiotomia com o tipo de profissional que assistiu o parto ou com seu horário (Tabela 3).

**Tabela 3.** Variáveis relacionadas à assistência ao parto e sua associação com a prevalência de episiotomia. Recife, 2000.

Características	Episiotomia		RP (IC 95%)
	Com	Sem	
Obstetra*			
R1	34	40	1,44 (0,75-2,79)
R2	21	25	1,43 (0,72-2,86)
R3	7	7	1,57 (0,70-0,52)
Acadêmico	17	35	1,03 (0,50-2,12)
Enfermeira	7	15	1
Médico assistente	25	47	1,09 (0,55-2,17)
Turno (h)**			
07:00 – 18:59	74	100	1,25 (0,93-1,68)
19:00 – 06:59	44	85	1
Total	122	201	

\*43 casos sem informação;  $p=0,43$ ; \*\*10 casos sem informação;  $p=0,05$ .

## DISCUSSÃO

A prevalência de episiotomia encontrada nessa casuística (37,8%) referente ao ano de 2000 foi bastante inferior à encontrada em muitos países<sup>3,4,6,7</sup>. Para alcançar o valor ideal de pelo menos 20,0%, é necessário implantar uma política de mudança nos paradigmas assistenciais e conscientização do que realmente é fundamentado, o que há de verdade na literatura sobre o tema e o que é meramente opinião pessoal e preconceito. Também é necessário conscientizar os profissionais que a episiotomia é um procedimento que deve ser realizado apenas com o consentimento da parturiente, tendo ela sido informada e esclarecida. Esse último passo está inserido no contexto da humanização do atendimento, de implantação ainda incipiente em nosso país<sup>12</sup>.

Em relação à prevalência da episiotomia em primíparas, observou-se em recente estudo<sup>13</sup> realizado em 105 hospitais de 14 países da América Latina, entre eles o Brasil, uma freqüência de episiotomia de 92,3%, variando de 69,2% a 96,2%. Na presente amostra, houve uma clara tendência em concordar com o que se supõe ser um comportamento esperado no tocante ao maior número de episiotomias em mulheres primigestas. É amplamente conhecido que o parto normal diminui a força muscular do períneo, como tem sido demonstrado em vários estudos<sup>14-16</sup>. Dessa maneira, haveria uma

facilitação do parto a partir do segundo filho, ocorrendo menor distensão perineal. Como a iminência de laceração constitui uma indicação precípua<sup>17</sup>, haveria uma diminuição da necessidade de episiotomia, com essa indicação, em pacientes multigestas. Contudo, essa indicação não parece estar consolidada na literatura, pois em um estudo conduzido especificamente para testar a indicação da episiotomia nos casos em que uma laceração perineal parecia ser iminente, Dannecker et al.<sup>18</sup> concluíram que a iminência de laceração não é indicação para episiotomia de rotina, pois não traz nenhum benefício demonstrável para a mãe ou para o feto. Entre nós, a interdição da episiotomia na rotura iminente é adotada no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul<sup>19</sup>.

O percentual elevado de episiotomia encontrado em pacientes adolescentes foi possivelmente resultante da associação entre paridade e idade. Na presente amostra, o fato de 65,9% das primigestas serem adolescentes poderia explicar o maior percentual de episiotomia nessa faixa etária causada pela imaturidade anatômica - bacia ainda não inteiramente definida - e pela maior dificuldade de lidar com o trabalho de parto - imaturidade psicológica/mental.

Apesar de não ter sido encontrado no presente estudo associação entre episiotomia e peso ao nascer, os RN de baixo peso e os macrossômicos estariam teoricamente mais propensos a terem nascido com o auxílio de uma episiotomia, especialmente por se tratar de indicação precípua em nosso serviço. Curiosamente, as faixas de peso que deveriam ter as maiores freqüências, as situadas abaixo de 1 500g e acima de 3 800g, tiveram as menores freqüências de episiotomia. Uma explicação para esse fato talvez seja por um viés de seleção no caso dos macrossômicos - as mulheres com potencial para distócia e necessidade de fórceps provavelmente foram enviadas para cesariana. Somente as com pelve mais ampla tiveram RN com peso >3 800g e esse fato reduziu a indicação de episiotomia. Em relação aos RN de menor peso, talvez o pequeno tamanho amostral - apenas sete casos - tenha impossibilitado demonstrar um resultado representativo do que ocorre de fato entre as mães desse grupo de RN.

Nessa amostra não houve associação entre realização de episiotomia e escore de Apgar no primeiro minuto. Não há evidência de que práticas que aumentem a probabilidade de manutenção da integridade perineal estejam correlacionadas com baixos escores de Apgar<sup>3</sup>. Uma explicação, em nosso caso, talvez seja exclusão de pacientes com diagnóstico presuntivo de hipóxia na admissão, o que provavelmente subestimou esse percentual na nossa casuística. Porém, ressalte-se que a propalada indicação de episiotomia para abreviar o período expulsivo não se correlaciona automaticamente com melhores índices de Apgar. Janni et al.<sup>20</sup> observaram em um estudo de acompanhamento de 1 457 pacientes, que mesmo um período expulsivo superior a duas horas não era necessariamente de mau prognóstico, desde que a gestante fosse adequadamente monitorada.

Com relação ao horário do parto, foi observada diferença significativa na realização de episiotomia de acordo com a hora do dia, com um aumento do número de procedimentos durante o dia, comparado ao período noturno. Esses resultados corroboraram os achados de Webb & Culhane<sup>21</sup> que também mostraram diferenças apreciáveis na ocorrência de episiotomia, havendo um aumento de 10% de episiotomias se o parto era realizado no período diurno (considerado entre dez horas da manhã e dez da noite), em comparação com o período noturno (de dez horas da noite às dez horas da manhã), o que não pode ser explicado por nenhuma outra característica - paridade, duração do trabalho de parto, peso ao nascer ou condição sociodemográfica. A explicação dos autores americanos é que os médicos, por se encontrarem mais atarefados durante o período diurno, devido ao maior fluxo de pacientes no período, seriam menos tolerantes e mais propensos a atitudes intervencionistas que acelerassem o período expulsivo de modo a desafogar o serviço e poder atender mais mulheres. Essa possibilidade não pode deixar de ser cogitada nesta casuística.

Este trabalho tem as limitações inerentes à sua pequena casuística, embora represente 30% dos partos ocorridos em 2000. Esse é um período especial, pois nessa época havia grande motivação e cobrança para a aplicação da norma de episiotomia seletiva, que foi diminuindo com o tempo. Esse não é um

fenômeno isolado, pois mesmo Buekens & Belizán<sup>22</sup> relatam que comportamento semelhante ocorreu na Argentina, onde os hospitais pesquisados em 1993 voltaram a apresentar elevada ocorrência de episiotomia. Esse fato suscitou nos pesquisadores o desejo de realizar novo estudo, dessa feita realizando um processo de intervenção educacional com o objetivo de fortalecer entre os profissionais a convicção da necessidade de implantação da episiotomia seletiva na prática clínica.

Embora não faça parte deste estudo, existem já evidências de como a mudança das normas pode beneficiar as parturientes, diminuindo os riscos e os custos de procedimentos que a ciência moderna mostrou serem, em grande parte, desnecessários e até danosos. Esse é um exemplo do escopo de benefícios que a aplicação da Medicina Baseada em Evidências pode trazer à prática obstétrica.

É necessário um trabalho de sensibilização de todos os profissionais envolvidos na assistência ao parto, a partir, por exemplo, de uma oficina sobre assistência ao parto de modo a reforçar a necessidade de diminuição da frequência de episiotomia, utilizando critérios racionais para maximizar o benefício do procedimento para realizá-lo apenas diante de indicações bem fundamentadas.

## REFERÊNCIAS

1. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al. Williams Obstetrics. 21st ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.325-8.
2. Schoon PG. Episiotomy: yea or nay. *Obstet Gynecol Surv.* 2001; 56(11):667-9.
3. Carroli G, Belizan J. Episiotomy for vaginal birth (Cochrane Review). In: The Cochrane Library; issue 2; 2005. Oxford: Update Software.
4. Woolley RJ. Benefits and risks of episiotomy: a review of the English-language literature since 1980-part I. *Obstet Gynecol Surv.* 1995; 50(11):806-20.
5. Borges BB, Serrano F, Pereira F. Episiotomia: uso generalizado *versus* selectivo. *Acta Med Port.* 2003; 16(6):447-54.
6. Thacker SB, Banta HD. Benefits and risks of episiotomy: an interpretative review of the english language literature, 1860-1980. *Obstet Gynecol Surv.* 1983; 38(6):322-38.
7. Argentine Episiotomy Trial Collaborative Group. Routine *versus* selective episiotomy: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1993; 342(8886):1517-8.
8. Riffel MJ. Episiotomia: a dimensão oculta [dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 1997.
9. Rezende, J. Obstetrícia. 9a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2001. p.336-9.
10. Neme, B. Obstetrícia básica. 2a. ed., São Paulo: Sarvier; 2000. p.203-5.
11. Febrasgo. Manual de Assistência ao Parto e Tocurgia. São Paulo; 2002. p.48-9.
12. Diniz SG, Chacham AS. "The cut above" and "the cut below": the abuse of caesareans and episiotomy in Sao Paulo, Brazil. *Reprod Health Matters.* 2004; 12(23):100-10.
13. Althabe F, Belizán JM, Bergel E. Episiotomy rates in primiparous women in Latin America:hospital based descriptive study. *BMJ.* 2002; 324(7343):945-6.
14. Eason E, Labrecque M, Marcoux S, Mondor M. Anal incontinence after childbirth. *CMAJ.* 2002; 166(3): 326-30
15. Gregory WT, Nygaard I. Childbirth and pelvic floor disorders. *Clin Obstet Gynecol.* 2004; 47(2):394-403.
16. Sartore A, De Seta F, Maso G, Pregazzi R, Grimaldi E, Guaschino S. The effects of mediolateral episiotomy on pelvic floor function after vaginal delivery *Obstet Gynecol.* 2004; 103(4):669-73.
17. Goer H. Obstetric myths versus research realities. Westport: Bergin & Garvey; 1995. p.275-93.
18. Dannecker C, Hillemanns P, Strauss A, Hasbargen U, Hepp H, Anthuber C. Episiotomy and perineal tears presumed to be imminent: randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004; 83(4):364-8.
19. Martins-Costa S, Ramos JGL, Brietzke E, Stuczinski JV, Dias EC. Episiotomia: o que há de verdade neste tradicional procedimento? *Femina.* 2001; 29(4): 201-4.
20. Janni W, Schiessl B, Peschers U, Huber S, Strobl B, Hantschmann P, et al. The prognostic impact of a prolonged second stage of labor on maternal and fetal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002; 81(3):214-21.
21. Webb DA, Culhane J. Time of day variation in rates of obstetric intervention to assist in vaginal delivery. *J Epidemiol Community Health.* 2002; 56(8):577-8.
22. Buekens P, Belizán JM. Improving prenatal care in Latin America. [cited 2005 Oct 11]. Available from: <http://gn.rti.org/resunits/index.cfm>

Recebido em: 5/5/2006  
Aprovado em: 9/5/2006



PERFIL DOS RECÉM-NASCIDOS AVALIADOS NA  
TRIAGEM AUDITIVA NEONATAL POR MEIO DE EMISSÕES  
OTOACÚSTICAS EVOCADAS POR TRANSITÓRIO

*PROFILE OF NEWBORNS ASSESSED BY NEONATAL HEARING SCREENING  
USING THE TRANSIENT-EVOKED OTOACOUSTIC EMISSIONS*

Ângela Maria Aparecida Julio LUDOVICO<sup>1</sup>  
Beatriz Brechesi SERVILHA<sup>2,3</sup>

**RESUMO**

**Objetivo**

O presente trabalho teve por objetivo caracterizar o perfil auditivo de recém-nascidos.

**Métodos**

Foram analisados cem protocolos de triagem auditiva neonatal, realizada em um hospital e maternidade do interior do Estado de São Paulo. Foram verificadas questões referentes à: predominância de sexo da amostra; incidência de presença e ausência de respostas para o teste de emissões otoacústicas transitórias entre os sujeitos de acordo com o sexo e comparando os lados da orelha; resposta encontrada no reteste e presença/ausência de reflexo cócleo-palpebral.

**Resultados**

Na análise dos protocolos constatou-se predominância de recém-nascidos do sexo feminino, presença de resposta em ambas as orelhas na maioria dos sujeitos

---

<sup>1</sup> Professora, Faculdade de Fonoaudiologia, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n, Prédio Administrativo, Jd. Ipaussurama, 13059-904, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: A.M.A.J. LUDOVICO. E-mail: <angjulio@terra.com.br>.

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

<sup>3</sup> Doutoranda em Psicologia Escolar e do Desenvolvimento, Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

avaliados, presença de resposta no reteste em todos os sujeitos que falharam no primeiro teste e presença de reflexo cócleo palpebral em 99% dos sujeitos avaliados.

### **Conclusão**

A partir dos dados obtidos, verificou-se que a maior parte das crianças que realizaram a triagem auditiva neonatal passou no teste, porém a continuidade da realização desse exame na maternidade poderá auxiliar na detecção precoce da deficiência auditiva e possível intervenção antes dos seis meses de vida.

**Termos de indexação:** recém-nascido; triagem neonatal; emissões otoacústicas.

## **A B S T R A C T**

### **Objective**

*The objective of this study was to characterize the hearing profile of newborns.*

### **Methods**

*One hundred protocols of neonatal hearing screening were analyzed from a hospital and maternity in upstate São Paulo. We verified issues regarding gender prevalence, incidence or absence of responses to the transient-evoked otoacoustic emissions among the subjects according to gender and ear side, response found in the retest and presence or absence of the cochleopalpebral reflex.*

### **Results**

*Analysis of the protocol revealed a prevalence of female newborns, responsiveness in both ears for most of the assessed subjects, responsiveness in the retest for all subjects who failed the first test and cochleopalpebral reflex in 99% of the assessed subjects.*

### **Conclusion**

*The data showed that most of the children who underwent neonatal hearing screening passed the test, yet a continued use of this test in maternities can help detect hearing impairment early and allow treating the problem in the first six months of life.*

**Indexing terms:** *infant, newborn; neonatal screening; otoacoustic emissions.*

## **I N T R O D U Ç Ã O**

A integridade anatomofisiológica do sistema auditivo constitui um pré-requisito para a aquisição e o desenvolvimento normal da linguagem. A criança deve ser capaz de prestar atenção, detectar, discriminar e localizar sons, além de memorizar e integrar experiências auditivas para atingir o reconhecimento e a compreensão da fala<sup>1</sup>.

O primeiro ano de vida, durante o qual ocorre a maturação do sistema nervoso central, tem sido considerado como o período crítico para o desenvolvimento da audição, e desvios nesse percurso podem provocar alterações futuras de linguagem e de

aprendizado. Tais alterações podem ser agravadas quando associadas ao baixo nível socioeconômico e à reduzida estimulação de linguagem.

Para ocorrer a comunicação são necessárias uma boa recepção e compreensão, com resposta adequada<sup>2</sup>. Sempre que uma criança apresentar dificuldade para ouvir, terá alguma dificuldade de comunicação verbal.

Além de dificuldades na comunicação verbal, a criança com problemas auditivos pode apresentar também dificuldades de aprendizagem. O desenvolvimento de boas habilidades de leitura depende do desenvolvimento de boas habilidades de linguagem;

as duas devem ser aprendidas em seqüência<sup>3</sup>. Crianças com perda auditiva severa não apresentam conhecimento suficiente de linguagem que garanta uma base para o desenvolvimento normal das habilidades de leitura e subseqüentemente das habilidades de escrita.

A orelha interna é o único órgão sensitivo que atinge o tamanho e a diferenciação definitivos durante a metade da vida fetal. A partir da 26ª semana de vida intra-uterina, o feto tem uma capacidade auditiva igual à de qualquer criança ou adulto normal. Ao nascer, a criança possui as orelhas externa, média e interna completamente formadas, mas para a maturação das vias auditivas no nível do tronco cerebral, é necessário que ocorra a estimulação sonora, daí a importância de se fazer o diagnóstico precoce da deficiência auditiva, de preferência durante o primeiro ano de vida<sup>2</sup>.

O sistema auditivo periférico (orelha externa, média e interna) já está desenvolvido ao nascimento; o que não acontece com o sistema auditivo central (nervo auditivo, vias auditivas periféricas e centrais)<sup>4</sup>. As conexões da orelha interna com as vias corticais auditivas e vias corticais não auditivas irão se completar após o nascimento, o que torna o sistema auditivo central vulnerável às influências da vida pós-natal inicial. Quanto maior a riqueza de estímulos externos captados, maior a riqueza de conexões entre a orelha interna e o córtex.

O diagnóstico da deficiência auditiva realizado até os primeiros seis meses de idade tem sido cada vez mais enfatizado, pois garante a possibilidade de haver pleno desenvolvimento das capacidades linguísticas e de integração social.

Para o *Joint Committee on Infant Hearing* o ideal é que o diagnóstico seja feito antes dos três meses de idade e que a intervenção tenha início por volta dos seis meses, daí a importância dos programas de triagem auditiva neonatal, que devem atingir todos os recém-nascidos com e sem indicadores de risco para deficiência auditiva, pois existe um alto índice de crianças com deficiência auditiva que não apresentam indicadores de risco para surdez<sup>5</sup>. Para os autores a triagem auditiva tem como objetivo

principal a detecção e a habilitação do deficiente auditivo o mais precocemente possível.

Um bom programa de triagem auditiva neonatal deve acompanhar todas as crianças que falharam na triagem e garantir serviços de intervenção adequados para as crianças identificadas como deficientes auditivos<sup>3</sup>.

A avaliação auditiva em recém-nascido (RN) pode ser realizada por meio de testes comportamentais ou exames eletrofisiológicos. A triagem auditiva por meio de testes comportamentais é um procedimento de baixo custo, simples, porém esse tipo de avaliação é útil para detectar perdas auditivas severas, deixando passar as perdas leves, moderadas e unilaterais.

Com o objetivo de verificar a viabilidade de implantar e executar um programa de triagem auditiva neonatal em um hospital universitário, foi realizada uma pesquisa que utiliza como método a observação de respostas comportamentais e a pesquisa do reflexo cócleo-palpebral<sup>5</sup>.

Este estudo concluiu que o método usado é viável; não houve diferença significativa dos resultados obtidos em relação ao sexo, nem diferença significativa em relação aos neonatos da maternidade e da Unidade de Terapia intensiva (UTI) neonatal. Os autores concluíram que o elevado índice de evasão e a desinformação sobre a deficiência auditiva demonstram a necessidade de maiores informações sobre a Triagem Auditiva Neonatal Universal (TANU).

Dentre os exames eletrofisiológicos utilizados para triagem auditiva neonatal destaca-se a pesquisa dos potenciais evocados de tronco cerebral (ABR). É um método objetivo, não invasivo e inócuo, pode ser utilizado em RN e crianças pequenas. Esse método é excelente para triagem auditiva neonatal, porém tem a desvantagem de não fornecer um limiar a todas as frequências sonoras<sup>2</sup>. Mesmo uma criança com ausência de respostas a esse tipo de exame pode apresentar respostas auditivas em testes que avaliem todas as frequências sonoras. É recomendado que, em caso de detecção, por esse método, de deficiência auditiva, a criança seja submetida a

uma audiometria comportamental para determinar a capacidade auditiva residual com o objetivo de indicar um aparelho de amplificação sonora individual.

A ABR é um método confiável, porém demorado e relativamente caro<sup>6</sup>. Esse exame depende do treinamento de uma equipe altamente capacitada tanto para aplicar como para interpretar o teste.

Um outro método utilizado em triagem auditiva neonatal é a avaliação das emissões otoacústicas (EOA). É um teste de realização simples e rápida que mede as respostas produzidas pela atividade fisiológica das células ciliadas externas da cóclea ao receber um estímulo sonoro. Tais respostas são captadas por um microfone colocado no conduto auditivo externo<sup>2</sup>.

O registro das emissões otoacústicas evocadas é um método desenvolvido e aprimorado a partir do final dos anos 70 destinado à detecção de alterações auditivas de origem coclear<sup>7</sup>. Esse exame se caracteriza por ser um procedimento relativamente simples, extremamente rápido, não invasivo, que dispensa o uso de sedativos e eletrodos, essencialmente objetivo tanto na obtenção como na interpretação das respostas, e pode ser realizado em indivíduos de qualquer idade, inclusive em neonatos, nos primeiros dias de vida. É um exame que possui importante contribuição no diagnóstico audiológico.

As emissões otoacústicas foram primeiramente descobertas por David Kemp em 1978, que as definiu como a liberação de energia sonora, gerada na cóclea, que se propaga através da orelha média até alcançar o conduto auditivo externo<sup>7</sup>.

As emissões otoacústicas oferecem vantagens na medida objetiva da habilidade periférica da orelha em processar o som<sup>6</sup>. Esse exame é de grande importância na realização de triagem auditiva neonatal, no diagnóstico diferencial das perdas auditivas neurosensoriais, nos pacientes difíceis de serem avaliados, na monitoração da saúde das células ciliadas externas em pacientes expostos a drogas ototóxicas ou que possuem perda auditiva progressiva. A utilidade clínica das EOA está baseada

nas informações sobre as condições do amplificador coclear. Como uma disfunção no amplificador coclear representa um tipo específico de perda auditiva sensorial, o exame oferece informações sobre presença ou ausência desse tipo de perda auditiva, mas não sobre perdas auditivas de outras origens.

A ausência de células ciliadas externas é associada à ausência de EOA<sup>8</sup>, o que confirma a hipótese de que as células ciliadas externas sejam as responsáveis pela geração de EOA, que são independentes de transmissão sináptica e são pré-neurais (as EOA estão presentes quando a atividade neural é interrompida). As autoras salientam que as EOA são vulneráveis a agentes nocivos como drogas ototóxicas, ruído intenso e hipóxia, conhecidos por afetarem a cóclea.

De acordo com as condições específicas durante o registro e dependendo do tipo de estímulo empregado, pode-se distinguir quatro tipos de EOA: EOA espontâneas, EOA evocadas por estímulo frequência, EOA evocadas por transitório (EOAT), EOA evocadas por produtos de distorção.

As evocadas por transitório têm sido mais utilizadas e preferidas pelos vários programas de triagem pelo fato de fornecerem mais rapidamente um panorama da função coclear, testando individualmente e simultaneamente um largo espectro de frequências<sup>7</sup>. É considerado o teste de EOAT uma importante ferramenta na triagem auditiva neonatal<sup>9</sup>.

Uma pesquisa importante em audiologia infantil foi realizada com o objetivo de estudar EOA espontâneas e EOAT em 52 RN sem indicadores de risco para perda auditiva e foi observado que orelhas com EOA espontâneas têm a mediana das amplitudes maior nas EOAT em comparação com as orelhas que não apresentaram tal emissão<sup>9</sup>.

Em outro trabalho realizado<sup>10</sup>, foi investigada a amplitude de respostas das EOAT em 526 RN a termo e pré-termo em função dos parâmetros: lado da orelha, sexo, espectro de frequência e idade pós-concepcional. As pesquisadoras constataram o parâmetro amplitude, que além de fornecer evidência da presença de EOAT e, portanto, da integridade do sistema auditivo periférico, também pode ser

tomado como um indicador de maturação do sistema auditivo periférico em RN.

A Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia afirma que a incidência de perda auditiva bilateral significativa em neonatos saudáveis (de baixo risco para deficiência auditiva) é estimada entre um a três neonatos a cada mil nascimentos, aumentando para cerca de dois a quatro a cada cem neonatos provenientes de unidades de terapia intensiva.

Considerando a importância de um programa de triagem auditiva neonatal, estabelecemos os objetivos, por caracterização do perfil dos RN avaliados na triagem auditiva neonatal, utilizando o exame de EOAT.

## MÉTODOS

Foram analisados cem protocolos de avaliação de triagem auditiva neonatal - arquivados na clínica de fonoaudiologia de uma universidade particular - de cem RN do alojamento conjunto de um hospital-maternidade do interior do Estado de São Paulo. Os RN passaram pela triagem no próprio hospital ou na clínica de fonoaudiologia. As crianças eram de ambos os sexos, nascidas no período de outubro a novembro de 2004 e foram avaliadas no momento da alta ou antes do primeiro mês de vida. Esse período corresponde ao início da implantação do projeto de triagem auditiva neonatal no hospital-maternidade. No protocolo de avaliação, há dados pessoais da mãe, da criança, resultados das EOAT realizadas com o equipamento de EOA *ILO 292- Otodynamics*, e o resultado do reflexo cócleo-palpebral. Desse protocolo, foram utilizados os seguintes dados: sexo do bebê, resultados de EOAT da orelha direita e da orelha esquerda e presença/ausência do reflexo cócleo-palpebral.

Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (protocolo nº422/04), foram analisados cem protocolos de RN do alojamento conjunto no período de outubro a novembro de 2004. Desses protocolos foram observados o sexo das crianças, as respostas encontradas no teste de EOAT tanto na orelha direita como na orelha esquerda e a presença do reflexo cócleo-palpebral. Os resultados encontrados foram comparados entre os sexos e entre os lados da orelha. Em caso de ausência de resposta na primeira avaliação, foi feito um reteste. A partir do número de crianças que retornaram verificaram-se os tipos de respostas apresentadas. Os resultados foram analisados com percentual descritivo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir serão apresentados os resultados da presente pesquisa de acordo com os protocolos analisados e considerando os objetivos específicos deste trabalho.

Entre os RN que passaram pela triagem auditiva neonatal havia predomínio do sexo feminino (63,0%). No trabalho de Basseto et al.<sup>10</sup> também houve maioria de RN do sexo feminino; já no trabalho de Machado et al.<sup>5</sup>, a maioria dos RN era do sexo masculino.

Foi observado que, dentre os sujeitos do sexo masculino, 87,1% (n=47) tiveram resposta presente na orelha direita e 90,7% (n=49) na orelha esquerda (Tabela 1).

Dentre os sujeitos do sexo feminino foi constatado que 91,3% (n=42) tiveram resposta presente tanto na orelha direita quanto na esquerda, bem como 8,7% (n=4) apresentaram ausência de

**Tabela 1.** Incidência de presença/ausência de respostas entre os sujeitos de acordo com o sexo e lado da orelha. 2004.

	Masculino				Feminino				Total geral			
	Presente		Ausente		Presente		Ausente		Presente		Ausente	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
OD	47	87,1	7	12,9	42	91,3	4	8,7	89	89,0	11	11,0
OE	49	90,7	5	9,2	42	91,3	4	8,7	91	91,0	9	9,0

resposta em ambas as orelhas (Tabela 1). Esse predomínio de presença de respostas também pode ser observado nos trabalhos de Machado et al.<sup>5</sup> e Basseto et al.<sup>10</sup>.

Em relação às respostas encontradas no reteste, observou-se que todos os sujeitos que falharam no primeiro teste (11 na OD e 9 na OE) obtiveram presença de resposta no reteste. Nota-se que todos os RN que falharam voltaram para realizar o reteste, fato que não é comum. Dos 2,9% dos RN avaliados por Machado et al.<sup>5</sup>, apenas 75,0% voltaram para o reteste; desses, 73,3% passaram e 26,6% falharam.

Na pesquisa do reflexo cócleo-palpebral constatou-se que a maioria dos sujeitos apresentaram presença desse reflexo (99,0%); apenas um sujeito não apresentou o reflexo. Azevedo<sup>1</sup> afirma que o fato de o RN apresentar EOA transientes presentes e ausência de reflexo cócleo-palpebral sugere que, apesar da cóclea estar íntegra, a criança pode ter alteração retrococlear.

Este trabalho possibilitou a caracterização do serviço de triagem auditiva neonatal, iniciado em julho de 2004, que tem como objetivo detectar precocemente a deficiência auditiva na população do Sistema Único de Saúde (SUS) dependente de um hospital e maternidade do interior do estado de São Paulo.

## CONCLUSÃO

- A maioria dos sujeitos da amostra era do sexo feminino.

- A maioria dos RN passou no teste em ambas as orelhas e apresentou reflexo cócleo-palpebral.

- Dos RN que falharam no primeiro teste, a maioria passou no reteste.

- Não houve diferença significativa entre as orelhas.

- Dos RN avaliados não foi encontrado nenhum com perda auditiva de origem coclear, entretanto o número reduzido de RN avaliados neste trabalho (cem) é insuficiente para a detecção de deficiência auditiva (1 a 3:1000).

A partir dos dados obtidos, verificou-se que a maior parte das crianças que realizaram a triagem auditiva neonatal passou no teste, porém a continuidade da realização desse exame na maternidade poderá auxiliar na detecção precoce da deficiência auditiva e possível intervenção antes dos seis meses de vida.

## REFERÊNCIAS

1. Azevedo MF, Vieira RM, Vilanova LCP. Desenvolvimento auditivo de crianças normais e de alto risco. São Paulo: Plexus; 1995. p.11-4.
2. Ramos BD. Importância da audição no desenvolvimento da linguagem. In: Caldas N, Caldas Neto S, Sih T. Otologia e audiologia em pediatria. Rio de Janeiro: Revinter; 1999. p.168-71.
3. Weber BA, Diefendorf A. Triagem auditiva neonatal. In: Musiek FE, Rintelmann WF. Perspectivas atuais em avaliação auditiva. Barueri: Manole; 2001. p.323-41.
4. Nóbrega M. Triagem audiológica universal. In: Caldas N, Caldas Neto S, Sih T. Otologia e audiologia em pediatria. Rio de Janeiro: Revinter; 1999. p.208-10.
5. Machado MS, Oliveira TMT, Cóser PL. Triagem auditiva neonatal universal: projeto piloto no Hospital Universitário de Santa Maria (RS), Brasil. *Pró-Fono Rev Atual Cient.* 2002; 14(2):199-204.
6. Martin BLL, Martin GK, Telischi FF. Emissões otoacústicas na prática clínica. In: Musiek FE, Rintelmann WF. Perspectivas atuais em avaliação auditiva. Barueri: Manole; 2001. p.163-92.
7. Gattaz G. Registro das emissões otoacústicas evocadas e sua aplicação clínica na audiologia infantil. In: Caldas N, Caldas Neto S, Sih T. Otologia e audiologia em pediatria. Rio de Janeiro: Revinter; 1999. p.211-5.
8. Norton SJ, Stover LJ. Emissões otoacústicas: um novo instrumento clínico. In: Katz J. Tratado de audiologia clínica. Barueri: Manole; 1999. p.444-58.
9. Fuzetti CB, Lewis DR. Emissões otoacústicas espontâneas e evocadas por estímulo transiente em recém-nascidos. *Pró-Fono Rev Atual Cient.* 2003; 15(2):189-98.
10. Basseto MCA, Chiari BM, Azevedo MF. Emissões otoacústicas evocadas transientes (EOAET): amplitude da resposta em recém-nascidos a termo e pré-termo. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003; 69(1):84-92.

Recebido em: 6/7/2005

Versão final reapresentado em: 20/4/2006

Aprovado em: 15/5/2006

# AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL EM FERRO DE JOVENS ESTUDANTES EM REGIME DE ALIMENTAÇÃO OVOLACTOVEGETARIANA

## *ASSESSMENT OF THE NUTRITIONAL STATUS OF IRON IN YOUNG STUDENTS ON AN OVOLACTOVEGETARIAN DIET*

Késia Diego QUINTAES<sup>1</sup>  
Jaime AMAYA-FARFAN<sup>2</sup>

### RESUMO

#### **Objetivo**

Investigar o estado nutricional de ferro de jovens matriculados em regime de internato em um instituto religioso de ensino.

#### **Métodos**

Cinquenta e seis estudantes com idade entre 14 e 24 anos reuniram critérios de inclusão, consentiram em participar do estudo ou obtiveram autorização dos pais quando menores de 18 anos, sendo 40 do sexo feminino e 16 do masculino. Hemograma, ferritina sérica, ferro sérico, índice de saturação da transferrina, capacidade ligadora total do ferro, foram análises hematológicas realizadas para determinar o estado nutricional de ferro dos participantes.

#### **Resultados**

Foi verificado que 70% dos participantes apresentavam anemia, enquanto que 28% apresentavam parâmetros hematológicos normais. Em 38% dos participantes foi diagnosticado anemia ferropriva.

---

<sup>1</sup> Professora Doutora, Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Hospital Heliópolis. Rua Cônego Xavier, 276, 04231-030, São Paulo, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: K.D. QUINTAES. E-mail: <kesiadq@yahoo.com.br>.

<sup>2</sup> Professor Doutor, Departamento de Alimentos e Nutrição e Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação, Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

## Conclusão

Os jovens desta Instituição mostraram alta incidência de anemia ferropriva, em especial aqueles do gênero feminino. É recomendável que as dietas vegetarianas servidas impositivamente em Instituições educacionais sejam adequadamente balanceadas para a promoção da saúde.

**Termos de indexação:** anemia; dieta vegetariana; ferritina; índice de massa corporal; sangue.

## ABSTRACT

### Objective

*To investigate the nutritional status of iron in young people living in a religious boarding educational institution.*

### Methods

*Fifty-six students with ages ranging from 14 to 24 years were within the inclusion criteria and accepted to participate in the study, or received their parents' consent if they were younger than 18 years; 40 were female and 16 were male. Full blood test, serum ferritin, serum iron, transferrin saturation index and total iron-binding capacity were analyzed to determine the nutritional status of iron in the participants.*

### Results

*Seventy percent of the subjects exhibited anemia while 28% presented normal blood parameters. Thirty-eight percent of the participants presented iron deficiency anemia.*

### Conclusion

*The students of this institution presented a high incidence of iron deficiency anemia, especially females. We recommend that imposed vegetarian diets served in educational institutions are adequately balanced in order to promote health.*

**Indexing terms:** anemia; diet, vegetarian; ferritin; body mass index; blood.

## INTRODUÇÃO

Por definição, dieta vegetariana é aquela que não contém carne, peixe ou ave<sup>1,2</sup>. Se não restringirem alguns alimentos derivados destes, tais como ovos, leite ou ambos, são denominados, respectivamente, de ovovegetariana, lactovegetariana e ovolactovegetariana<sup>2</sup>. Cerca de 2,5% da população norte-americana, o que corresponde à aproximadamente 4,8 milhões de pessoas, é adepta ao regime alimentar vegetariano<sup>1</sup> e alguns trabalhos indicam que tem sido verificada uma tendência de aumento no número de adeptos e simpatizantes do vegetarianismo em todo o mundo<sup>1,2</sup>.

As dietas vegetarianas, se devidamente planejadas, podem ser saudáveis e adequadas

nutricionalmente, auxiliando no tratamento e prevenção de algumas doenças<sup>1</sup>. A adesão ao vegetarianismo pode ser motivada pela busca racional de um estilo de vida saudável, embora existam também outros motivos como, o humanitário, o religioso e, em situações extremas, o econômico<sup>2,3</sup>. Budistas e Adventistas do Sétimo Dia são segmentos da população majoritariamente compostos por adeptos ao vegetarianismo, uma vez que o princípio da alimentação vegetariana está inserido nas filosofias que regem estas religiões<sup>2</sup>.

A Igreja Advenstista, no âmbito mundial, adota o regime vegetariano nas refeições produzidas em seus estabelecimentos de ensino. No Brasil, a primeira escola adventista surgiu em 1896 na cidade

de Curitiba, PR. Atualmente há aproximadamente 400 escolas de ensino fundamental e 118 de ensino médio, distribuídas em todo País. Há também cinco unidades da mesma denominação ofertando cursos de nível superior, que englobam mais de cinco mil alunos<sup>4</sup>.

Há em funcionamento no Brasil 14 Institutos Adventistas de Ensino. O sistema educacional adotado por estes institutos pode ser em regime aberto (externato) ou fechado (internato). As refeições nos institutos são produzidas no próprio estabelecimento e servidas aos alunos em refeitórios construídos para tal fim. Os alunos sob regime externo têm opção de realizar suas refeições no estabelecimento ou fora dele, enquanto que os internos permanecem restritos ao regime vegetariano/ovolactovegetariano adotado pela Instituição<sup>4</sup>.

A maior parte dos alunos matriculados nestas instituições de ensino são crianças e jovens<sup>4</sup>. Sabe-se que a necessidade orgânica de ferro nessas etapas da vida é substancialmente elevada<sup>5</sup>, podendo não ser alcançada quando há consumo excessivo de alimentos de origem vegetal<sup>3,6</sup>.

Quarenta por cento do ferro nos alimentos cárneos está na forma heme, com utilização fisiológica independente dos constituintes da dieta e biodisponibilidade superior à do ferro inorgânico<sup>6</sup>. Tem sido demonstrado que, mesmo quando indivíduos vegetarianos apresentam ingestão de ferro similar aos onívoros<sup>2</sup>, a biodisponibilidade do elemento está comprometida pela presença de substâncias quelantes que interferem na absorção<sup>2,6</sup>.

Assim, quando a ingestão alimentar de indivíduos vegetarianos não ocorre de forma balanceada, as necessidades diárias de ferro podem não ser atendidas: tanto qualitativa, como quantitativamente. Tal situação pode resultar no desenvolvimento da anemia ferropriva. Por essa razão, este estudo objetivou avaliar o estado nutricional de ferro de jovens matriculados em uma Instituição Adventista de Ensino de Lavras, MG, Brasil.

## MÉTODOS

O Instituto Adventista de Ensino de Minas Gerais (IAEMG), localizado em Lavras (MG, Brasil), foi previamente contactado e informado sobre a natureza da pesquisa. Este estabelecimento adota regime ovolactovegetariano no preparo das refeições servidas aos alunos. A Instituição informou que, até a ocasião da coleta de dados, nunca havia tido um responsável técnico pelo preparo e distribuição das refeições.

Por ocasião do estudo, estavam regularmente matriculados na Instituição 281 alunos, com idade entre 14 e 26 anos, sendo que 195 estavam em regime de internato com idade mínima de 14 anos. Estes alunos internos receberam esclarecimento prévio sobre a natureza da pesquisa e a adesão ao estudo foi efetuada mediante assinatura do termo de concordância. Para os indivíduos com idade inferior a 18 anos foi requerida a autorização do responsável legal.

Os critérios de seleção dos participantes seguiram os parâmetros: 1) idade entre 14 e 26 anos; 2) ciclos menstruais regulares, para participantes do gênero feminino; 3) ausência de doença que necessitasse de acompanhamento médico; 4) ausência de procedimentos cirúrgicos nos últimos 6 meses; sem história de doença cardíaca, hepática ou renal, diabetes, alcoolismo, câncer, hipertensão, irregularidades menstruais, problemas reprodutivos; 5) ausência de suspeita de gravidez, gravidez ou amamentação; 6) não ter feito uso de medicamentos e/ou suplementos nutricionais nos últimos três meses que antecederam a pesquisa (ex. terapia hormonal, antiácidos, complexos vitamínicos); 7) ser aluno matriculado em regime de internato no instituto.

O estudo efetuado foi do tipo ensaio de campo, sendo a amostra composta pelos indivíduos que preenchiam as características acima descritas e que consentiram espontaneamente em participar da pesquisa. Os participantes foram agrupados pelo gênero e segundo o hábito alimentar: a) os que são vegetarianos somente no período letivo, denominados como vegetarianos condicionais (VC); b) os que são sempre vegetarianos (V).

Informações referidas a respeito da altura (m) e peso corporal (kg) foram obtidas durante entrevista com os participantes e usadas para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) o qual foi comparado com os parâmetros preconizados pela Organização Mundial da Saúde<sup>7</sup>, segundo a idade. Para indivíduos com idade até 20 anos foram considerados os seguintes critérios como pontos de corte, segundo a idade e gênero: magreza ou baixo peso: IMC < Percentil 5; eutrofia: IMC > Percentil 5 e < Percentil 85; sobrepeso: IMC > Percentil 85; obesidade: IMC > Percentil 85. Para os demais indivíduos foram usados os seguintes valores como pontos de corte: magreza (IMC < 18,4), eutrófico (18,5 < IMC < 24,9), sobrepeso grau I (25,0 < IMC < 29,9) e sobrepeso grau II (30,0 < IMC < 39,9), sobrepeso grau III (IMC > 40)<sup>7</sup>. No grupo dos indivíduos vegetarianos foram coletadas também informações sobre o tempo de adesão bem como o tipo de restrição alimentar efetuada.

A coleta de amostra de sangue dos participantes ocorreu nas instalações da própria Instituição, no mês de agosto de 2002, por profissional habilitado (farmacêutico) munido de material esterilizado e descartável. Cerca de 10mL de sangue dos indivíduos em jejum foram coletados em tubos *Vacutainers* (Becton Dickinson, São Paulo, Brasil), sendo 5mL em tubo com anticoagulante (EDTA ou heparina) e 5mL em tubo simples. O sangue contido no tubo sem anticoagulante teve o soro separado por centrifugação. Todas as amostras foram mantidas refrigeradas à temperatura de 4°C até a análise laboratorial, que foi realizada no prazo máximo de até 48 horas após a coleta.

O estado nutricional relativo ao ferro foi estimado a partir de múltiplos indicadores mensurados nas amostras: hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), ferritina e ferro séricos, capacidade total de ligação do ferro (CTLF) e o índice de saturação da transferrina (IST). Esse último foi calculado aplicando a fórmula: (ferro sérico/CTLF) x 100.

A CTLF é um indicador hematológico útil na avaliação do estado nutricional de ferro. Essa capacidade se eleva na deficiência de ferro, refletindo

depleção das reservas. A faixa do valor de referência da CTLF vai de 250 a 390µg/dL<sup>8</sup>.

Os valores individuais foram considerados normais segundo os seguintes parâmetros: Hb ≥ 12g/dL, Ht ≥ 38,0% e Hb ≥ 13g/dL, Ht ≥ 40% para os gêneros feminino e masculino, respectivamente<sup>9,10</sup>; ferritina sérica ≥ 12µg/L<sup>9,10</sup>; saturação da transferrina ≥ 15%<sup>10</sup>; ferro sérico ≥ 15µg/L<sup>11</sup>. O estado nutricional de ferro foi classificado em níveis, conforme sugerido por Cook et al.<sup>10</sup> e Houston et al.<sup>11</sup>, que são apresentados no Quadro 1.

A concentração da Hb foi determinada em um analisador automático *Coulter STKS Analyser* (Coulter Corporation - Miami, Fl, USA). A ferritina plasmática foi mensurada por quimioluminescência no equipamento ACS180 *Plus* (Bayer Corporation, Dublin, Irlanda). O ferro sérico e a saturação da transferrina foram determinados pelo método Goodwin modificado utilizando um fotômetro semi-automático *Humalyzer 2000* (Human - Wiesbaden, Hessen, Germany).

Os dados foram agrupados segundo o hábito alimentar dos alunos em, vegetariano sempre (V) e

**Quadro 1.** Parâmetros usados na classificação do estado nutricional de ferro.

Classificação	Parâmetros
Normal <sup>9,10</sup>	Hb ≥ 12g/dL; Ht ≥ 38,0% no gênero feminino Hb ≥ 13g/dL; Ht ≥ 40% no gênero masculino Ferritina sérica ≥ 12µg/L
Anemia <sup>11</sup>	Hb < 12,0g/dL e/ou Ht < 38% no gênero feminino Hb < 13,0g/dL e/ou Ht < 40% no gênero masculino
Anemia ferropriva <sup>10,11</sup>	Hb < 12,0g/dL e/ou Ht < 38% no gênero feminino Hb < 13,0g/dL e/ou Ht < 40% no gênero masculino Ferritina sérica < 12,0µg/L
Depleção de ferro <sup>11</sup>	Ferritina sérica < 15,0µg/L
Deficiência de ferro <sup>11</sup>	Dois indicadores anormais do estado de ferro no organismo

Fonte: Brasil<sup>9</sup>; Cook et al.<sup>10</sup>; Houston et al.<sup>11</sup>.

Nota: Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito.

vegetariano condicional (VC). Média e desvio-padrão (DP) foram calculados para a idade, IMC e para os indicadores hematológicos. Os valores médios dos exames laboratoriais foram comparados ao padrão para o gênero. A classificação do estado nutricional de ferro foi expressa percentualmente de forma global, por gênero e também segundo o hábito alimentar. No mesmo gênero, a diferenças entre os valores médios dos indicadores hematológicos entre os grupos V e VC foram avaliadas por análise de variância (ANOVA) fator duplo sem repetição, sendo consideradas significantes aquelas com  $p \leq 0,05$ <sup>12,13</sup>.

Por se tratar de pesquisa envolvendo seres humanos, o protocolo do estudo foi construído considerando os princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki, ao mesmo tempo atendendo a legislação brasileira vigente (Resolução 196/96). Desta forma, o projeto só entrou em execução após ser aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Campinas (parecer n.317/2001).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Cinquenta e seis indivíduos, 40 do gênero feminino e 16 do masculino, apresentaram perfil condizente com os pré-requisitos e se interessaram em participar do estudo, não havendo desistência no momento da coleta de sangue. Tais números representaram uma amostragem de 28,7% do total de alunos matriculados na Instituição em regime de internato na época do estudo ( $n=195$ ). Os demais alunos matriculados não participaram do estudo por

não concordarem em participar ou por não preencherem os requisitos necessários. Com relação ao gênero, 71,4% eram do feminino e 28,6% do masculino.

A idade dos participantes variou entre 14 e 24 anos, sendo a média global de 16,68 anos (DP=2,39). Quando discriminados por gênero, a idade média dos participantes foi de 16,75 anos (DP=2,72) e 16,50 (DP=1,26), para mulheres e homens, respectivamente.

No gênero feminino ( $n=40$ ), duas participantes se declararam vegetarianas restritas (5,0%), ou seja, além da carne elas não ingeriam alimentos derivados de animais tais como leite e ovos. Não houve participante no gênero masculino ( $n=16$ ) que fosse vegetariano restrito, mas foi detectada a presença de um indivíduo que nunca comeu carne (6,3%).

Podem ser observadas (Tabela 1) as características da amostra, classificadas pelo gênero e pelo hábito alimentar, considerando o fato de ser vegetariano sempre (V) ou somente durante o período letivo/condicional (VC).

A maioria (96,4%) dos alunos era eutrófica, independente do hábito alimentar. Todos os indivíduos do gênero masculino e aqueles VC do gênero feminino foram considerados eutróficos pelos parâmetros da Organização Mundial da Saúde<sup>7</sup>. Entre os indivíduos do gênero feminino V, uma jovem com 22 anos de idade foi considerada com sobrepeso grau I (IMC=28,6kg/m<sup>2</sup>) e outra jovem com 15 anos foi classificada com baixo peso, por estar abaixo do percentil 5.

**Tabela 1.** Características descritivas dos alunos vegetarianos sempre (V) e vegetarianos condicionais (VC).

Indicadores	Masculino		p-valor	Feminino		p-valor				
	V (n=5)			VC (n=23)						
	M	DP		M	DP					
Idade (anos)	16,20	1,10	16,64	1,51	0,985	17,62	2,96	15,78	2,12	0,712
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	19,87	2,22	21,43	2,54	0,670	20,98	2,81	21,68	2,55	0,462
Tempo de vegetarianismo (anos)	0,70	0,00*	ns			4,04	3,80	ns		

Notas: ns= Não se aplica; (\*) não contabilizado indivíduo que nunca comeu carne; V= vegetariano; VC= vegetariano condicional (apenas no período letivo).

**Tabela 2.** Valores dos indicadores hematológicos dos indivíduos participantes do estudo.

Indicadores	Masculino		Feminino		p-valor	Masculino		Feminino		p-valor
	V (n=5)		VC (n=11)			V (n=17)		VC (n=23)		
	M	DP	M	DP		M	DP	M	DP	
Hemoglobina (g/dL)	12,6 <sup>b</sup>	0,6	14,2 <sup>a</sup>	1,2	0,05	12,2	1,1	12,3	0,7	0,26
Hematócrito (%)	39,8	0,8	40,6 <sup>a</sup>	3,1	0,29	35,3	2,5	35,3	1,8	0,50
Ferritina (µg/L)	23,8 <sup>b</sup>	8,1	39,2 <sup>a</sup>	23,0	0,05	17,2	15,6	19,2	16,0	0,51
Ferro sérico (µg/L)	124,2	63,0	167,4	98,0	0,43	87,7	38,0	97,9	66,0	0,50
CTLF (µg/dL)	404,2	58,0	405,5	114,0	0,96	407,9	78,0	397,4	7,0	0,53
IST (%)	29,8 <sup>b</sup>	11,0	38,9 <sup>a</sup>	12,0	0,05	21,8	10,0	23,7	13,0	0,47

Notas: Letras sobrescritas diferentes na mesma linha e subgrupo indicam diferenças estatísticas significativas ( $p \leq 0,05$ ); CTFL: Capacidade total de ligação do ferro; IST: Índice de saturação da transferrina.

Com relação ao tempo no regime, foi verificado que o subgrupo feminino apresentou-se maior, quando comparado ao masculino. A maior prevalência de indivíduos vegetarianos no gênero feminino em relação ao masculino tem sido relatada por outros autores<sup>2,3</sup>. Estão registrados (Tabela 2) os valores dos indicadores bioquímicos do estado nutricional de ferro dos indivíduos participantes do estudo.

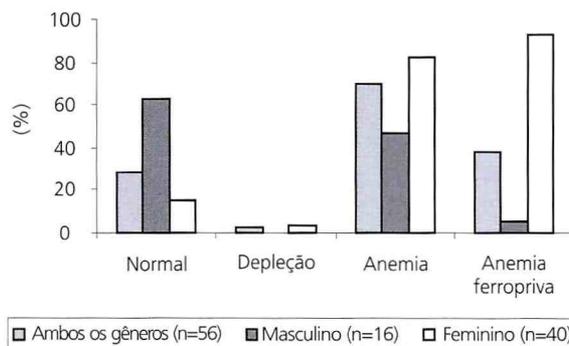
No gênero masculino foi observada diferença estatisticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ) entre os grupos V e VC para os seguintes indicadores hematológicos: hemoglobina, ferritina e índice de saturação da transferrina (IST). Essa evidência aponta para um melhor quadro de estado nutricional de ferro nos indivíduos VC em relação aos do grupo V.

No gênero feminino, os indicadores hematológicos dos indivíduos dos grupos V e VC apresentaram valores sem diferenças estatisticamente significantes entre si. Em termos absolutos, entretanto, foi observado um estoque de ferro ligeiramente superior no grupo VC, evidenciado pelos teores de ferritina e ferro sérico. A ferritina é o indicador bioquímico-hematológico freqüentemente apontado como deficiente em indivíduos vegetarianos, especialmente do gênero feminino<sup>2</sup>.

Os valores médios da capacidade total de ligação do ferro (CTFL) estavam todos acima do máximo estabelecido ( $390 \mu\text{g/dL}$ <sup>8</sup>), independente do gênero ou tipo de alimentação (V ou VC), indicando indiretamente um baixo nível das reservas orgânicas de ferro em 100% da população estudada.

Pode ser observada (Figura 1), a classificação do estado nutricional de ferro na população total que integrou o estudo. O percentual de indivíduos diagnosticados hematologicamente como normais foi de 28,0%. Entre os participantes do gênero masculino, 62,5% foram diagnosticados como normais, ao passo que somente 15,0% dos indivíduos do gênero feminino estavam nesta categoria. O gênero feminino apresentou 2,5% de participantes com estado nutricional de ferro classificado como depleção. No masculino, nenhum indivíduo foi classificado nesta categoria.

O estado de depleção está situado de forma intermediária entre a classificação normal e a de anemia ferropriva<sup>8,10</sup>. Assim, a depleção é o primeiro estágio em direção à anemia, indicando que há um balanço marginal de ferro no organismo<sup>8</sup>. A incidência



**Figura 1.** Classificação do estado nutricional de ferro dos indivíduos participantes do estudo (n=56).

de anemia observada nos alunos foi de 70,0%, sendo de 82,5% e de 37,5% nos gêneros feminino e masculino, respectivamente (Figura 1), índices considerados alarmantes. Em indivíduos adolescentes onívoros residentes em São Paulo (SP, Brasil), foi reportada a incidência de 11,0% de anemia, sendo esta predominante no gênero feminino e na fase púbera<sup>14</sup>.

Foi verificado que 38,0% dos casos de anemia eram do tipo ferropriva, sendo 94,7% no gênero feminino e 5,3% no masculino. A prevalência de anemia ferropriva entre jovens vegetarianos de ambos os gêneros no Canadá e em Taiwan é estimada como sendo de 17,0%<sup>2</sup>. Desta forma, a incidência da anemia ferropriva observada na população em estudo se mostrou 223,0% maior em relação a grupos populacionais similares no exterior.

O estado nutricional de ferro do gênero feminino foi considerado inferior ao do masculino. A literatura científica relata que a maior prevalência de deficiência de ferro e de anemia ferropriva ocorre no gênero feminino<sup>2,10,14</sup>. Por outro lado, também está documentado que indivíduos vegetarianos e ovolactovegetarianos são mais susceptíveis à deficiência de ferro bem como à anemia ferropriva<sup>2,3</sup>.

Fitatos e polifenóis, entre outros compostos contidos nos alimentos de origem vegetal reduzem a absorção do ferro inorgânico da refeição e colaboram para o quadro de deficiência de ferro e anemia ferropriva<sup>2,4</sup>. A inadequação percentual de ferro de dietas vegetarianas é o terceiro fator que contribui para agravar a situação descrita<sup>2,3,15</sup>. Cabe enfatizar que dietas vegetarianas balanceadas não oferecem risco ao adepto no que diz respeito à deficiência de ferro ou anemia ferropriva<sup>1</sup>.

Considerando que a Instituição tem por filosofia adotar o regime alimentar ovolactovegetariano, seria importante que a mesma tomasse algumas medidas a fim de prevenir a situação constatada. Entre estas destacamos que as refeições deveriam ser produzidas sob supervisão de um responsável técnico da área de alimentos e nutrição. Concomitantemente seria importante que fosse implantado um trabalho de educação nutricional junto aos estudantes para auxiliar na prevenção da anemia.

A necessidade de intervenções visando controle da prevalência da anemia ferropriva se faz necessária tendo em vista seus efeitos na qualidade de vida, morbidade e mortalidade<sup>16</sup>. A suplementação com ferro aos grupos populacionais mais vulneráveis, usualmente gestantes, nutrízes e lactentes, deve abranger os vegetarianos<sup>3</sup>. A fortificação de alimentos bem como orientações sobre modificações da dieta representam medidas complementares e devem ser incrementadas<sup>15</sup>, entretanto, no caso de vegetarianos a modificação da dieta deve respeitar as práticas alimentares adotadas.

Em se tratando de fortificação de alimentos em países em desenvolvimento, o uso da panela de ferro na adequação do ferro dietético tem sido considerado como uma medida válida indicada por vários estudos, com a vantagem de não interferir no hábito alimentar da população e possuir baixo custo operacional<sup>3,17-19</sup>. Tal medida seria uma opção prática para a Instituição, empregando-se utensílios com qualidade comprovada para evitar eventuais focos de contaminação por metais, visando tanto manter seus princípios filosóficos sobre padrão alimentar quanto a saúde e o estado nutricional de ferro adequado de seus alunos.

Finalmente, seria prudente que Instituições educativas, com filosofias restritivas quanto à alimentação com produtos de origem animal, inserissem na rotina administrativa avaliações sistemáticas do estado nutricional em ferro dos alunos, com profissional da área de saúde, por se tratar de um setor da população com elevado risco decorrente da faixa etária e o regime alimentar. A vigilância sobre a saúde e nutrição dos internos deve ser adotada como rotina em Instituições como esta.

## CONCLUSÃO

O estado nutricional relativo ao ferro dos jovens internados nesta instituição de ensino é preocupante. Foi observado que apenas 28% deles apresentavam indicadores hematológicos dentro da normalidade. Por outro lado, o percentual de anêmicos foi de 70%, sendo que por categoria a anemia ferropriva afetava 38% dos alunos participantes do

estudo. A maior incidência se registrou no gênero feminino. Seria recomendável que as refeições fossem produzidas com a supervisão de responsável técnico, o que poderia auxiliar na educação nutricional desta população e implantar métodos coadjuvantes na prevenção e combate às anemias. Os benefícios de um regime alimentar assistido redundariam na boa saúde dos alunos, possivelmente podendo ter impacto positivo no desempenho escolar.

Instituições educativas desta natureza deveriam inserir na rotina administrativa avaliação sistemática do estado nutricional em ferro dos jovens matriculados, com profissional da área de saúde, considerando que tanto pela faixa etária como pelo regime alimentar adotado, eles se tornam duplamente susceptíveis a alterações hematológicas. Dependendo da intensidade e duração, o déficit de ferro no organismo pode trazer prejuízos irreversíveis à saúde.

#### A G R A D E C I M E N T O S

Ao Instituto Adventista de Ensino de Minas Gerais (IAEMG) e aos alunos que se dispuseram a participar do estudo, à Bayer do Brasil, Becton Dickinson, Laboratório Anchieta Diagnose, *In Vitro* Diagnóstica e Álamo Centro Diagnóstico.

#### R E F E R Ê N C I A S

1. The American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian Diets. *J Am Diet Assoc.* 2003; 103(10):748-65.
2. Huang YC, Lin WJ, Cheng CH. Nutrient intakes and iron status of healthy young vegetarians and nonvegetarians. *Nutr Res.* 1999; 19:663-74.
3. Gibson RS, Donavan UM, Heath A-LM. Dietary strategies to improve the iron and zinc nutriture of young woman following a vegetarian diet. *Plant Foods Hum Nutr.* 1997; 51(1):1-16.
4. União Central Brasileira [Internet]. Igreja Adventista do Sétimo dia [acesso em 10 jun 2005]. Disponível em: <http://www.ucb.org.br/default.aspx>
5. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poss M. Dietary reference intakes: vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. *J Am Diet Assoc.* 2001; 101(3):294-301.
6. Monsen ER. Iron nutrition and absorption: dietary factors which impact iron bioavailability. *J Am Diet Assoc.* 1988; 88(7):786-90.
7. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva; 1995; 854:1-452
8. Paiva AA, Rondó PHC, Guerra-Shinohara EM. Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. *Rev Saúde Pública.* 2000; 34(4):421-6.
9. Brasil. Ministério da Saúde. 1993. Portaria n.1376 de 19 de novembro de 1993. Diário Oficial da União. 1993; 2 dez; seção 1.
10. Cook JD, Finch CA, Smith N. Evaluation of the iron status of a population. *Blood.* 1976; 48(3):449-55.
11. Houston MS, Summers SL, Soltesz KS. Lifestyle and dietary practices influencing iron status in university women. *Nutr Res.* 1997; 17:9-22.
12. SAS User's Guide Statistics. Version 6. Cary (NC): SAS Institute; 1989.
13. Levine DM, Berenson ML, Stephan D. Estatística: teoria e aplicações usando microsoft excel em português. Rio de Janeiro: Livros Técnicos Científicos; 2000. 811 p.200.
14. Iuliano BA, Frutuoso MFP, Gambardella AMD. Anemia em adolescentes segundo maturação sexual. *Rev Nutr.* 2004; 17(1):37-43.
15. Reddy S, Sanders TAB. Haematological studies on pre-menopausal Indian and Caucasian vegetarians compared with Caucasian omnivores. *Br J Nutr.* 1990; 64(2):331-38.
16. Cardoso MA, Penteadó MVC. Intervenções nutricionais na anemia ferropriva. *Cad Saúde Pública.* 1994; 10(2):231-40.
17. Geerligts PD, Brabin BJ, Omari AA. Food prepared in iron cooking pots as an intervention for reducing iron deficiency anaemia in developing countries: a systematic review. *J Hum Nutr Diet.* 2003; 16(4): 275-81.
18. Adish AA, Esrey SA, Gyorkos TW, Jean-Baptiste J, Rojhani A. Effect of consumption of food cooked in iron pots on iron status and growth of young children: a randomised trial. *Lancet.* 1999; 353(9154):712-6.
19. Quintaes KD. Papel das panelas de ferro no tratamento e prevenção de anemia ferropriva. *Rev Ciênc Méd.* 2005; 14(6):529-36.

Recebido em: 17/12/2005  
 Versão final reapresentada em: 26/5/2006  
 Aprovado em: 19/6/2006

# MÉTODO PARA SELEÇÃO E AQUISIÇÃO DE SOLUÇÕES DEGERMANTES SEM ANTI-SÉPTICO E DISPENSADORES PARA LAVAGEM DE MÃOS

## *METHOD FOR SELECTING AND ACQUIRING ANTISEPTIC-FREE SOAP AND HAND-WASHING DISPENSERS*

Rosimeire Aparecida Mendes LOPES<sup>1</sup>  
Fátima Cristiane Lopes Goulart FARHAT<sup>1</sup>  
Janice Franco Ferreira da Silva VEIGA<sup>1</sup>  
Roseli CALIL<sup>1</sup>

### RESUMO

#### **Objetivos**

Descrever método para seleção e aquisição de soluções degermantes sem anti-sépticos e dispensadores para lavagem das mãos.

#### **Métodos**

Foi realizado teste cego dos produtos de setembro a novembro de 2003, num período de dez dias consecutivos. Foram selecionadas para o teste as unidades de internação de ginecologia, alojamento conjunto e patologia obstétrica e cada uma testou apenas uma marca do conjunto de solução degermante e dispensador. Os resultados foram anotados no Formulário de Teste de Produto. De acordo com o desempenho do produto, os usuários concluíram os testes com parecer favorável ou desfavorável utilizado como critério de classificação do produto.

#### **Resultados**

Participaram da licitação três fornecedores que tinham o registro do produto na área de cosméticos. Os formulários de teste de produto enviados às unidades

---

<sup>1</sup> Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas. Rua Alexander Fleming, 101, 13083-970, Cidade Universitária, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: R. CALIL. E-mail: <rosi@caism.unicamp.br>.

selecionadas foram devolvidos e encontravam-se devidamente preenchidos. Das marcas testadas duas foram aprovadas e uma reprovada pela equipe de saúde. Todos os dispensadores foram alvo de insatisfação por parte dos usuários. Não houve, porém, relatos sobre quebra ou outros defeitos. Embora não tenha ocorrido aprovação do dispensador, o processo de aquisição seguiu o critério de aprovação da solução degermante sem anti-séptico de menor preço entre as duas marcas classificadas. Não houve contestação por parte dos fornecedores sobre a realização do teste e da utilização de seus resultados nos critérios para aquisição dos produtos.

### **Conclusão**

Os produtos adquiridos por meio desse método mantiveram seus resultados satisfatórios após aquisição e utilização em todas as unidades assistenciais do hospital.

**Termos de indexação:** lavagem de mãos; triclosan; dermatite de contato; riscos ocupacionais.

## **A B S T R A C T**

### **Objective**

*Describe the method for selecting and acquiring soap without anti-septic and hand-washing dispensers.*

### **Methods**

*A blind test was applied from September to November 2003, in a period of 10 consecutive days. The Gynecology inpatient Unit, the Rooming In and Obstetric Pathology inpatient Unit were elected to perform the test; each one tested only one brand of soap without anti-septic and dispenser sets. Results were written down on the Product Test Form. According to each product performance users concluded the forms with a favorable or unfavorable opinion and this was used as the product classification criterion.*

### **Results**

*Three dealers who had cosmetics registered products participated in this bidding. The Product Test Forms sent to the elected hospital units were properly filled out and returned. From the tested brands, two were approved by the health team and one was not. Users were disappointed with all the dispensers. However, there were no reports on breakage or other defects. Although the dispensers were not approved, the acquisition process of antiseptic-free soap was done taking into account the lowest price between the two classified brands. The suppliers did not contest the test or the results when these were used as criteria for acquiring the products.*

### **Conclusion**

*The products acquired through this method maintained their satisfactory results after acquisition and utilization in all the assistance units of the Hospital.*

**Indexing terms:** *handwashing; triclosan; dermatitis, contact; occupational risks.*

## **I N T R O D U Ç Ã O**

A higienização das mãos pelos profissionais da saúde é considerada uma das principais ações para reduzir as taxas de transmissão de agentes

patogênicos no ambiente hospitalar e conseqüentemente interferir na diminuição das taxas de infecções nosocomiais<sup>1,2</sup>. Assim, um dos esforços das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) tem sido investir fortemente em medidas educativas

que garantam a adesão e a manutenção dessa prática<sup>3,4,5</sup>. No entanto, tem sido descrito que a adesão dos profissionais da saúde a essa prática tem sido baixa<sup>6</sup> e que pode estar relacionada à qualidade dos produtos utilizados, que causam irritação e ressecamento da pele das mãos<sup>7</sup>. Devido a essa preocupação, o Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (Caism) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) tem procurado adquirir e tornar disponível aos profissionais produtos que provoquem menos danos à pele, auxiliados pela presença de determinados componentes na formulação, como emolientes e umectantes, que ajudam a prevenir lesões. Devido à grande variedade de soluções degermantes sem anti-séptico disponíveis no mercado nacional, percebeu-se a necessidade de estabelecer uma metodologia para seleção dos produtos a serem adquiridos, minimizando a interferência de aspectos puramente subjetivos por parte dos usuários, compradores e fornecedores. Assim, este trabalho teve como objetivo descrever um método adotado para seleção e aquisição de soluções degermantes sem anti-sépticos e dispensadores para lavagem das mãos com a qualidade esperada.

## MÉTODOS

Foi elaborada nova descrição detalhada do produto para o processo de aquisição por um grupo de profissionais de áreas afins, composto por enfermeira responsável pela padronização de produtos, enfermeira da CCIH, médica da CCIH e farmacêutica, ficando assim definida: "Sabonete líquido degermante para lavagem de mãos com triclosan 0,3% (Irgasan DP 300), contendo formulação que atenda as seguintes condições: ser solúvel, produzir espuma, possuir tensoativos, emolientes e sobregordurantes em concentrações adequadas para limpar a pele sem promover seu ressecamento; hipoalergênico; de fácil remoção da pele; embalado em refil plástico individual de controle ajustável na porção do dosador, sem refluxo e com capacidade aproximada de 1 000mL. Deve acompanhar dispensador". O atendimento aos requisitos da legislação vigente e complementos foi obtido por

meio da solicitação de documentos a serem apresentados pelos fornecedores no processo de aquisição:

- Cópia do Registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) dentro do prazo legal para comercialização na área de medicamento ou cosmético;

- Descrição detalhada dos componentes da fórmula;

- Os dispensadores deverão ser fornecidos por meio de comodato de acordo com o número de pias para higienização de mãos existentes no Caism - Unicamp.

Foi realizado teste cego dos produtos num período de dez dias consecutivos entre setembro e novembro de 2003. Foram selecionadas para o teste as unidades de internação de ginecologia, alojamento conjunto e doença obstétrica e cada uma testou apenas uma marca do conjunto de solução degermante e dispensador. Os dispensadores e soluções degermantes vigentes nessas unidades foram retirados, garantindo que os produtos testados fossem os únicos disponíveis para uso continuado e por toda a equipe de saúde. Foram retiradas as caixas dos sachês e colocada uma etiqueta no dispensador, sobre o nome comercial do produto, indicando apenas "produto em teste", de forma a não permitir a identificação da marca pelos usuários e caracterizando um teste cego.

Cada responsável das unidades elegidas recebeu um formulário de teste de produto, contendo os seguintes aspectos a serem avaliados: características do dispensador quanto ao acionamento, quantidade dispensada e troca de refil; características da solução quanto ao poder de limpeza, formação de espuma e ressecamento da pele. Os campos do roteiro de avaliação descrição e marca foram codificados de forma a permitir a identificação do produto somente após a realização do teste e respectivo parecer pela unidade. De acordo com o desempenho do produto, os usuários concluíram os testes com parecer favorável ou desfavorável e o parecer foi utilizado como critério de classificação do produto.

## RESULTADOS

Participaram da licitação três fornecedores e as marcas cotadas estavam dentro das especificações do edital quanto ao descritivo, ao registro na Anvisa e à formulação. Na análise dos documentos, os três fornecedores tinham o registro dos seus produtos na área de cosméticos. Após essa análise prévia, as três marcas foram encaminhadas para os testes juntamente com o Formulário de Teste de Produto e houve preenchimento completo e retorno dos roteiros enviados às três unidades assistenciais.

Das três marcas testadas duas foram aprovadas e uma reprovada pela equipe de saúde pelo fato de provocar ressecamento da pele e fissura nas mãos de 10 dos 42 usuários. A marca reprovada estava em teste na unidade de internação da patologia obstétrica. A interrupção do teste ocorreu no quinto dia e os registros anotados na folha de teste.

Todos os dispensadores foram alvo de insatisfação por parte dos usuários, independentemente da marca e da qualidade das soluções degermantes testadas. As principais queixas foram relacionadas à força excessiva aplicada ao dispositivo (botão) para acionar a dispensação do produto e à quantidade insuficiente liberada para a lavagem das mãos em apenas um acionamento, necessitando acionamentos sucessivos para dispensação adequada. Foi também relatada a dificuldade para a sua abertura no momento da troca das bolsas vazias. Não houve, porém, relatos sobre quebra ou outros defeitos.

Embora não tenha ocorrido aprovação do dispensador das marcas testadas, o processo de aquisição seguiu o critério de aprovação da solução degermante sem anti-séptico, vencendo então a de menor preço entre as duas marcas classificadas. Não houve contestação por parte dos fornecedores sobre a realização do teste e da utilização de seus resultados nos critérios para aquisição dos produtos.

## DISCUSSÃO

No Caism/Unicamp é padronizada pela CCIH a utilização de solução degermante sem anti-séptico contendo na sua formulação triclosan 0,3% como preservante da fórmula atendendo a RDC nº 162 de 11 de setembro de 2001, para as unidades de baixo risco de infecção, como ambulatorios e unidade de internação. Atualmente no Brasil as soluções degermantes sem anti-sépticos têm seu registro na Anvisa na área de cosméticos, ficando apenas com registro na área de medicamento as soluções degermantes com anti-sépticos, o que resulta em uma grande variedade de marcas e formulações. Nessa licitação, a nova descrição do produto contribuiu para restringir a oferta de modalidades de apresentações devido ao detalhamento do produto compatível com as particularidades do seu uso nas instituições hospitalares, participando apenas três fornecedores.

Os sabões detergentes representam importantes fatores desencadeantes da dermatite de contato irritativa, pois provocam desnaturação das proteínas do estrato córneo, alteram os lipídios intercelulares e a flora natural da pele<sup>8</sup>. A presença de emolientes nas formulações previne o ressecamento e hiperemia na pele, contribuindo para a manutenção da hidratação do estrato córneo<sup>9</sup>, o que justifica a sua presença nos produtos para uso hospitalar.

Independentemente de estarem em conformidade com as exigências do edital, somente os produtos que obtiveram aprovação pela equipe e estavam dentro das especificações solicitadas continuaram no processo de aquisição. Mas durante o processo de escolha foram relatados ressecamento da pele e fissura nas mãos dos usuários durante a utilização de um dos produtos testados, desencorajando a prática da lavagem das mãos nesses trabalhadores e obrigando o uso de cremes hidratantes após o plantão. A partir do terceiro dia de teste, esse produto passou a ser fortemente questionado pela equipe quanto à sua qualidade, já que os trabalhadores com queixa dermatológica passaram a solicitar a substituição do produto pelo

anteriormente disponível na unidade. O teste dessa marca foi suspenso no quinto dia e os registros anotados na folha de teste. As outras duas marcas prosperaram com os testes até o décimo dia e foram aprovadas.

Em alguns estudos, a prevalência de queixa dermatológica relacionada ao uso de produtos para higienização das mãos chega a 30%<sup>10</sup> e os sintomas mais freqüentes são pele seca e avermelhada, fissuras, descamação e prurido<sup>11</sup>, repercutindo na integridade de barreira da pele. Embora estudos têm recomendado o uso regular de creme hidratante como medida para reduzir os sintomas da dermatite de contato irritativa entre os profissionais da área da saúde<sup>12</sup>, outras medidas devem ser instituídas para prevenir o aparecimento das lesões e garantir a adesão dos trabalhadores da saúde na higienização das mãos.

A aquisição de produtos coadjuvantes menos irritantes ou hipoalergênicos, como luvas de látex sem pó, soluções degermantes com ou sem anti-sépticos com características de pH compatível com a pele e com presença de umectantes, uso de solução alcoólica a 70%<sup>13,14</sup> e melhor qualidade do papel-toalha utilizado para secar as mãos após a sua lavagem<sup>15,16</sup> contribuem para a obtenção de melhores resultados. Este estudo teve como limitação não avaliar possíveis diferenças na prevalência de indivíduos com tendência à dermatite de contato irritativa nas unidades de internação nas quais os produtos foram testados. Apesar disso, o produto adquirido por meio desse método manteve seus resultados satisfatórios após a aquisição e utilização em todas as unidades assistenciais do hospital.

Tem sido descrito surto de infecção hospitalar associado à contaminação de sabonetes líquidos acondicionados em sistemas abertos<sup>17</sup>. Uma das medidas empregadas para evitar esta ocorrência é adquirir produtos acondicionados em sistemas fechados que evitem fracionamento, diluição e consequentemente manipulação. Essa modalidade de acondicionamento favorece a aquisição de produtos com características e particularidades intrínsecas às instituições hospitalares.

A insatisfação gerada pelas dificuldades encontradas no uso dos dispensadores das três marcas testadas confirmou a necessidade da sua inclusão no processo de avaliação, e não apenas no desempenho da solução degermante. As queixas ficaram centradas na força excessiva aplicada ao botão de dispensação, na quantidade insuficiente dispensada em um acionamento e dificuldade de abertura do dispensador para a troca do sachê.

Essa observação já foi constatada em estudo americano<sup>10</sup>, no qual descreveram que 35% dos dispensadores avaliados necessitavam de dois até quatro acionamentos para liberarem quantidade suficiente da solução anti-séptica. Durante o teste, não houve relatos sobre quebra ou outros defeitos, mas a dificuldade gerada para a abertura do dispensador pode ocasionar demora na reposição do refil e desabastecimento em um determinado dispensador<sup>10</sup> interferindo na realização da lavagem das mãos antes ou após realização de uma atividade assistencial.

O controle das doenças ocupacionais se dá principalmente pelo controle dos fatores de risco que podem levar ao aparecimento dessas doenças. Considerando que o Caism/Unicamp tem investido em ações educativas para aumentar a adesão dos profissionais da saúde quanto à lavagem das mãos e que sua manutenção está diretamente relacionada com o controle das taxas de infecções hospitalares, mortalidade, morbidade e custos hospitalares, entende-se que a manutenção dessas práticas pode ser obtida quando os produtos utilizados minimizam lesões na pele das mãos decorrentes do uso diário e contínuo.

A partir dessa experiência, a aplicação desse tipo de avaliação foi estendida também aos processos de aquisição da solução degermante com anti-séptico à base de clorexidina a 2% ou 4% e solução de álcool gel glicerinado com sistema de comodato dos dispensadores. A experiência aumentou também a segurança no processo de escolha dos produtos adquiridos pelo hospital, obtida a partir das características definidas na descrição do produto, capacidade anti-séptica para as soluções anti-sépticas,

tolerância da pele à exposição ao produto e custo por dose dispensada, além de considerar conjuntamente o sistema solução e dispensador.

Assim, ela foi capaz de melhorar a coleta de dados sobre os produtos, além de permitir o envolvimento dos trabalhadores da equipe de saúde como integrantes legítimos do processo de tomada de decisão da instituição. Tal situação contribui para a melhoria das relações entre os compradores e os clientes internos na medida em que os usuários passam a sentir-se parte integrante das ações do hospital.

## REFERÊNCIAS

- Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospital. The hospital infection control practices advisory committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996; 17(1):53-80.
- Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N. Reduction in nosocomial infection with improve hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina. *Am J Infect Control*. 2005; 33(7):392-7
- Lopes MHBM, Moromizato SS, Veiga JFFS. Adesão às medidas de precaução-padrão: relato de experiência. *Rev Latino-Am Enf*. 1999; 7(4):83-8.
- Boyce JM, Kelliher S, Vallande N. Skin irritation and dryness associated with two hand-hygiene regimens: soap and water hand washing *versus* hand antiseptics with an alcoholic hand gel. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000; 2(7):422-48.
- Thomas MK, Gillespie W, Krauss J, Harrison S, Medeiros R, Hawkins M, et al. Focus group data as a toll in assessing effectiveness of a hand hygiene campaign. *Am J Infect Control*. 2005; 33(6):368-73.
- Pittet D. Compliance with had disinfection and its impact on hospital-acquired infections. *J Hosp Infect*. 2001, 48:(Suppl A):S40-6.
- Kampf G, Löffler H. Dermatological aspects of a successful introduction and continuation of alcohol-based hand rubs for hygienic hand disinfection. *J Hospital Infect*. 2003; 55(1):1-7.
- Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health care settings. Recommendations of the healthcare infection control practice advisory committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA hand hygiene task force. *MMWR*. 2002; 51(RR-16):1-45.
- Kampf G, Wigger-Alberti W, Schoder V, Wilhelm KP. Emollients in a propanol-based hand rub can significantly decrease irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2005; 53(6):344-9.
- Kohan C, Ligi C, Dumigan DG, Boyce JM. The importance of evaluating product dispensers when selecting alcohol-based handhubs. *Am J Infect Control*. 2002; 30(6):373-75.
- Niosh Alert. National Institute for Occupational Safety and Health. Preventing allergic reactions to natural rubber latex in the workplace - June; 1997 [cited 1999 Sept 2]. Available from: <http://www.immune.com/rubber/niosh.html>
- Kampf G, Ennen J. Regular use of a hand cream can attenuate skin dryness and roughness caused by frequent hand washing. *BMC Dermatol*. 2006; 13(1):1.
- Larson EL. APIC guidelines for infection control practice. *Am J Infect Control*. 1995; 23(4):251-69.
- Larson EL. Hygiene of the skin: when is clear too clean? *Emerg Infect Dis*. 2001; 7(2):225-30.
- Harrison WA, Griffith CJ, Michaels B, Ayers T. Technique to determine contamination exposure routes and economic efficiency of folded paper-towel dispensing. *Am J Infect Control*. 2003; 31(2):104-8.
- Harrison WA, Griffith CJ, Ayers T, Michaels B. Bacterial transfer and cross-contamination potential associated with paper-towel dispensing. *Am J Infect Control*. 2003; 31(7):387-91.
- Tresoldi A, Cardoso LGO, Trabasso P, Carvalho MCS, Dantas SRPE, Leichsenring ML, et al. Outbreak of nosocomial bacteraemia due to *Burkholderia cepacia* associated with contaminated soap. *Clin Microbiol Infecti Suppl*. 2005; 11:(Suppl 2):607.

Recebido em: 28/11/2005

Versão final reapresentada em: 14/3/2006

Aprovado em: 8/5/2006

## IMPLANTES DE BLENDA DE POLICAPROLACTONA E NAFION® EM TÍBIA DE RATOS

### *IMPLANTS OF POLYCAPROLACTONE AND NAFION® BLENDS IN TIBIA OF RATS*

Pedro Paulo BARROS<sup>1</sup>  
Silvana Navarro CASSU<sup>2</sup>  
Rita Aparecida ZOPPI<sup>3</sup>  
Norair Salviano dos REIS<sup>1</sup>  
Paula Lourenço DOTTO<sup>4</sup>  
Renata Escudeiro MARÃO<sup>4</sup>  
Patrícia Gonçalves CAPARROZ<sup>5</sup>

### RESUMO

#### **Objetivo**

Blenas biodegradáveis e bioabsorvíveis de policaprolactona e NAFION® foram utilizadas como materiais de implantes. A policaprolactona possui alta cristalinidade, o que garante um processo de degradação relativamente lento quando implantada em sistemas biológicos. A utilização do NAFION® teve por finalidade a avaliação da influência de um polímero condutor iônico sobre a taxa de deposição de células que constituem o tecido ósseo e, portanto, sua restauração.

---

<sup>1</sup> Faculdade de Ciências Biológicas, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n, Prédio Administrativo, Jardim Ipaussurama, 13059-900, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: P.P. BARROS. E-mail: <barrosp@puc-campinas.edu.br>.

<sup>2</sup> Divisão de Química, Instituto de Aeronáutica e Espaço, Centro Técnico Aeroespacial. São José dos Campos, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Laboratório de Pesquisas, Faculdade de Química, Centro de Ciências Exatas, Ambientais e Tecnológicas, Pontifícia Universidade de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

<sup>5</sup> Faculdade de Ciências Médicas, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

### Métodos

Foram realizados testes *in vivo* com blendas, em ratos, contendo 90% e 70% em massa de policaprolactona como materiais de implantes em fraturas ósseas em ratos.

### Resultados

Nos implantes dos corpos de prova na composição 70/30 policaprolactona/NAFION®, foi observada ao final de 32 semanas, a presença de osso neoformado dentro do polímero, atuando, assim, como estrutura de suporte temporário. Entretanto, nos implantes realizados com a blenda contendo 90% de policaprolactona não se observou a presença de osso neoformado no interior do polímero.

### Conclusão

A blenda na composição 90/10 policaprolactona/NAFION®, não favorece a migração e o crescimento celular.

**Termos de indexação:** implantes absorvíveis; materiais biocompatíveis; policaprolactona; ratos.

## ABSTRACT

### Objective

*Biodegradable and bioreabsorbable blends of polycaprolactone and NAFION® were tested as implant materials. Polycaprolactone presents high crystallinity, which ensures a relatively slow degradation process when it is implanted in biological systems. The purpose of using NAFION® was the evaluation of the influence of an ionic conductive polymer on bone tissue cell deposition rate therefore, bone defect repair.*

### Methods

*In vivo studies were carried out in rats with polycaprolactone/NAFION® blends containing 90% and 70% of polycaprolactone as materials for bone defects repair.*

### Results

*After 32 weeks, the formation of new bone inside of the implant of polycaprolactone/NAFION® 70/30 blends was observed, showing that these polymer blends act as a temporary support structure for bone regeneration. In the implant of polycaprolactone/NAFION® 90/10 blends this behavior was not observed.*

### Conclusion

*This blend composition of polycaprolactone/NAFION® 90/10 is not suitable to allow cell growth.*

**Indexing terms:** *absorbable implants; biocompatible materials; polycaprolactone, rats.*

## INTRODUÇÃO

Na ocorrência de fraturas comuns, quando ossos longos, como a tíbia, são lesados, ocorre lesão de tecidos moles associados, vasos sanguíneos, destruição da matriz óssea, do endóstio e do

perióstio, junto ao local do osso fraturado. Nesses casos, o procedimento para se restabelecer as funções consta da aproximação e da imobilização das extremidades ósseas.

O perióstio e o endóstio junto à área fraturada respondem com intensa proliferação,

formando um tecido muito rico em células que constituem um colar em torno da fratura e que penetra entre as extremidades ósseas rompidas do local. Surge, portanto, um tecido ósseo imaturo que pode ter início por ossificação endocondral ou por ossificação intramembranosa, formando um calo ósseo que se une provisoriamente às extremidades do osso fraturado. A remodelação do calo ósseo ocorre à medida que o osso volta gradualmente às suas atividades<sup>1,2</sup>. Em geral, são necessárias de seis a oito semanas para o desenvolvimento de novo tecido ósseo<sup>3</sup>.

Em fraturas de ossos compactos nos quais ocorre perda substancial de tecido ósseo, os procedimentos habituais de aproximação das extremidades não são utilizados. Como recurso de reconstituição da peça óssea, podem ser utilizados auto-enxertos ósseos. Nesses casos, o enxerto ósseo é fixado na sua nova posição e somente as células osteogênicas do perióstio, endóstio e osteócitos próximos às superfícies banhadas pelo líquido tissular possuem condições favoráveis de sobrevivência.

Diante desse quadro, as células da camada osteogênica provenientes do perióstio, do endóstio e da medula do osso hospedeiro se proliferam e migram em direção ao auto-enxerto, formando novas trabéculas ósseas, que, após algum tempo, aumentam em comprimento e em espessura e vão se depositando sobre o enxerto. Dessa forma, o novo tecido ósseo é formado e o enxerto é lentamente reabsorvido. Portanto, nesses casos os enxertos atuam como estrutura de suporte provisório e temporário e também permitem a migração de células osteogênicas que darão origem a novo tecido ósseo no local<sup>3</sup>.

Em situações nas quais não há possibilidade para realizar o auto-enxerto, o auxílio para o reparo de fraturas ósseas pode ser obtido com a utilização de materiais sintéticos biocompatíveis.

Os materiais híbridos organo-inorgânicos biorreabsorvíveis preparados pelo processo sol-gel têm-se mostrado adequados para o desenvolvimento de dispositivos temporários usados em osteossíntese; a fase orgânica é reabsorvida e a fase inorgânica pode atuar como suporte ou mesmo facilitar a formação de tecido ósseo. O processo sol-gel é

caracterizado pela ocorrência de duas reações, uma de hidrólise e outra de condensação. O material orgânico, em geral um polímero, entra na fase de condensação e é incorporado à rede tridimensional formada por um óxido metálico ou um óxido de silício<sup>4</sup>.

Neste trabalho, testou-se a utilização de blends de PCL e NAFION® obtidas pelo processo sol-gel na presença do 3-aminopropiltrióxissilano (3-APTEOS). As blends foram utilizadas como material de reposição óssea em fraturas com perda óssea em tíbias de rato. Esse sistema polimérico tem sido investigado também quanto às suas propriedades físico-químicas. Em um trabalho prévio, as blends foram caracterizadas por testes de solubilidade, análise termogravimétrica e calorimetria diferencial de varredura<sup>5</sup>.

A policaprolactona (PCL) foi escolhida por apresentar alta flexibilidade e cristalinidade, que garantem um processo de degradação relativamente lento quando implantada em sistemas biológicos. Esse polímero pode conter grupos terminais hidroxílicos ou vinílicos dependendo do mecanismo de polimerização, sendo ambos reativos frente a alcóxissilanos, podendo ser incorporado à rede de sílica<sup>6-9</sup>.

A utilização do NAFION® teve por finalidade a avaliação da influência de um polímero condutor iônico sobre a taxa de deposição de células que constituem o tecido ósseo e, portanto, a restituição do mesmo. O NAFION® é um ionômero com uma cadeia polimérica similar ao Teflon®, possuindo o ácido sulfônico como grupo terminal, o que permite a sua incorporação à rede de silício<sup>10,11</sup>. A condutividade iônica de materiais híbridos organo-inorgânicos à base de NAFION® obtidos pelo processo sol-gel também foi investigada<sup>12</sup>.

Outros tipos de sistemas bioabsorvíveis à base de poli(L-ácido láctico) têm sido objeto de estudo, visando serem utilizados como suporte para a cultura de células<sup>13</sup> e em implantes em defeitos produzidos na tíbia de ratos<sup>14</sup>.

## MÉTODOS

As blends PCL/NAFION® contendo 10,0% e 30,0% de NAFION® e 2,5% em massa de 3-APTEOS

foram preparadas em solução pelo processo sol-gel. A policaprolactona (PCL) com massa molar (Mw) de 80 000g/mol, o NAFION®, 5,0% (m/v) em solvente contendo álcoois alifáticos e cerca de 20,0% de água de equivalente grama 1100, e o 3-aminopropil trietóxisilano (3-APTEOS) foram adquiridos da Sigma-Aldrich e utilizados como recebidos.

Num procedimento de preparação típico, as blendas foram obtidas a partir da mistura da solução de NAFION®, e uma solução de PCL a 5% (m/v) em tetrahidrofurano (THF) previamente destilado. O 3-APTEOS foi parcialmente hidrolisado em solução de THF antes de ser adicionado às blendas. Utilizou-se meio mol de água para cada mol de 3-APTEOS agitando-se a solução durante 30 minutos. Após esse período adicionou-se a PCL e o NAFION®, agitando-se por três horas. As misturas foram então colocadas em placas de Teflon® tampadas e permaneceram em repouso durante 24 horas. Depois desse período as tampas foram retiradas e as placas contendo as blendas ainda líquidas foram deixadas em um recipiente contendo atmosfera saturada por solvente durante 24 horas. Após essa etapa as amostras foram secas ao ar por 48 horas e em seguida em estufa a vácuo por 8 horas a 30°C. Foram preparadas também blendas contendo 10% e 20% em massa de NAFION® e 10% do 3-APTEOS.

As blendas foram analisadas por microscopia eletrônica de varredura (SEM). As amostras foram fraturadas em nitrogênio líquido. A superfície de fratura foi metalizada com ouro, e posteriormente analisada em um microscópio eletrônico de varredura Jeol JSM T-300.

A condutividade iônica das blendas de PCL/NAFION® foi medida utilizando-se a técnica de espectroscopia de impedância eletroquímica. Medidas de impedância eletroquímica foram feitas a 25°C, umidade de 50%, com os filmes prensados entre dois eletrodos de aço inoxidável (diâmetro igual a 1cm) e fixados em uma cela rosqueável construída em Nylon. As medidas foram feitas usando-se um potenciostato/galvanostato com analisador de resposta de frequência PGSTAT 20 Autolab Eco Chemie, interfaceado a um microcomputador. A faixa de frequência analisada foi de  $10^{-1}$  a  $10^4$ Hz,

com potencial aplicado de 0V e amplitude de 0,010V. A espessura das amostras variou de 0,5 a 0,75mm.

Ensaio de citotoxicidade foram realizados para as blendas PCL/NAFION® contendo 10% de 3-APTEOS e 10% e 20% em NAFION®, preparando-se uma suspensão celular de NCTC - clone L929 da ATCC-CCL1, de  $2,5 \times 10^5$  células/mL. Distribuíram-se 200µL dessa solução em cada poço ( $5 \times 10^4$  células/poço), os quais continham os controles positivo e negativo, e as amostras a serem testadas (triplicatas), com dimensões de 1 x 1 x 0,005cm. As amostras foram previamente esterilizadas em luz UV por duas horas. A microplaca foi colocada em incubadora úmida contendo 5% de CO<sub>2</sub>, a 37°C durante 24 horas, visando à ocorrência de adesão das células.

Após a adesão das células na placa, o meio de cultura foi desprezado e 200µL de cada diluição foram colocados em contato com as células aderidas em cada poço, em triplicata. A placa foi mantida em estufa úmida a 37°C e atmosfera com 5% de CO<sub>2</sub> por 24 horas. Decorrido esse período os meios foram trocados por meios de cultura-uso contendo 50µg do corante vermelho neutro/ml e incubados por três horas. Após captação do corante a placa foi lavada com uma solução de CaCl<sub>2</sub> em formaldeído e em seguida cada poço recebeu 200µL da solução de ácido acético em etanol. A placa foi agitada por 10min e levada para um leitor de ELISA em 540nm e filtro de referência de 630nm.

Foram utilizados 20 ratos albinos (*Rattus norvegicus*), machos, adultos, da linhagem *Wistar*, não isogênicos, pesando  $270 \pm 10$  gramas, provenientes do biotério do *Campus* II da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, adaptados ao biotério do Laboratório Experimental de Fisiologia da Faculdade de Ciências Biológicas por um período de 15 dias antes do início do experimento, mantidos em ambiente controlado claro-escuro por período de doze horas cada e ventilação adequada, recebendo água e ração *ad libitum*. Os ratos foram divididos em quatro grupos experimentais de cinco animais cada um, assim estabelecidos em função do tempo de permanência dos corpos de prova implantados nas tíbias das patas direita e esquerda. Os materiais implantados permaneceram 4, 8, 16 e 32 semanas.

Depois de pesados, os animais foram submetidos à anestesia geral por solução de Cloridrato de Xilasina a 2% e Ketamina administrado por via intramuscular na dose de 1,5ml/kg de peso corporal. Posteriormente foram colocados em placa de contenção na posição de cúbito dorsal e tiveram as patas traseiras tricotomizadas. Após assepsia do local, realizada com solução à 1% de PVPI adquirida do laboratório farmacêutico Rioquímica, foi feita, com auxílio de uma tesoura de ponta fina, uma incisão na pele de aproximadamente 1cm, paralelamente ao longo do eixo da tíbia. Com o auxílio de um bisturi o tecido muscular foi seccionado até a exposição do periósteo. Com o uso de um minimotor de baixa rotação e uma broca com 3mm de diâmetro, foi produzida uma cavidade no terço superior da tíbia de modo a permitir a introdução do corpo de prova. Esse procedimento foi realizado nas duas patas traseiras de cada animal.

Na pata traseira direita foi implantado o corpo de prova 90/10 PCL/NAFION® 2,5% m/v de 3-APTEOS e na pata traseira esquerda o corpo 70/30 PCL/NAFION® 2,5% m/v de 3-APTEOS. Posteriormente o tecido muscular e a pele foram suturados com fio absorvível e sobre os cortes foi aplicada a mesma solução anti-séptica. Nas primeiras 48 horas após a cirurgia, os animais receberam doses orais de analgésico dipirona. Os animais foram eutanasiados por aprofundamento de anestesia com solução de Hidrato de Cloral a 10,0% na dose de 400mg/kg de peso corporal, imediatamente após 4, 8, 16 e 32 semanas dos implantes.

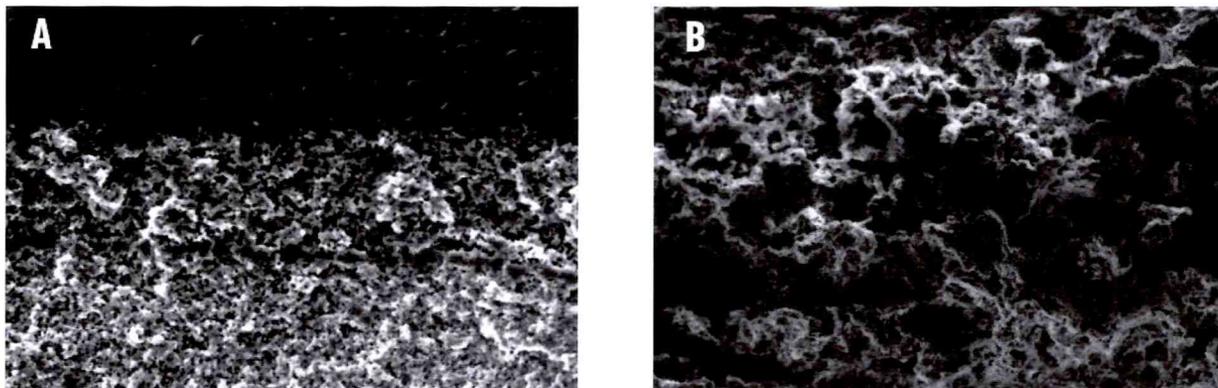
Foram removidos espécimes do tecido contendo os corpos de prova e em seguida fixados por imersão em solução de formol tamponado a 10% por 48 horas e posteriormente descalcificados em EDTA. Finalizado o tempo de descalcificação, os espécimes foram submetidos ao processamento histológico para a obtenção de cortes de 5µm de espessura. De cada espécime, foram obtidas 10 lâminas, das quais 5 foram coradas com hematoxilina-eosina e 5 foram coradas pelo método de Masson. As lâminas histológicas foram examinadas ao microscópio de luz para obtenção dos resultados<sup>15</sup>.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A morfologia das blendas foi avaliada por microscopia eletrônica de varredura. Na Figura 1-A é mostrada a fotomicrografia obtida para a blenda 90/10, onde pode se observar duas morfologias distintas: uma região mais porosa e uma mais compacta, contendo poros menores. Essa diferença de porosidade deve estar associada ao efeito de evaporação do solvente. A evaporação do THF na superfície deve ocorrer rapidamente, formando-se um filme denso, ou pouco poroso, o qual impede a evaporação subsequente do solvente restante, assim, a pressão de vapor do solvente deve causar o desprendimento do filme da placa de Teflon®, com o surgimento de poros maiores na parte inferior do filme. A blenda contendo 70% de NAFION® apresenta poros de tamanho mais homogêneo ao longo da espessura do filme. Isto pode estar associado a maior quantidade do solvente presente no NAFION®, uma mistura de 20% de água e álcoois alifáticos. O THF deve se misturar ao solvente do NAFION®, que possui menor pressão de vapor que o THF, causando uma evaporação mais lenta e uniforme do solvente ao longo da espessura do filme, tornando sua porosidade mais homogênea.

O primeiro ensaio biológico realizado com esse material foi o teste de citotoxicidade. Para a realização desses ensaios foram escolhidas blendas contendo 10,0% em massa de 3-APTEOS, e 10,0% e 20,0% em massa de NAFION®, pois já se sabe que tanto a PCL como o NAFION® são materiais biocompatíveis, porém a introdução de um aminosilano poderia afetar essa propriedade. As blendas apresentaram um comportamento próximo ao exibido pelo controle negativo, o que indicou que esse material não apresenta citotoxicidade de acordo com o teste realizado. Esse resultado garante que blendas obtidas com menores teores do aminosilano, como a blenda utilizada neste trabalho (contendo 2,5% de aminosilano), também não apresentem citotoxicidade.

As lâminas histológicas mostraram-se qualitativamente semelhantes dentro do mesmo grupo experimental. Os cortes dos tecidos ósseos foram corados em HE e Masson, no entanto, são



**Figura 1.** Fotomicrografias obtidas por SEM para as blendas de PCL/NAFION® contendo 2,5% de 3-APTEOS e diferentes teores de NAFION®: A) 90,0% (x200), B) 70,0% (x100).

apresentadas as fotomicrografias obtidas em Masson, que permitem a visualização dos componentes do infiltrado celular e colágeno no interior do implante.

Na Figura 2 são mostradas as fotomicrografias dos implantes de PCL/NAFION® 70/30 obtidas em diferentes períodos de tempo.

Observou-se a proliferação do periósteo sobre o infiltrado linfoistiocitário, vasos neoformados e colágeno não organizado, sendo o implante invadido por macrófagos e colágeno, envolvido por fina cápsula de natureza fibrilar até a semana 4 (Figura 2-A).

Na semana 8, o polímero apresentou-se circunscrito por tecido ósseo trabecular com pouco osteóide em seu interior (Figura 2-B). Na semana 16 observou-se o aumento do osteóide e osso neoformado dentro do polímero (Figura 2-C) e aspectos que aparecem evoluídos até a semana 32 (Figura 2-D).

Pelos resultados (Figura 2) observa-se que a blenda PCL/NAFION® 70/30 proporcionou a proliferação celular no interior do implante, facilitando a neoformação óssea e mostrando que esse material atua como estrutura de suporte temporário.

O comportamento celular nos implantes ósseos realizados com a blenda contendo 90% da PCL é mostrado na Figura 3.

Observou-se que o polímero foi envolvido por fina e descontínua camada de tecido ósseo trabecular,

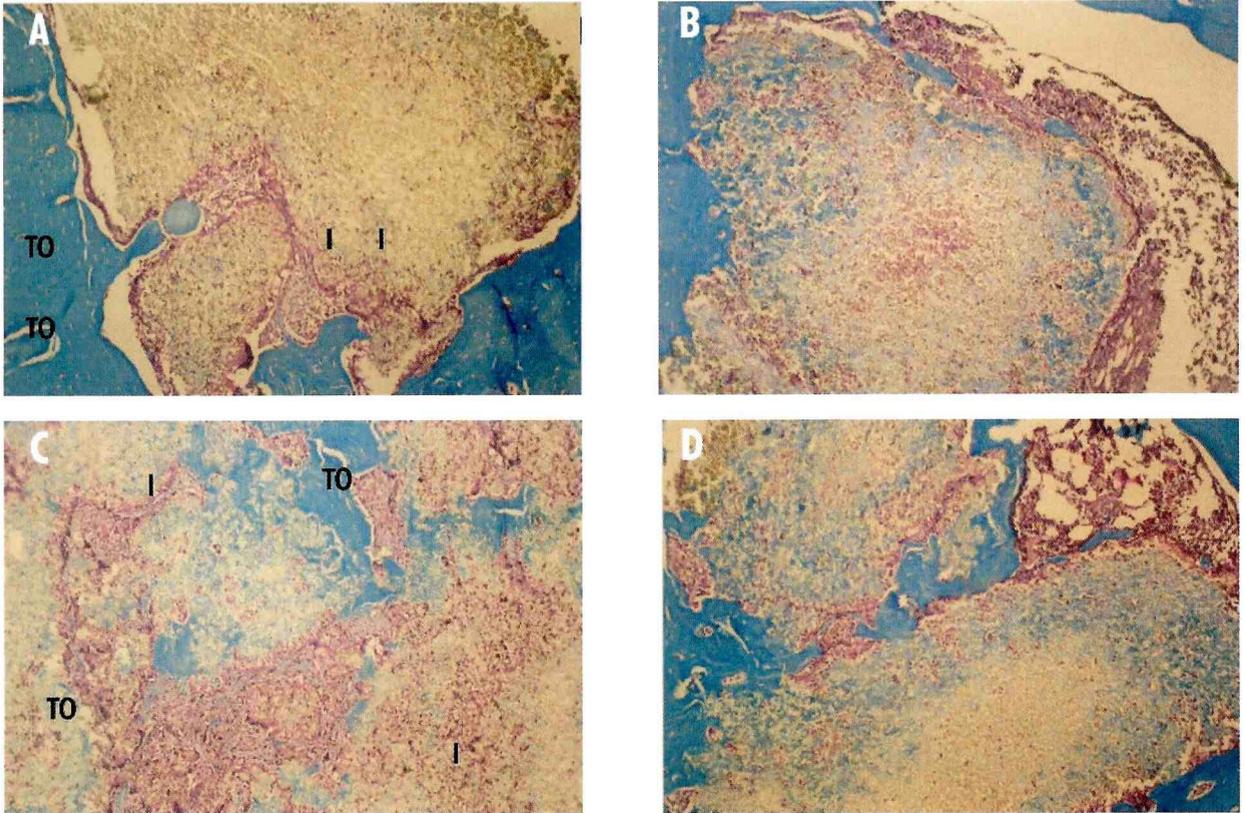
e os osteoblastos margeando as trabéculas até a semana 4 (Figura 3-A).

Na semana 8, o polímero apresentou-se circunscrito por camada de tecido fibroso derivado do endósteo e por tecido ósseo secundário, além de células linfoistiocitárias em seu interior que posteriormente se reduzem até a semana 32 (Figura 3-B).

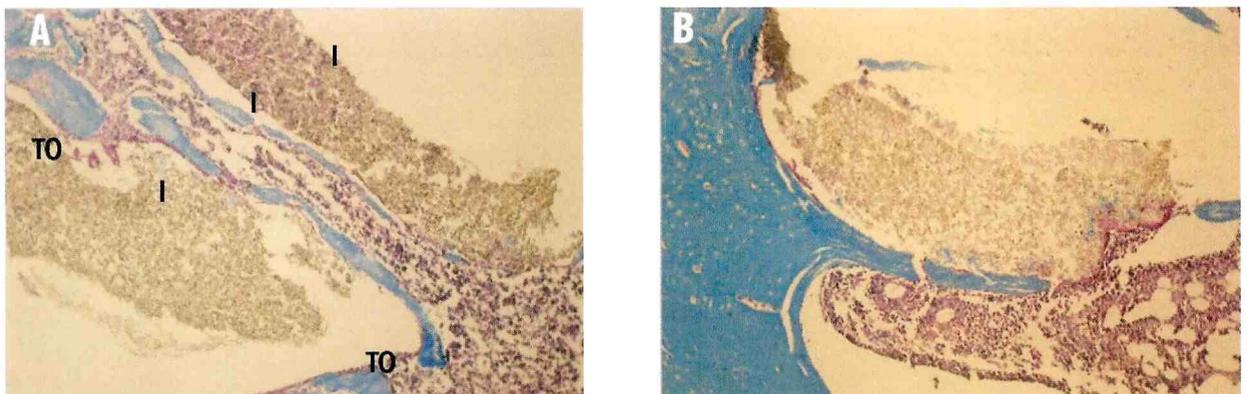
Esses resultados mostram que a blenda PCL/NAFION® 90/10 não proporcionou a proliferação de células ósseas em seu interior, permanecendo circunscrita por tecido ósseo.

Em um trabalho prévio envolvendo ensaios de cultura de células de osteoblastos humanos nas blendas de PCL/NAFION®, também foi verificado que as células crescem de maneira diferente dependendo da composição da blenda. Nas blendas 90/10, foi encontrado um número maior de células, distribuídas como camadas confluentes e semiconfluentes, enquanto que nas blendas 70/30, as células foram observadas principalmente nos poros<sup>16</sup>.

A diferença no crescimento celular nas blendas PCL/NAFION® pode estar relacionada a dois fatores principais: a diferença na porosidade das blendas 90/10 e 70/30 (Figura 1), e a variação na condutividade iônica desses materiais. Como esperado, o aumento no teor de NAFION® nas blendas causa um aumento em sua condutividade iônica. No caso das blendas contendo 10,0% e 30,0% em NAFION® (2,5% de 3-APTEOS) a condutividade passa de aproximadamente  $1,5 \times 10^{-12}$  S/cm



**Figura 2.** Fotomicrografia do implante de PCL/NAFION® 70/30 após: (A) 04, (B) 8, (C) 16 e (D) 32 semanas. Notas: I: implante; TO: tecido ósseo. Corado com Masson (100X).



**Figura 3.** Microfotografia do implante de PCL/NAFION® 90/10 após: (A) 04 e (B) 32 semanas. Notas: I: implante; TO: tecido ósseo. Corado com Masson (100X).

para  $3 \times 10^{-9}$  S/cm. Apesar de a ordem de grandeza da condutividade ser pequena, com o aumento do

teor de NAFION® a condutividade aumenta aproximadamente 2 mil vezes.

Não foram encontrados na literatura estudos relativos à utilização de blendas de PCL/NAFION® em implantes ósseos até o presente momento.

## CONCLUSÃO

A utilização da blenda PCL/ NAFION® como implante em fraturas com perda óssea foi realizada com sucesso em ratos, não se observando reações inflamatórias crônicas no período de testes. A composição das blendas mostrou-se essencial no desenvolvimento de tecido ósseo; nas concentrações testadas, a blenda na composição PCL/NAFION® 70/30 mostrou-se a mais adequada, atuando como suporte temporário e facilitando a neoformação óssea. No entanto, por serem materiais sintéticos, sua utilização em implantes ortopédicos em humanos dependerá de testes adicionais para a confirmação desses resultados.

## AGRADECIMENTOS

À Sizie Ota Rogero pela realização dos ensaios de citotoxicidade (IPEN/Instituto Adolfo Lutz).

Ao senhor José Alves Correia pela confecção das lâminas histológicas (CCV-PUC-Campinas).

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pelo apoio financeiro (Processos 00/04150-7 e 95/9506-4).

## REFERÊNCIAS

1. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica. 9a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p.111-28.
2. Udupa KN, Prasad GC. Chemical and histochemical studies on the organic constituents in fracture repair in rats. *J Bone Joint Surg Br.* 1963; 45:770-9.
3. Ham AW. Histologia. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1967. p.361-425.
4. Tian D, Blacher S, Jerome R. Biodegradable and biocompatible inorganic-organic hybrid materials: 4. Effect of acid content and water content on the incorporation of aliphatic polyesters into silica by the sol-gel process. *Polymer.* 1999; 40(4):951-7.
5. Cassu SN, Zoppi RA, Felisberti MI. Thermal stability of polycaprolactone/Nafion blends prepared in the presence of 3-aminopropyltriethoxysilane. *J Appl Polymer Science.* 2004; 92(6):3701-9.
6. Tian D, Dubois PH, Jerome R. Biodegradable and biocompatible inorganic-organic hybrid materials: 1. Synthesis and characterization. *J Pol Sci Part A - Polym Chem.* 1997; 35(11):2295-309.
7. Tian D, Blacher S, Dubois PH, Jerome R. Biodegradable and biocompatible inorganic-organic hybrid materials: 2. Dynamic mechanical properties, structure and morphology. *Polymer.* 1998; 39(4):855-64.
8. Marra KG, Szem JW, Kumta PN, DiMilla PA, Weiss LE. *In vitro* analysis of biodegradable polymer blend/hydroxyapatite composites for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res.* 1999; 47(3): 324-35.
9. Dunn AS, Campbell PG, Marra KG. The influence of polymer blend composition on the degradation of polymer/hydroxyapatite biomaterials. *J Mat Sci Med.* 2001; 12(8):673-7.
10. Stefanithis ID, Mauritz KA. Microstructural evolution of a silicon-oxide phase in a perfluorosulfonic acid ionomer by an insitu sol-gel reaction: 3. Thermal-analysis studies. *Macromolecules.* 1990; 23(8): 2397-402.
11. Greso AJ, Moore RB, Mauritz KA. Chemical modification of a Nafion sulfonyl fluoride precursor via in situ sol-gel reactions. *Polymer.* 1997; 38(6): 1345-56.
12. Zoppi RA, Nunes SP. Electrochemical impedance studies of hybrids of perfluorosulfonic acid ionomer and silicon oxide by sol-gel reaction from solution. *J Electr Chemistry.* 1998; 445(1):39-45.
13. Zoppi RA, Contant S, Duek EAR, Marques FR, Wada MLF, Nunes SP. Porous poly(L-lactide) films obtained by immersion precipitation process: morphology, phase separation and culture of VERO cells. *Polymer.* 1999; 40:3275-89.
14. Zoppi RA, Duek EAR, Coraça DC, Barros PP. Preparation and characterization of poly(L-lactic acid) and poly(ethylene oxide) blends. *Mat Res.* 2001; 4(2): 117-25.
15. ASTM F 981-93. Standard practice for assessment of compatibility of biomaterials for surgical implants with respect to effect of materials on muscle and bone. *Ann Book ASTM Standards.* 1993; 13(1):1-5.
16. Crevelaro MA, Joazeiro PP, Cassu SN, Zoppi RA, Felisberti MI, Santos Jr AR. Evaluation of human osteoblastic cells cultured on poly(caprolactone/Nafion) blends. *Ac Microsc, Supplement B.* 2003; 12:355-6.

Recebido em: 12/8/2005

Versão final reapresentada em: 26/5/2006

Aprovado em: 31/5/2006

## A IMPORTÂNCIA DE CANAIS IÔNICOS PARA A AÇÃO DE FÁRMACOS CAUSADORES DE DEPENDÊNCIA

### *THE IMPORTANCE OF ION CHANNELS FOR THE ACTION OF ADDICTING DRUGS*

Saulo Rios MARIZ<sup>1,2</sup>  
Bagnólia Araújo da SILVA<sup>3</sup>

#### RESUMO

Este trabalho apresenta uma revisão sobre os mecanismos de ação molecular em receptores ionotrópicos dos principais psicofármacos causadores de farmacodependência e tem como objetivo apresentar uma fonte condensada e atualizada de informações científicas que colaborem com o trabalho de profissionais envolvidos na prevenção ao uso indevido de drogas e no tratamento interdisciplinar e multimodal da farmacodependência.

**Termos de indexação:** canais iônicos; dependência química; mecanismos de ação; psicotrópicos.

#### ABSTRACT

*This work presents a review on the mechanism of action at the molecular level of the major psychotropic drugs that act through ionotropic receptors. The aim is to give concise and updated scientific information relevant to the work of professionals involved in the prevention of drug abuse and in the interdisciplinary and multimodal treatment of addiction.*

**Indexing terms:** ion channels; drug addiction; mechanism of action; psychotropic drugs.

---

<sup>1</sup> Professor, Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Maranhão. Rua 13 de Maio, 506, Centro, 65010-600, São Luís, MA, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: S.R. MARIS. E-mail: <sjmariz22@hotmail.com>.

<sup>2</sup> Doutorando em Farmacologia de Produtos Naturais, Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, PB, Brasil.

<sup>3</sup> Professora Doutora, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, PB, Brasil.

## INTRODUÇÃO

O uso indevido de psicofármacos pode trazer diversos prejuízos à saúde pública, entre os quais se destaca a farmacodependência: doença primária de etiologia complexa e abordagem terapêutica multimodal e interdisciplinar.

Os recentes avanços científicos nas áreas de eletrofisiologia e biologia molecular têm esclarecido alguns aspectos dos mecanismos neurobiológicos da farmacodependência. Os efeitos de recompensa (prazer intenso, alívio de tensões e/ou alteração agradável do humor e da percepção) surgem basicamente pela ativação da via dopaminérgica mesocorticolímbica com corpos celulares localizados na área tegmental ventral (ATV) que se projetam no núcleo *accumbens* (NAcc), tubérculo olfatório, córtex frontal, amígdala e área septal<sup>1</sup>.

Contudo, o efeito prazeroso é transitório, passando o organismo a experimentar sensações desagradáveis pela redução da dopamina e pela ativação de mecanismos de compensação (transmissão gabaérgica). Com a desensibilização progressiva dos sítios de ação, surge a tolerância. Esses e outros fatores associados determinam a capacidade que a substância tem de induzir a repetição do seu próprio uso (reforço primário). Essa capacidade associada a fatores não relacionados à droga - influência do meio social, predisposições individuais etc. -, conhecida como reforço secundário, determinará a intensidade e a frequência de uso, tornando-se ou não compulsivo<sup>1</sup>.

Sabe-se que no Sistema Nervoso Central (SNC) destacam-se os processos comandados por receptores ionotrópicos, que permitem sinalizações rápidas. Esses receptores organizam-se em canais na membrana e regulam o fluxo iônico segundo o seu diâmetro interno e a carga elétrica predominante dos seus aminoácidos constituintes. Ainda influenciam esse processo de permeabilidade, o gradiente de concentração do referido íon e a diferença do potencial elétrico por meio da membrana. São três os estágios de conformação desses canais: fechado, aberto e ainda o inativado, cuja estrutura protéica não mais reage (abre) ao estímulo no receptor<sup>2</sup>.

Os canais iônicos podem ser ativados tanto por variação do potencial de membrana (VOC'S - *voltage operated channels*), quanto por interação com um agonista (receptores ionotrópicos), e ainda por estimulação mecânica ou via agentes intracelulares, como íons cálcio, nucleotídeos cíclicos, trifosfato de inositol e proteína G (que liga nucleotídeos de Guanosina)<sup>2</sup>.

São três os VOC's: canais de potássio (K<sup>+</sup>), de sódio (Na<sup>+</sup>) e de cálcio (Ca<sup>2+</sup>); cada um com vários subtipos. Entre os canais de Ca<sup>2+</sup> operados por voltagem (VOCC's), por exemplo, existem os subtipos: "P", "T", "N", "Q", "R" e, o melhor estudado, o "L", que se localiza em terminações nervosas pré e pós-sinápticas, além de em outras células corporais. O cálcio, tanto de origem extracelular quanto intracelular, tem um papel de destaque na sinalização celular em várias funções orgânicas<sup>2</sup>.

Entre os receptores ionotrópicos, pode-se destacar diferentes tipos:

- Receptor nicotínico de acetilcolina. Forma um canal catiônico. Quando ativado, induz à despolarização celular, resultando em excitação fisiológica.

- Os receptores de glutamato do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). Esses são seletivos aos íons Na<sup>+</sup> e Ca<sup>2+</sup> e despolarizam a célula, sendo bloqueados pelo zinco.

- O cainato (seletivo aos íons Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>) e o AMPA (seletivo ao Na<sup>+</sup>). Ambos são receptores ionotrópicos de glutamato do tipo não NMDA e contribuem para as correntes pós-sinápticas excitatórias.

- O receptor do ácido gama-aminobutírico (GABA), neurotransmissor inibitório, do subtipo A (GABA<sub>A</sub>) e o receptor da glicina, que são canais de cloreto (Cl<sup>-</sup>) e que quando ativados geram hiperpolarização. A estricnina bloqueia esses canais.

Além desses, outros receptores são relacionados como ionotrópicos, tais como: o receptor 5HT<sub>3</sub> da serotonina<sup>2</sup>.

O entendimento da ação de psicofármacos nesses sítios de ação pode, em muito, contribuir com

diversos pontos relacionados à prevenção ao uso indevido de drogas, a partir, por exemplo, do fornecimento de informações mais exatas sobre os efeitos tóxicos ao organismo, desenvolvimento de marcadores biológicos para diagnóstico de intoxicações, além do desenvolvimento de medicamentos mais eficazes para a terapêutica da farmacodependência.

Assim, este trabalho se propõe a fazer uma revisão sobre o envolvimento da sinalização celular mediada por canais iônicos com o mecanismo de ação de fármacos causadores de dependência. Os psicoativos abordados foram selecionados por serem os com maior potencial de abuso ou por serem os mais citados em inquéritos epidemiológicos sobre uso de drogas. Assim, objetiva-se apresentar uma fonte condensada e atualizada de informação científica para profissionais envolvidos com ações de prevenção ao uso indevido de drogas e com o tratamento de farmacodependentes.

## Principais substâncias psicoativas

### Etanol

A ação depressora do etanol no SNC se dá em parte pela dissolução da bicamada lipídica, mas, principalmente, por alterações em vários receptores, enzimas e transporte mitocondrial, além de interferência tanto em subtipos específicos de canais iônicos, VOC's e receptores ionotrópicos, como em sítios relacionados aos efeitos desencadeadores da farmacodependência<sup>3-5</sup>.

### Ação gabaérgica

O neurotransmissor gabaérgico atua em dois diferentes tipos de receptores: o GABA<sub>A</sub>, um canal operado por ligante, e o GABA<sub>B</sub>, receptor acoplado à proteína G. Os receptores GABA<sub>A</sub> são pentâmeros compostos de três subunidades diferentes ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ) que formam uma série de  $\alpha$ -hélices agrupadas em torno de uma abertura central, que corresponde ao canal. Possui uma porção extracelular à qual se liga o GABA<sup>6</sup>.

O etanol age em receptores GABA do subtipo A (GABA<sub>A</sub>), pois tal ação é bloqueada pela bicuculina (antagonista GABA<sub>A</sub>) e produz efeitos semelhantes ao muscimol (agonista GABA<sub>A</sub>) em determinadas regiões cerebrais. Essa ativação gabaérgica abre canais de cloreto (Cl<sup>-</sup>) acoplados a receptores GABA<sub>A</sub> e inibe canais de Ca<sup>2+</sup> dependentes de voltagem, em várias preparações, inclusive em neurônios. A exposição aguda ao etanol causa aumento tanto na frequência quanto no tempo de abertura do receptor GABA<sub>A</sub>. No uso prolongado do álcool, percebe-se um aumento da expressão de ácido ribonucléico mensageiro (RNAm) que codifica as proteínas do receptor GABA<sub>A</sub> e a perda de capacidade do GABA<sub>A</sub> de aumentar o fluxo de cloreto. Considerando-se a modulação gabaérgica no sistema mesocortico-límbico pode-se estimar a importância dessa ação no desenvolvimento do alcoolismo<sup>3</sup>.

Essa ação depende da presença de determinadas subunidades do receptor, como a gama, que parece influir na intensidade de consumo e na gravidade da síndrome de abstinência ao etanol. A subunidade alfa-4, cuja expressão está aumentada em exposição prolongada ao fármaco, está envolvida na neuroadaptação a essa droga. O subtipo GABA<sub>A</sub>  $\alpha$ -4- $\beta$ 1- $\gamma$  parece ser mais sensível ao etanol que outros testados até o momento<sup>3</sup>.

O polimorfismo de receptores GABA<sub>A</sub> pode ser a base entre diferentes sensibilidades ao etanol bem como de diferentes intensidades de abstinência em linhagens de camundongos<sup>3,4,7,8</sup>.

O uso de álcool aumenta a sensibilidade aos efeitos de neuroesteróides, o que explicaria, pelo menos em parte, a menor sensibilidade de alguns adolescentes aos efeitos das bebidas alcoólicas. Tal fato pode ser agravado pelo sentimento de onipotência, característico da personalidade adolescente<sup>9</sup>.

Na Síndrome Fetal Alcoólica (SFA), o receptor GABA<sub>A</sub> potencializado pelo etanol desencadeia (provavelmente via VOCC's) uma cascata pró-apoptótica neuronal, provável causa de perda de massa do córtex cerebral do organismo em formação.

Estudos para desenvolvimento de recursos terapêuticos têm sido realizados com moduladores alostéricos de receptores GABA<sub>A</sub>, especialmente os que reconhecem sítios ligantes dos benzodiazepínicos. Algumas imidazobenzodiazepinas (Ro 15-4513) e um fármaco da família das β-carbolinas apresentaram certa atividade antagonista. Entretanto, devido ao aparecimento de convulsões e ansiedade, mostraram-se terapêuticamente desinteressantes. Outra imidazobenzodiazepina, o flumazenil, apesar de apresentar evidências conflitantes, parece ser eficaz na redução da ansiedade e das convulsões da abstinência. Outros antagonistas GABA<sub>A</sub>, como a bicuculina, ou bloqueadores de canais de cloreto, como a picrotoxina, têm demonstrado certa eficácia no antagonismo de alguns efeitos do etanol<sup>3</sup>.

Outros elementos podem interferir na ação gabaérgica do etanol. Se ocorrer, por exemplo, uma inativação de um subtipo de proteína cinase C (PKCξ), os receptores GABA<sub>A</sub> estarão mais sensíveis ao etanol desestimulando sua auto-administração. Caso haja inativação da PKCγ, os receptores GABA<sub>A</sub> tendem a se dessensibilizar aumentando o consumo de etanol. O uso prolongado de álcool ativa a proteína cinase do tipo A (PKA), sendo requisito, em algumas regiões cerebrais, a ativação dessa enzima para ação gabaérgica do etanol<sup>3,4</sup>.

### Ação em canais de Ca<sup>2+</sup>

O etanol aumenta a síntese e a inserção membrânica de canais de Ca<sup>2+</sup> sensíveis à diidropiridina (DHP), estimulando a corrente de Ca<sup>2+</sup> em várias regiões cerebrais de animais sob uso crônico desse fármaco.

Entretanto, o etanol também inibe a atividade de canais VOCC's dos tipos "N", "P" e "Q", ação importante para o efeito hipnótico dessa droga que pode ser antagonizado pela fosforilação da PKA. Tem-se observado que a hiperexcitabilidade na abstinência pelo etanol se deve também ao aumento da corrente de Ca<sup>2+</sup> no *colliculus* inferior, córtex e hipocampo, conduzida por canais de Ca<sup>2+</sup> dos tipos L e P<sup>4,8,10,11</sup>.

Assim, é fácil compreender que bloqueadores de canais de Ca<sup>2+</sup> previnem tanto a tolerância quanto as crises de abstinência ao etanol. Esses canais também medeiam a tolerância aos efeitos anestésicos da droga, pois fármacos como nifedipina e nitrendipina (bloqueadores de canais de Ca<sup>2+</sup> tipo L) reduzem a hiperalgesia típica da abstinência ao etanol. Outro antagonista desse tipo de canal, a nimodipina, chegou a ser apresentado para tratamento da disforia do alcoolista em abstinência, contudo, realça a tolerância ao etanol por antagonizar também receptores NMDA<sup>12-14</sup>.

### Ação glutamatérgica

Os receptores de aminoácidos excitatórios, como o de glutamato, são de quatro tipos: os receptores do tipo N-metil-D-aspartado (NMDA); de AMPA; de cainato e os metabotrópicos. Os três primeiros são canais iônicos regulados por ligantes. São pentâmeros, possuindo o receptor NMDA duas subunidades: NR1 e NR2. Cada receptor NMDA pode apresentar diferentes isoformas<sup>6,15</sup>.

O etanol inibe de modo específico o receptor de NMDA, inclusive em situação de exposição pré-natal. Em outros receptores de glutamato conhecidos como "não NMDA", tal ação é menos significativa. O etanol ainda inibe o receptor do tipo cainato e é inerte no tipo AMPA<sup>4,5,16</sup>.

O uso agudo de álcool reduz o glutamato no córtex e no cerebelo e inibe o fluxo iônico mediado por receptores NMDA. No alcoolismo, os níveis do neurotransmissor estão aumentados em córtex, hipocampo e substância nigra, sendo a densidade dos receptores aumentada moderadamente no córtex frontal, provavelmente devido a uma adaptação aos efeitos depressores do etanol, o que explicaria a típica hiperexcitabilidade em abstinência a essa droga. O acamprosato, antagonista do glutamato e agonista gabaérgico, reduz a compulsão pelo álcool e a hiperatividade da abstinência<sup>3,8,16</sup>.

Em hipocampo de camundongos em abstinência observa-se um aumento da excitação

sináptica mediada por NMDA, resultando em sinergismo com o efeito produzido pelo aumento do influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  por abertura de VOCC's.

A ação do etanol em receptores NMDA também se dá em subunidades específicas. Em exposição prolongada ao etanol ocorre um aumento de subunidades do tipo NR2B em determinadas regiões cerebrais, e a abstinência pelo etanol parece ser reduzida com femprodil (antagonista específico de receptores NMDA-NR2B).

Contudo, não foi observada alteração na expressão protéica de subunidades NMDA-R1 em animais sob exposição pré-natal ao etanol. Quanto à possibilidade do etanol contribuir para a fosforilação, por tirosina, de receptores com subunidade NR2B, como meio de regulação da sua ação, os dados são inconclusivos<sup>15</sup>.

### Ações em outras sinalizações

O etanol aumenta a atividade de canais de potássio (de grande condutância) ativados pelo  $\text{Ca}^{2+}$ , e também daqueles acoplados à proteína G. Esses canais parecem participar do desenvolvimento da tolerância ao etanol. Além disso, a analgesia e parestesia resultam também da ativação, pelo etanol, de canais de potássio ativados por cálcio<sup>4</sup>.

A abstinência ao etanol pode ser controlada sem que seus efeitos sedativos sejam potencializados, por derivados da quinolina, que agem como antagonistas de canais de  $\text{Na}^+$  dependentes de voltagem e agonistas de receptores NMDA sem se ligarem em outros receptores ionotrópicos<sup>17</sup>.

A ação dopaminérgica do etanol ainda é controversa. Apesar de a abstinência em alcoolistas ter sido relacionada com a redução dopaminérgica, o aumento de dopamina no núcleo acúmbens se daria, indiretamente, via estimulação de receptores opióides ou serotoninérgicos<sup>8</sup>.

Na transmissão colinérgica nicotínica, a exposição aguda ao etanol causa inibição enquanto seu uso crônico produz tolerância no sistema. Entre animais de experimentação, doses de nicotina

aumentam o consumo do etanol, e entre fumantes constatou-se uma maior prevalência de alcoolistas<sup>4,8</sup>.

A ação adrenérgica do etanol ocorre pelo aumento da síntese e liberação do neurotransmissor. No entanto, surge diminuição da sensibilidade pós-sináptica com redução da resposta do AMPc à noradrenalina, que é uma ação importante na tolerância ao álcool<sup>8</sup>.

Os dados sobre a ação em receptores opióides parecem contraditórios. Em exposição aguda elevam-se os níveis de  $\beta$ -endorfinas e reduz-se a ligação de encefalinas aos seus receptores; no uso prolongado as  $\beta$ -endorfinas tendem a diminuir. Mesmo assim, o naltrexone, antagonista de receptores opióides, tem sido apresentado em estudos experimentais de curta duração como potente inibidor do desejo de consumir álcool<sup>8,16</sup>.

Na transmissão serotoninérgica, o etanol age no receptor 5HT3 que é o único, entre 14 subtipos, capaz de abrir diretamente canais iônicos como os de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , causando despolarização que estimula a liberação do neurotransmissor. A serotonina potencializa a liberação de dopamina no sistema mesolímbico. O receptor 5HT1<sub>A</sub> comanda a ansiedade, uma importante motivação para consumo do álcool, tanto que os bloqueadores de recaptação desse neurotransmissor reduzem o consumo de álcool em animais.

É sabido que alcoolistas possuem maior densidade de genes inibidores da monoaminaoxidase (MAO), o que poderia colaborar para a tolerância ao etanol. Ainda o odansetron, antagonista de receptores 5HT3, parece ser útil para diminuir a compulsão pelo álcool<sup>3,8,15,16</sup>.

O etanol ativa algumas isoformas de adenilil ciclase (AC), tanto que a atividade reduzida de AC tem sido proposta como marcador biológico para o alcoolismo. Em usuários crônicos, relata-se uma menor expressão de receptores de  $\text{IP}_3$  (subtipo  $\text{IP}_3\text{R}_1$ ) bem como uma menor afinidade do  $\text{IP}_3$  por seus sítios receptores, outro possível marcador biológico do alcoolismo. Ainda sugere-se uma inibição direta em subunidades específicas da PKC<sup>4</sup>.

O etanol também interfere nas vias de sinalização da proteína ativadora de mitógeno (MAP cinase ou MAP-K), Tirosina Cinase (TK) e no receptor do fator neutrófico, bem como na sua capacidade de promover translocação de PKA e PKC entre compartimentos intracelulares<sup>4</sup>.

## Nicotina e tabagismo

A nicotina possui ação estimulante central em neurônios noradrenérgicos procedentes do *locus coeruleus*, área que comanda funções como estados de vigília, estresse e atividade psicossomática, estimulando também neurônios dopaminérgicos da área tegumentar ventral (ATV) responsável pela estimulação motora e liberação de dopamina no núcleo acúmbens. Também é agonista em receptores colinérgicos tanto no sistema nervoso periférico quanto no central.

Estudos apontam para uma capacidade, ainda pouco conhecida, da nicotina em interferir com a expressão gênica (RNAm) de componentes de vários sistemas de sinalização celular, como, por exemplo: receptores NMDA; MAPK; fosfatidilinositol e receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR)<sup>18,19</sup>.

## Benzodiazepínicos

Estudos demonstram um acoplamento funcional e estrutural de receptores benzodiazepínicos (BZD) com receptores GABA<sub>A</sub>, formando um complexo macromolecular no qual a ação gabaérgica seria potencializada pela benzodiazepínica.

A existência de dois sítios de ação nesse complexo receptor GABA/benzodiazepínico, amplamente distribuído pelo SNC, foi demonstrada pela observação experimental de que um agonista potencializava a ação do outro. Tal interação entre sítios receptores de um mesmo complexo é chamada interação alostérica. O fato de benzodiazepínicos não atuarem diretamente em canais de cloreto explica sua maior segurança frente aos barbitúricos, que possuem alto risco de depressão respiratória<sup>20</sup>.

O pentilenotetrazol (PTZ), droga experimental ansiogênica que age em receptor GABA<sub>A</sub>, pode ter sua ação modulada por várias classes de compostos, como ligantes de receptores de canal de Ca<sup>2+</sup> tipo L, glicina, NMDA, 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>3</sub>. A abstinência a moduladores de receptores GABA<sub>A</sub> como diazepam, clordiazepóxido, entre outros, pode gerar ansiedade - parte da síndrome de abstinência mediada pelo receptor GABA<sub>A</sub> - além disso, ressalta-se a influência de hormônios como, por exemplo, a corticosterona na mediação desse efeito gerador de ansiedade, enquanto os estrogênicos parecem ser protetores da indução de ansiedade pelo pentilenotetrazol<sup>21</sup>.

Apesar de a transmissão gabaérgica ser mais importante, receptores NMDA colaboram na hipersensibilidade à precipitação de crises pelo PTZ em camundongos com abstinência por diazepam, pois com o uso de antagonistas de NMDA é possível elevar o limiar da capacidade do PTZ em deflagrar tais crises<sup>22</sup>.

Os benzodiazepínicos induzem tolerância funcional por alterações de número ou de sensibilidade de receptores de benzodiazepínicos, por modificações no acoplamento do GABA ao seu receptor, ou ainda por mudanças em sistemas nos quais o GABA<sub>A</sub> interage com a transmissão noradrenérgica ou serotoninérgica. A tolerância aos benzodiazepínicos, via canais de cloreto dependentes de receptores GABA<sub>A</sub>, pode se manifestar inclusive de modo cruzado com etanol<sup>20,23</sup>.

Tanto o tratamento prolongado com diazepam quanto a abstinência a esse fármaco produzem alterações significativas na expressão de subunidades protéicas do receptor benzodiazepínico, como subunidades alfa-1, gama-2 e alfa-4, estritamente correlacionadas com a perda de sensibilidade do complexo receptor GABA<sub>A</sub>/canal de cloreto, resultando em diminuição da potencialização gabaérgica pelo diazepam e similares<sup>24</sup>.

Desse modo, a neuroadaptação, a tolerância e a farmacodependência seriam explicadas pela distribuição límbica de receptores BZP. O uso prolongado desgastaria o acoplamento do receptor BZD com o complexo receptor GABA/canal de cloreto, provavelmente por mudança alostérica<sup>20</sup>.

## Barbitúricos

Os barbitúricos são depressores do SNC por agirem como moduladores alostéricos positivos em receptores GABA pré e pós-sinápticos, além de produzirem leve redução da atividade noradrenérgica. Também agem ativando diretamente canais de cloreto, promovendo significativa depressão da transmissão neuronal, o que os torna mais perigosos que os benzodiazepínicos como causadores de morte por depressão respiratória<sup>4,20</sup>.

Estudos experimentais demonstram também o envolvimento de canais de  $Ca^{2+}$  na abstinência por barbitúricos, pois antagonistas específicos de subtipos desses canais, quando administrados a animais dependentes de barbitúricos, atenuam ou potencializam, de acordo com o tratamento, a gravidade da clínica de abstinência à droga. Contudo, tal envolvimento seria bem menos intenso do que no alcoolismo. A tolerância a esses fármacos se dá de modo similar ao relatado para os receptores GABA expostos ao etanol e benzodiazepínicos<sup>4,20</sup>.

## Maconha

A identificação e a clonagem de receptores específicos para canabinóides (metabotrópicos) sugerem a existência de compostos endógenos similares, participantes de sinais neurais em funções ligadas ao humor, memória, movimento e dor. Já foi demonstrado que a ativação desses receptores canabinóides reduz a corrente de  $Ca^{2+}$  pela inibição de canais de  $Ca^{2+}$  tipo N em células gliomas de neuroblastomas. A inibição é potente e reversível, mas é menos intensa que a produzida por meio de receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos presentes nessas células. Essa inibição pode ser a base de vários efeitos psicoativos dos canabinóides<sup>25,26</sup>.

## Anfetamina

A principal ação da anfetamina e derivados está relacionada com a ativação de receptores  $\alpha$  e  $\beta$

adrenérgicos, tanto pelo estímulo da liberação do neurotransmissor da vesícula pré-sináptica, quanto pela inibição da sua recaptção, e ainda pela inibição da MAO (monoaminoxidase). Além disso, em função da sua similaridade estrutural com dopamina e noradrenalina, considera-se a possibilidade de agirem como falsos neurotransmissores<sup>27</sup>.

Os efeitos comportamentais, no entanto, são relacionados ao aumento da atividade dopaminérgica em áreas cerebrais de recompensa por mecanismos ainda não completamente elucidados, supondo-se que sejam diferentes dos da cocaína e que sejam independentes da dopamina liberada. Também uma ação direta em receptores dopaminérgicos  $D_1$  tem sido relacionada com o aumento da resposta ansiogênica após tratamento prolongado com anfetamina. Além disso, demonstrou-se que uma interação entre mecanismos dopaminérgicos e gabaérgicos pode ser responsável por alterações neuroquímicas e comportamentais quando da exposição prolongada a anfetamina<sup>27,28</sup>.

Apesar de produzirem tolerância e dependência, a neuroadaptação para os anfetamínicos ainda é motivo de controvérsia. O quadro clínico que surge quando da retirada do fármaco não possui estreita correlação com suas ações como no caso de outras drogas.

A exemplo da cocaína, os anfetamínicos também induzem a liberação de glutamato e o seu acoplamento aos seus receptores<sup>27</sup>.

## Cocaína

O uso recreacional da cocaína aumenta, transitoriamente, os níveis de dopamina e noradrenalina com posterior redução para valores abaixo do normal. Isso explica a euforia e a subsequente depressão com o seu uso. A cocaína age no SNC provavelmente por bloqueio da recaptção de dopamina na fenda sináptica, mediante a ligação desse fármaco com sítios transportadores do neurotransmissor. Esse mecanismo de acúmulo de dopamina em receptores  $D_1$  e  $D_2$  induziria a auto-regulação do neurotransmissor, o que explica

seus níveis reduzidos em usuários crônicos. Essa auto-regulação também ocorreria com as transmissões noradrenérgica e serotoninérgica<sup>27</sup>.

O reforço primário se dá pela ação dopaminérgica da cocaína em sistemas de recompensa (mesocorticolímbico), especificamente em receptores D<sub>1</sub> do núcleo acúmbens. Entretanto, tem sido demonstrado que o reforço secundário é neuroanatomicamente diferente<sup>1,27,29</sup>.

A ação anestésica da cocaína está relacionada com o bloqueio de canais de Na<sup>+</sup>, o que no miocárdio criaria um substrato ideal para taquicardia e fibrilação ventricular induzida pela noradrenalina. No núcleo acúmbens de animais em abstinência de cocaína foi observada uma redução da excitabilidade, provavelmente responsável por efeitos como a depressão, relacionada com redução na corrente de Na<sup>+</sup>, devido à fosforilação basal de canais de Na<sup>+</sup> por proteína cinase dependente de produção de AMPc (PKA) e mediada por receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub><sup>27,30</sup>.

É sabido que o estímulo adrenérgico pode causar aumento de cálcio intracelular, todavia, mediante a observação de que a cocaína antagoniza a ação de bloqueadores de canais de Ca<sup>2+</sup> é possível apresentar o aumento do influxo de Ca<sup>2+</sup> como provável mecanismo colaborador para a ação tóxica desse psicoativo<sup>27</sup>.

No uso prolongado, a cocaína reduz a corrente de cálcio no núcleo acúmbens, alterando a liberação de neurotransmissores, a plasticidade da membrana e a cascata de sinalização intracelular<sup>31</sup>.

O potente efeito psicoestimulante da cocaína ocorre também devido ao bloqueio da recaptção de neurotransmissores glutamatérgicos<sup>15</sup>. Nesse caso, sabe-se que efeitos agudos, como convulsões e morte, podem ser prevenidos com o pré-tratamento com antagonistas de receptores de glutamato<sup>27</sup>.

Esse fármaco também altera a expressão de subunidades de receptores NMDA, como o aumento de NR1 na área tegumentar ventral (ATV) e alterações na expressão de NR2B. Após cerca de duas semanas de abstinência, a expressão dessa subunidade estará aumentada na córtex cerebral e

núcleo acúmbens. Isso poderia ser a base da neuroadaptação.

Apesar das poucas informações sobre os efeitos do uso de cocaína na fosforilação da subunidade NR2B, acredita-se que esse pode ser um mecanismo importante na regulação da ação da cocaína e na sensibilização comportamental a esse fármaco. A PKC pode estar envolvida tanto na expressão da sensibilização comportamental quanto na neuroadaptação após exposição prolongada à cocaína<sup>15</sup>.

## Opióides e opiáceos

Opióides são substâncias naturais encontradas no ópio, como a morfina, papaverina, codeína etc. Opiáceos são substâncias sintéticas com efeitos semelhantes aos opióides, como, por exemplo, metadona, propoxifeno, etc.

Esses fármacos agem nos chamados receptores opióides (tipo  $\mu$ ). Na exposição aguda, ativam também canais de potássio e inibem a despolarização lenta em canais catiônicos inespecíficos do *Locus coeruleus* (LC) devido, direta ou indiretamente, a um decréscimo de AMPc dependente de proteína G, o que prejudica a fosforilação protéica dependente de AMPc. Na exposição crônica ocorre o aumento dos níveis de proteína Gs, adenilil ciclase, tirosina cinase dependente de AMPc e de fosfoproteínas como tirosina hidroxilase<sup>32</sup>.

A morfina aumenta o AMPc no LC devido à reação homeostática. Quando o organismo é, por algum motivo, privado da droga, a falta de antagonismo para o AMPc aumenta a função neuronal gerando a clínica característica da abstinência. O uso prolongado de morfina aumenta a densidade neuronal de canais de Ca<sup>2+</sup> sensíveis à diidropiridina (DHP)<sup>32</sup>.

O uso de bloqueadores de VOCC's, como a nimodipina, tem sido apresentado como um método eficaz na desintoxicação de opióides<sup>33</sup>. Os VOCC's tipo "L" e "T", tanto pré quanto pós-sinápticos, parecem estar envolvidos na abstinência à morfina e tolerância ao seu efeito analgésico<sup>34,35</sup>.

A morfina abre canais de  $K^+$  causando hiperpolarização e redução da excitabilidade neuronal. Fármacos com ação semelhante reduzem a abstinência à essa droga. Contudo, o uso crônico de opióides resulta em alterações de vários RNAm's e nas proteínas codificadas por eles, levando, inclusive, a uma redução na expressão de proteínas de canais de  $K^+$  dependentes de voltagem.

Uma possível explicação para o fato de opióides endógenos não terem a propriedade de induzir tolerância e dependência, como os opióides exógenos e opiáceos, seria a incapacidade desses de promoverem dessensibilização e endocitose de seus sítios de ação<sup>36</sup>.

Sabe-se que a tolerância a essas drogas pode ser de vários tipos dependendo do tempo que leva para surgir e se é homóloga (específica para receptores opióides) ou heteróloga (caso se estenda a agonistas de outros sistemas). De modo geral, parece ocorrer uma adaptação à resposta agonista via regulação de proteínas celulares<sup>37</sup>.

Entretanto, os resultados sobre tais mecanismos de tolerância não são consensuais. Connor et al.<sup>38</sup> não constataram alteração em tipo ou densidade de canais de  $Ca^{2+}$  em ratos sob tratamento prolongado com agonista opióide. O tratamento crônico com morfina reduz, em cerca de 100 vezes, a abertura dos canais de  $K^+$ . A redução do acoplamento receptor/canal, por ser suficientemente ampla, pode se constituir um dos mecanismos que contribuem quantitativamente com o desenvolvimento da tolerância e da dependência a opiáceos/opiídes<sup>39</sup>.

A morfina também foi apresentada como capaz de exercer um controle modulatório no sítio de ligação (receptor sulfoniluréia) do canal de  $K^+$  sensível a ATP, mas alterações significativas nesse canal só surgem em alto grau de tolerância à morfina<sup>40</sup>.

Na abstinência à morfina observa-se, em células neuroendócrinas no núcleo hipotalâmico, a ativação da PKA e aumento do influxo de  $Ca^{2+}$  via

VOCC's tipo "L", que pode redundar em estimulação noradrenérgica hipotalâmica<sup>41</sup>.

A tolerância ao efeito analgésico da morfina deve-se a uma sinalização integrada entre receptores opióides ( $\mu$ ) e receptores NMDA, fato avaliado por meio do butorfanol, um antagonista opióide misto (receptores  $\mu$  e  $\kappa$ ) que modula a expressão de subunidades NR1, NR2A e NR2B de receptores NMDA. Especificamente, a expressão da subunidade NR2B encontrou-se reduzida em regiões como córtex cerebral, núcleo caudato e putamen, *thalamus* e no hipocampo em animais na sétima hora de abstinência à morfina<sup>26</sup>.

Além disso, tem se observado que a morfina produz um significativo comportamento de preferência por lugar (dose-dependente) bloqueado por anticorpos específicos para receptores NMDA do tipo NR2B (e não específicos para NR1 e NR2A). Ainda constata-se um aumento de NR2B na região límbica (cérebro anterior) de ratos tratados com morfina, sem que se observe aumento de NR1 ou NR2A<sup>15</sup>.

A potencialização a longo prazo em células piramidais de sinapses (CA1) do hipocampo de animais dependentes de morfina pode ser prevenida com o uso de bloqueador de receptor NMDA (d,l-AP5) e bloqueador de VOCC's (nifedipina), mostrando um estreito acoplamento desses dois processos regulatórios do influxo de cálcio<sup>42</sup>.

A exposição crônica à morfina aumenta a eficácia de agonistas de receptores opióides tipo  $\mu$  na transmissão gabaérgica (o que não ocorre na glutamatérgica) por um maior acoplamento desses receptores em nervos gabaérgicos dependentes das vias da AC e PKA. Isso é confirmado pelo aumento das correntes mediadas por  $GABA_A$  na abstinência aos agonistas opióides e pela atenuação da gravidade dessa abstinência com o uso de bloqueadores de PKA<sup>43</sup>.

Em avaliação de um eventual componente genético da dependência à morfina, não foi encontrada nenhuma correlação das mudanças observadas em neurotransmissores ou em proteínas de receptores e/ou canais com expressão de genes<sup>44</sup>.

## Alucinógenos

Apesar da denominação, nem todas as drogas desse grupo têm a capacidade de produzir alucinação. Existem dois grandes grupos químicos: os derivados da indolalquilaminas - como o LSD, psilocina, psilocibina e N,N dimetilriptamina (conhecida como DMT) - que possuem semelhança estrutural com a 5-hidroxitriptamina. O outro grupo é o das fenilalquilaminas, como a mescalina e o dimetoximetilanfetamina (DOM), que possuem semelhança estrutural com a noradrenalina. Há ainda as anfetaminas alucinógenas, como a metilenodioxianfetamina (MDA) - o *ecstasy*, a metilenodioximetanfetamina (MDMA), a fenciclidina (PCP) e a cetamida<sup>26,45</sup>.

Na sua maioria, essas drogas possuem atividade pelos receptores 5HT<sub>2</sub>, correlacionada com suas propriedades alucinógenas; afinal, o efeito alucinógeno é eliminado quando do uso da ritanserina (bloqueador de 5HT<sub>2</sub>). Essas drogas também podem agir em outros receptores 5HT, no entanto, com afinidades diferenciadas.

A dietilamida do ácido lisérgico (LSD<sub>25</sub>) é o mais conhecido e estudado dos alucinógenos sintéticos. Possui afinidade por quatro diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos: 5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1B</sub> e 5HT<sub>1C</sub>. Os derivados das fenilalquilaminas possuem alta afinidade com o receptor 5HT<sub>2</sub> e em menor grau com 5HT<sub>1A</sub> e 5HT<sub>1B</sub>.

A fenciclidina, também conhecida como PCP ou "pó de anjo", foi primeiramente introduzida como anestésico durante os anos 50. Seus efeitos depressores no SNC e alucinógenos a fizeram entrar no mercado ilícito. Atualmente sabe-se que ela age como antagonista específico de receptores NMDA (canais de sódio e cálcio), promovendo inibição independente de voltagem<sup>26,45</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, em relação ao uso indevido de drogas e ao desenvolvimento da farmacodependência, não há mais espaço para um enfre-

tamento do problema baseado no aspecto moral, que, por vezes, se manifesta preconceituoso. Está claro que a dependência às drogas é uma doença de etiologia complexa que requer uma abordagem interdisciplinar e multiprofissional tanto na prevenção quanto no tratamento.

Nesse sentido, um melhor conhecimento sobre os mecanismos de ação dessas substâncias como causadoras de dependência química, inclusive no nível molecular, pode contribuir significativamente em vários aspectos da questão, como, por exemplo:

- na previsão de efeitos danosos e possibilidades de interações farmacológicas;

- desenvolvimento de novos recursos terapêuticos e diagnósticos mais eficazes e seguros, apesar dos questionamentos sobre o uso de animais de experimentação para avaliação da ação de drogas indutoras de farmacodependência, devido às complexidades da interação de fatores influentes nos reforços primário e secundário de um psicoativo;

- na implementação de ações preventivas mais específicas e eficazes, fundamentadas no fornecimento de informações científicas sobre os males que o uso de drogas acarreta à saúde, inclusive do modo de ação no organismo.

Ressalte-se, assim, que o melhor conhecimento desses vários aspectos pode contribuir para uma atenção mais humanizada aos farmacodependentes.

## REFERÊNCIAS

1. Moreau RLM. Fármacos e drogas que causam dependência. In: Oga S. Fundamentos de toxicologia. 2a. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. p.217-25.
2. Garrett RH, Grisham CM. Molecular aspects of cell biology. Orlando: Saunders College Publishing; 1995.
3. Davies M. The role of GABA A receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. J Psychiatry Neurosci. 2003; 28(4):263-74.
4. Fleming M, Mihic SJ, Harris RA. Etanol. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. 10a. ed. New York: McGraw Hill; 2003. p.325-37.

5. Sanna E, Harris RA. Recent developments in alcoholism: neuronal ion channels. *Recent Dev Alcohol*. 2003; 11:169-86.
6. Rhang HP, Dave MM, Ritter JM. Aminoácidos transmissores. In: *Farmacologia*. 4a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.392-402.
7. Ma W, Pancrazio JJ, Andreadis JD, Shaffer KM, Stenger DA, Li BS, et al. Ethanol blocks cytosolic Ca<sup>2+</sup> responses triggered by activation of GABA(A) receptor/Cl<sup>-</sup> channels in cultured proliferating neuroepithelial cells. *Neuroscience*. 2001; 104(3): 913-22.
8. Scivoletto S, Malbergier A. Etanol. In: Oga S. *Fundamentos de toxicologia*. 2a. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. p.272-85.
9. Grobim AC, Matthews DB, Montoya D, Wilson WA, Morrow AL, Swartzwelder HS. Age-related differences in neurosteroid potentiation of muscimol-stimulated 36Cl<sup>-</sup> flux following chronic ethanol treatment. *Neuroscience*. 2001; 105(3):542-7.
10. Mohri Y, Katsura M, Shuto K, Tsujimura A, Ishii R, Ohkuma S. L-type high voltage-gated calcium channels cause an increase in diazepam binding inhibitor mRNA expression after sustained exposure to ethanol in mouse cerebral cortical neurons. *Brain Res Mol Brain Res*. 2003; 113(1-2):52-6.
11. N'gouemo P, Morad M. Ethanol withdrawal seizure susceptibility is associated with upregulation of L- and P-type Ca<sup>2+</sup> channel currents in rat inferior colliculus neurons. *Neuropharmacology*. 2003; 45(3):429-37.
12. Gatch MB. Nitrendipine blocks the nociceptive effects of chronically administered ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002; 26(8):1181-7.
13. Krupitsky EM, Burakoy AM, Romanova TN, Grinenko NI, Grinenko AY, Fletcher J, et al. Attenuation of ketamine effects by nimodipine pretreatment recovering ethanol dependent men: psychopharmacologic implications of the interaction of NMDA and L-type calcium channel antagonists. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25(6):936-47.
14. Veatch LM, Gonzalez LP. Nifedipine alleviates alterations in hippocampal kindling after repeated ethanol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000; 24(4):484-91.
15. Loftis JM, Janowsky A. The N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties, regulation, and clinical implications. *Pharmacol Ther*. 2003; 97(1):55-85.
16. Spanagel R, Zieglgansberger W. Anti-craving compounds for ethanol: new pharmacological tools to study addictive processes. *Trends Pharmacol Sci*. 1997; 18(12):54-9.
17. Snell LD, Claffey DJ, Ruth JA, Valenzuela CF, Cardoso R, Wang Z, et al. Novel structure having antagonist actions at both the glycine of the N-methyl-D-aspartate receptor and neuronal voltage-sensitive sodium channels: biochemical, electrophysiological, behavioral characterization. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 292(1):215-27.
18. Konu O, Kane JK, Barrett T, Vawter MP, Chang R, Ma JZ, et al. Region-specific transcriptional response to chronic nicotine in brain. *Brain Res*. 2001; 909(1-2):194-203.
19. Galvão JF, Moreau RLM. Tabaco. In: Oga S. *Fundamentos de toxicologia*. 2a. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. p.297-305.
20. Thornton MGA, Lima IV. Barbitúricos e Benzodiazepínicos. In: Oga S. *Fundamentos de toxicologia*. 2a. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. p.258-69.
21. Jung ME, Lal H, Gatch MB. The discriminative stimulus effects of pentylenetetrazol as a model of anxiety: recent developments. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002; 26(4):429-39.
22. Tsuda M, Suzuki T, Misawa M. Recovery of decreased seizure threshold for pentylenetetrazole during diazepam withdrawal by NMDA receptor antagonists. *Eur J Pharmacol*. 1997; 324(1):63-66.
23. Costa E, Auta J, Grayson DR, Matsumoto K, Pappas GD, Zhang X, et al. GABAA receptors and benzodiazepines: a role for dendritic resident subunit mRNAs. *Neuropharmacology*. 2002; 43(6):925-37.
24. Follasa P, Cagetti E, Mancuso L, Biggio F, Manca A, Maciocco EMF, et al. Increase in the expression of GABA(A) receptor alpha(4) subunit gene induced by withdrawal of, but not long-term treatment with, benzodiazepine full or partial agonists. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001; 92(1-2):138-48.
25. Mackie K, Hille B. Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma glioma cells. *Proc Natl Acad Sci*. 1992; 89(9):3825-9.
26. O'Brien CP. Dependência e uso abusivo de drogas. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. editors. *Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica*. 10a. ed. New York: McGraw Hill. 2003; p.465-81.
27. Chasin AMM, Silva ES. Estimulantes do Sistema Nervoso Central. In: Oga S. (org.). *Fundamentos de toxicologia*. 2a.ed. São Paulo: Atheneu; 2003. p.239-57.
28. Cancela LM, Basso AM, Martijena ID, Capriles NR, Molina VAA. Dopaminergic mechanism is involved in the anxiogenic-like response induced by chronic amphetamine treatment: a behavioral and neurochemical study. *Brain Res*. 2001; 909(1-2): 179-86.

29. Grimm JW, See RE. Dissociation of primary and secondary reward-relevant limbic nuclei in an animal model of relapse. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22(5):473-79.
30. Zhang XF, Hu XT, White FJ. Whole-cell plasticity in cocaine withdrawal: reduced sodium currents in nucleus neurons. *J Neurosci*. 1998; 18(1):488-98.
31. Zhang XF, Cooper DC, White FJ. Repeated cocaine treatment decreases whole-cell calcium currents in rat nucleus accumbens neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 301(3):1119-25.
32. Oliveira GH. Opiáceos e Opióides. In: Oga S. *Fundamentos de toxicologia*. 2a. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. p.227-38.
33. Jimenez-Lerma JM, Landabaso M, Iraurgi L, Calle R, Sanz J, Gutierrez-Fraile M. Nimodipine in opiate detoxification: a controlled trial. *Addiction*. 2002; 97(7):819-24.
34. Blackburn-Munro G, Brown CH, Neumann ID, Landgraf R, Russel. Verapamil prevents withdrawal excitation of oxytocin neurones in morphine-dependent rats. *Neuropharmacology*. 2000; 39(9):1596-607.
35. Dogrul A, Zagli U, Tulunay FC. The role of T-type calcium channels in morphine analgesia, development of antinociceptive tolerance and dependence to morphine, and morphine abstinence syndrome. *Life Sci*. 2002; 71(6):725-34.
36. Wisthler JL, Chuang HH, Cau P, Jan LY, Vonzastrov M. Functional dissociation of mu opioid receptor signaling and endocytosis: implications for the biology of opiate tolerance and addiction. *Neuron*. 1999; 23(4):737-46.
37. Taylor DA, Fleming WW. Unifying perspectives of the mechanisms underlying the development of tolerance and physical dependence to opioids. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001; 297(1):11-8.
38. Connor M, Borgland SL, Christie MJ. Continued morphine modulation of calcium channel currents acutely isolated locus coeruleus neurons from morphine-dependent rats. *Br J Pharmacol*. 1999; 128(7):1561-9.
39. Chen X, Marrero HG, Murphy R, Lin YJ, Freedman J. Altered gating of opiate receptor-modulated K<sup>+</sup> channels on amygdala neurons of morphine-dependent rats. *PNAS*. 2000; 97(26):14692-6.
40. Campbell VC, Dewey WL, Welch SP. Comparison of [(3)H] Glyburide binding with opiate analgesic tolerance, and dependence in ICR and Swiss-Webster mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 295(3):1112-9.
41. Martinez PJ, Laorden ML, Cerezo M, Martinez-Pinero MG, Milanes MV. Characterization of the signal transduction pathways mediate morphine withdrawal-stimulated c-fos expression in the hypothalamic nuclei. *Eur J Pharmacol*. 2001; 430(1):59-68.
42. Salmanzadeh F, Fathollahi Y, Semnani S, Shafizadeh M, Kazemnejad A. Dependence on morphine leads to a prominent sharing among the different mechanisms of long-term potentiation in the CA1 region of rat hippocampus. *Brain Res*. 2003; 963 (1-2).
43. Ingram SL, Vaughan CW, Bagley EE, Connor M, Christie MJ. Enhanced opioid efficacy in opioid dependence is caused by an altered signal transduction pathway. *J Neurosci*. 1998; 18(24):10269-76.
44. Ammon S, Mayer P, Riechert U, Tischmeyer H, Holt V. Microarray analysis of genes expressed in the frontal cortex of rats chronically treated with morphine and after naloxone precipitated withdrawal. *Brain Res Mol Brain*. 2003; 112(1-2):113-25.
45. Cazenave SOS. Alucinógenos. In: Oga S. *Fundamentos de toxicologia*. 2a. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. p.319-32.

Recebido em:22/11/2004

Versão final reapresentada em: 26/4/2005

Aprovado em: 30/8/2005

## A EFICÁCIA DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS ASSOCIADOS AO USO DE ANTIBIÓTICOS

### *ORAL CONTRACEPTIVE EFFICACY ASSOCIATED WITH THE USE OF ANTIBIOTICS*

Mário Verânico dos SANTOS<sup>1</sup>  
Gisele Satie Ishimoto de LOYOLA<sup>1</sup>  
Maria Luisa Campos de MORAES<sup>1</sup>  
Luciane Cruz LOPES<sup>2</sup>

#### RESUMO

Desde a introdução, em 1961, dos contraceptivos orais, houve tendência em reduzir as concentrações de estrogênios nas formulações a fim de minimizar seus efeitos colaterais. Essa redução pode diminuir a eficácia contraceptiva quando do uso concomitante com antibióticos. Considerando a existência de divergências entre trabalhos científicos, manuais técnicos de laboratórios e o amplo emprego dos contraceptivos orais como método eficaz de contracepção, esta pesquisa se propôs a levantar relatos clínicos e pesquisas farmacocinéticas que estudaram a relação entre o uso dos contraceptivos orais e antibióticos e a evidência ou não de falha terapêutica. Foi realizado um levantamento nas bases Lilacs e Medline. Foram selecionados 31 trabalhos segundo critério adotado. Desses, 18 eram farmacocinéticos, 13 dos quais não apoiaram a hipótese de que os antibióticos diminuiriam a eficácia contraceptiva (doses acima de 20mcg), com exceção da rifampicina. Em dois estudos houve diminuição na concentração plasmática de etinilestradiol e em outros dois aumento da excreção e redução da meia-vida. Os relatos foram considerados inválidos por alguns autores e não apoiados pela farmacocinética. Pesquisas farmacocinéticas concluíram que a rifampicina diminui

<sup>1</sup> Farmacêuticos, Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Farmacologia Clínica, Universidade Metodista de Piracicaba. Campus Taquaral, Rodovia do Açúcar, km 156, 13400-911, Piracicaba, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: M.V. SANTOS. E-mail: <marioveranico@hotmail.com>.

<sup>2</sup> Professora Doutora, Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Farmacologia Clínica e Curso de Farmácia, Universidade Metodista de Piracicaba. Piracicaba, SP, Brasil.

a eficácia contraceptiva. Embora estudos farmacocinéticos com outros antibióticos não tenham apoiado a perda da eficácia, alguns autores postularam a existência de um subgrupo de mulheres com risco mais elevado de falha contraceptiva. Por não ser possível identificá-las e pelas sérias conseqüências de uma gravidez indesejada, é aconselhada uma advertência para o uso de outro método contraceptivo.

**Termos de indexação:** agentes antibacterianos; anticoncepcionais orais; interação; eficácia.

## ABSTRACT

*Since the introduction of oral contraceptives in 1961, there was a tendency to reduce estrogen concentrations in order to decrease side effects. This reduction may decrease contraceptive efficacy when combined with antibiotics. Taking into account the existence of divergences between scientific studies, technical manuals from laboratories and the widespread use of oral contraceptives as an efficacious contraceptive method, the objective of this study was to review clinical reports and pharmacokinetic researches that study the relationship between the use of oral contraceptives and antibiotics and the evidence or not of therapeutic failure. The research was conducted by searching Lilacs and Medline. Thirty-one studies were selected according to the adopted criterion. Of these, 18 were pharmacokinetic, where 13 did not support the hypothesis that antibiotics decrease contraceptive efficacy (doses above 20mcg), with the exception of rifampicin. Two studies reported a reduction in the plasma concentration of ethinyl estradiol and another two reported increased excretion and reduced half-life. The reports were considered invalid by some authors and not supported by pharmacokinetics. Pharmacokinetic researches concluded that rifampicin reduces contraceptive efficacy. Even though pharmacokinetic studies with other antibiotics have not supported a loss in efficacy, some authors postulate the existence of a subgroup of women with higher risk for contraceptive failure. Since it is not possible to identify them and given the serious consequences of an undesired pregnancy, we advise that another contraceptive method be used.*

**Indexing terms:** anti-bacterial agents; contraceptives, oral; interaction; efficacy.

## INTRODUÇÃO

Os contraceptivos orais (CO) constituem uma das mais eficientes formas de contracepção reversível, sendo utilizados por cerca de cem milhões de mulheres em todo o mundo<sup>1</sup>. Os contraceptivos orais combinados também são amplamente utilizados por diminuir a incidência de amenorréia, ciclos irregulares, sangramentos intermenstruais, anemia ferropriva, tensão pré-menstrual, doenças benignas da mama, fibróides uterinos e cistos funcionais dos ovários<sup>2</sup>. A aplicação mais importante dos estrogênios e progestógenos em combinação é a contracepção<sup>3</sup>. Em geral, mostram-se muito eficazes e, quando administrados corretamente, o risco de concepção é

extremamente pequeno. A taxa de gravidez é estimada em cerca de 0,5 a 1,0 por 100 mulheres/ano de risco<sup>3</sup>.

As combinações de estrogênios e progestógenos exercem seu efeito contraceptivo em grande parte através da inibição seletiva da função hipofisária, resultando no bloqueio da ovulação. Os agentes combinados também produzem alteração do muco cervical, do endométrio uterino, da motilidade e da secreção das trompas uterinas, diminuindo, assim, a probabilidade de concepção e implantação<sup>3</sup>.

O primeiro CO lançado no mercado continha 150mcg de estrogênio e 10mg de progesterona<sup>4</sup>. Os níveis plasmáticos desses esteróides eram elevados

o bastante para mantê-los eficazes, mesmo na presença de antibióticos (ATB). Porém, desde sua introdução, em 1961, houve tendência em reduzir as concentrações de estrogênios nas formulações<sup>5</sup>, diminuindo acentuadamente tanto os efeitos adversos leves quanto os graves, proporcionando, assim, um método relativamente seguro e conveniente de contracepção para muitas mulheres jovens<sup>3</sup>.

A redução na concentração dos estrogênios e progestógenos tem sido objeto de estudo de muitos pesquisadores, pois existe a possibilidade de ocorrer diminuição do efeito contraceptivo quando do uso concomitante com ATB. Os grupos mais implicados na falha dos CO são anticonvulsivantes, barbitúricos e ATB<sup>6</sup>.

A perda da eficácia contraceptiva com a utilização de ATB ocorre por meio de dois mecanismos. Como a flora gastrointestinal normal aumenta o ciclo entero-hepático (e a biodisponibilidade) dos estrogênios, os agentes antimicrobianos que interferem nesses microorganismos podem reduzir os níveis do CO e conseqüentemente sua eficácia. Além disso, a co-administração com potentes indutores das enzimas do metabolismo microsomal hepático, como a rifampicina, pode aumentar o catabolismo hepático dos estrogênios ou dos progestógenos, reduzindo sua meia-vida e também sua eficácia<sup>3</sup>.

Outros fatores são propostos para explicar a possibilidade da diminuição da eficácia dos CO com o uso de ATB. Vômito e diarreia induzidos por ATB são possíveis causas da redução da absorção do esteróide contraceptivo, e os efeitos colaterais dos ATB podem fazer com que as mulheres deixem de tomar o CO<sup>7</sup>.

A prática clínica e as opiniões sobre a importância das interações entre os CO e os ATB variam amplamente, especialmente entre os profissionais da Europa e dos EUA.

Considerando a existência de divergências entre trabalhos científicos, manuais técnicos de laboratórios e o amplo emprego dos CO como método eficaz de contracepção, esta pesquisa se

propôs a levantar relatos clínicos e ensaios farmacocinéticos que estudaram a relação entre o uso do CO e ATB e a evidência ou não de falha terapêutica.

## MÉTODOS

Para esta revisão descritiva, foram utilizadas as bases de dados: Medline ([www.medline.com/nlm.nih.gov/PubMed](http://www.medline.com/nlm.nih.gov/PubMed)); Lilacs ([www.bireme.br](http://www.bireme.br)) e SciELO ([www.scielo.br](http://www.scielo.br)). O critério adotado para a seleção dos trabalhos incluiu: somente aqueles provenientes de estudos clínicos, randomizados, controlados, metanálises e revisões, sem limitação de data, nos idiomas inglês e português e com *abstract* disponível. Foram usados os seguintes descritores: "interação", "contraceptivo oral", "antibiótico", "eficácia", "oral contraceptive", "antibiotic", "efficacy" e "interaction".

Dos dois livros de Farmacologia<sup>2,3,6</sup> consultados, utilizaram-se as informações, quando presentes, em sua totalidade.

## RESULTADOS

Por meio da base de dados Medline, utilizando-se os descritores eleitos, foram levantados 181 artigos, tendo sido selecionado 31 trabalhos pelo critério adotado.

Os trabalhos encontrados foram divididos em dois grupos: 18 relacionados a pesquisas farmacocinéticas<sup>5,9-23</sup> e 5 estudos de relatos clínicos sobre o resultado da interação entre CO e ATB<sup>24-27</sup>.

### Pesquisas farmacocinéticas entre CO e ATB

A rifampicina e a griseofulvina são os medicamentos mais freqüentemente implicados nos casos de gravidez acidental em usuárias de CO<sup>8</sup>. Em 1974, Reimers<sup>9</sup> relatou que 5 de 88 mulheres que usaram CO e a rifampicina ficaram grávidas. A redução na eficácia contraceptiva foi rapidamente elucidada.

A rifampicina diminui os níveis de etinilestradiol (EE) e noretindrone (NT) pelo aumento potencial da atividade enzimática do fígado, que aumenta a taxa do metabolismo de ambos os componentes hormonais dos CO combinados<sup>28</sup>.

Willman & Pulkkinen<sup>10</sup> e Adlercreutz et al.<sup>11</sup> em estudos com a ampicilina demonstraram diminuição das concentrações plasmáticas do estradiol. Swenson et al.<sup>12</sup> verificaram aumento da excreção e redução da meia-vida plasmática do EE em cinco mulheres que tomavam CO, estando quatro em tratamento com tetraciclina e uma com ampicilina.

A Tabela 1 apresenta os estudos farmacocinéticos encontrados que não relataram interação entre CO e ATB. Tais estudos demonstraram que os níveis plasmáticos dos esteróides contidos nos CO não se alteraram.

## Relatos clínicos sobre a interação entre CO e ATB

Back et al.<sup>24</sup> relataram reações adversas de medicamentos para a agência regulatória entre 1968 e 1984 como meio indireto de taxar a gravidez CO-ATB induzida. Nesse trabalho foram identificadas

63 gestações relacionadas a essa interação. O maior número foi associado com penicilinas, seguidas de tetraciclina, tendo sido também os ATB mais prescritos naquele período no Reino Unido. Segundo Back & Orme<sup>29</sup> a eritromicina, as cefalosporinas, a griseofulvina, as sulfonamidas e o cotrimoxazol também estavam envolvidos nessa interação.

Em 1987, foi realizado o maior estudo sobre o tema<sup>25</sup>. A pesquisa relatou 163 casos de falhas do CO quando associado a ATB. Pelo fato dos ATB serem um dos medicamentos mais prescritos poderia parecer que tal associação com CO e a diminuição da eficácia contraceptiva fosse coincidência, especialmente por que 36% das falhas contraceptivas não tiveram quaisquer fatores de predisposição.

De modo geral, esses dois grandes estudos citados acima<sup>24,25</sup> foram considerados inválidos pela escassez de grupo-controle. O número de mulheres que ficaram grávidas tomando CO e ATB não pôde ser comparado com o número de mulheres tomando CO e ATB que não ficaram grávidas ou com o número de mulheres utilizando somente CO que ficaram grávidas.

Em 1985, uma compilação dos relatos de casos mostrou que a rifampicina, fármaco tuberculos-

**Tabela 1** . Estudos farmacocinéticos que não relataram interação entre contraceptivos orais e antibióticos, fevereiro, 2006.

ATB/Posologia	Dosagem CO	n*	Autor/Ano/Referência
Ciprofloxacina (500mg, 2 x dia)	30mcg EE + 150mcg DG	24	Scholten et al. <sup>5</sup>
Metronidazol (400mg, 3 x dia)	30mcg EE	10	Joshi et al. <sup>13</sup>
Ampicilina (500mg, 2 x dia)	30mcg EE	6	Joshi et al. <sup>13</sup>
Ampicilina (250mg, 4 x dia)	50mcg EE	11	Friedman et al. <sup>14</sup>
Ampicilina (500mg, 3 x dia)	30 - 50mcg EE	13	Back et al. <sup>15</sup>
Roxitromicina (150mg, 2 x dia)	30 - 40mcg EE	22	Meyer et al. <sup>16</sup>
Tetraciclina (500mg, 4 x dia)	35mcg EE + 1mg NT	7	Murphy et al. <sup>17</sup>
Claritromicina (250mg, 2 x dia)	30mcg EE	10	Back et al. <sup>18</sup>
Temafloxacina (600mg, 2 x dia)	30mcg EE + 150 - 250mcg LN	12	Back et al. <sup>19</sup>
Doxiciclina (100mg, 2 x dia)	35mcg EE + 1mg NT	23	Neely et al. <sup>20</sup>
Ciprofloxacina (500mg, 2 x dia)	20 - 40mcg EE + 150 - 500mcg LN ou 150mcg DG ou 75mcg GT	10	Maggiolo et al. <sup>21</sup>
Diritromicina (500mg, 1 x dia)	branco: 35mcg EE + 500mcg NT pêssego claro: 35mcg EE + 750mcg NT pêssego: 35mcg EE + 1mg NT	20	Wermeling et al. <sup>22</sup>
Ofloxacina (200mg, 2 x dia)	30mcg EE + 150mcg LN	20	Csemiczky et al. <sup>23</sup>

\*n = número de voluntárias; LN= levonorgestrel; EE= etinilestradiol; DG= desogestel; NT= noretindrone; GT= gestodeno.

tático, foi o único ATB com mecanismo comprovado de interferência no metabolismo dos CO<sup>26</sup>.

Helms et al.<sup>27</sup> em revisão gráfica retrospectiva de 578 mulheres tomando CO e ATB concomitantemente não mostraram aumento na incidência de gravidez quando comparadas às mulheres tomando somente CO. Eles também não encontraram diferença significativa na taxa de gravidez entre tratamento e grupo-controle quando estudaram um grupo de mulheres-controle que tomavam CO, mas sem ATB durante um período de estudo. Em outro estudo os autores reviram casos dermatológicos cobrindo total de 311 mulheres/ano tomando CO combinado e ATB (tetraciclina, penicilina e cefalosporina), tendo ocorrido cinco gestações, dando Índice de Pearl 1,6 gestações por 100 mulheres/ano. Esse estudo foi comparado com um grande grupo-controle tomando somente o CO e não se mostrou ser estatisticamente significativo. Os autores concluíram que não havia evidência de aumento de falha ao comparar com a taxa normal de gravidez.

## DISCUSSÃO

Shenfield<sup>30</sup> e Weisberg<sup>31</sup> postularam a existência de um subgrupo de mulheres com falha contraceptiva mais elevada<sup>30,31</sup>. Essa falha pode estar relacionada às variações individuais no seu metabolismo<sup>32</sup>. Elas podem ter baixa biodisponibilidade do etinilestradiol devido ao metabolismo extensivo dos esteróides na parede intestinal e no fígado, ampla circulação intra-hepática do etinilestradiol e flora intestinal particularmente susceptível aos ATB<sup>33</sup>.

Considerando que ambas as classes são prescritas freqüentemente às mulheres em idade fértil, se esperaria uma taxa muito mais elevada de falha contraceptiva se houvesse uma interação verdadeira. Contrariando, se a interação existisse, mas fosse relativamente rara, ocorrendo, por exemplo, em uma em cada 5 mil mulheres, os estudos clínicos não detectariam essa interação<sup>34</sup>.

Weaver & Glasier<sup>7</sup> e Archer & Archer<sup>33</sup> consideraram inválidos os estudos de relatos clínicos entre a interação de CO e ATB. Archer & Archer<sup>33</sup> referiram que os casos descritos em relatórios eram retrospectivos, sofreram falta de grupo-controle, do conhecimento do tamanho do denominador e de um mecanismo confiável para documentar o uso adequado do CO.

Uma hipótese para interação entre CO e ATB nesses relatos de casos foi que o percentual de gravidez simplesmente refletiu a taxa normal que ocorre com o uso de CO<sup>33</sup>.

Outra crítica é que o estrógeno poderia ser inadequado nessas mulheres, mas o nível de progesterona permaneceria apropriado para a eficácia contraceptiva<sup>33</sup>.

Os manuais técnicos dos fabricantes no Reino Unido não estão todos em concordância entre si. Geralmente, cada empresa adota as mesmas diretrizes para todos os CO, independente da dose hormonal ou da sua composição. Dois laboratórios repercutem amplamente essas diretrizes. Nas recomendações de um dos fabricantes nota-se que alguns fármacos modificam o metabolismo do CO e por isso outro método contraceptivo é sugerido (concepção mecânica). Não há nenhuma recomendação para continuar com outro método sete dias após o tratamento com ATB. Outro fabricante, nos seus manuais técnicos, apenas cita que o uso do CO com ATB de amplo espectro pode causar ciclos irregulares e confiabilidade reduzida do CO, mas não sugere qualquer forma de precaução contraceptiva adicional<sup>7</sup>.

Nos EUA, alguns manuais técnicos atestam “a eficácia reduzida e o aumento da incidência de bloqueio do sangramento, e irregularidades menstruais têm sido associadas ao uso concomitante com rifampicina. Uma associação similar, embora menos marcada, tem sido sugerida com fármacos anticonvulsivantes e possivelmente com griseofulvina, ampicilina e tetraciclina.” Não há sugestões para medidas contraceptivas adicionais<sup>7</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com as pesquisas farmacocinéticas, a rifampicina induz a atividade enzimática hepática, diminuindo a eficácia contraceptiva. Embora estudos farmacocinéticos com outros ATB não tenham apoiado a perda da eficácia, alguns autores postularam a existência de um subgrupo de mulheres com risco mais elevado de falha contraceptiva; por não ser possível identificá-las e pelas sérias conseqüências de uma gravidez indesejada, uma advertência para o uso de outro método contraceptivo é aconselhada.

## REFERÊNCIAS

1. Society Scientific Medicine. 1999; 49(9):1139-55.
2. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. O sistema reprodutor. In: Farmacologia. 5a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p.488-508.
3. Chrousos PG, Zoumakis E, Gravanis A. Hormônios gonadais & inibidores. In: Katzung GB. Farmacologia básica & clínica. 8a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p.590-617.
4. Siew C, Gruninger SE, Burrell KH. Antibiotic interference with oral contraceptive steroid efficacy. *LDA J* 1991; 50(1):6,8.
5. Scholten PC, Droppert RM, Zwinkels MGJ, Moesker HL, Nauta JJ, Hoepelman IM. No interaction between ciprofloxacin and an oral contraceptive. *Antimicrob Agents Chromother*. 1998; 42(12):3266-8.
6. Hansten DP. Interações farmacológicas importantes & seus mecanismos. In: Katzung GB. Farmacologia básica & clínica. 8a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p.972-82.
7. Weaver K, Glasier A. Interaction between broad-spectrum antibiotics and the combined oral contraceptive pill. *Contraception*. 1999; 59(2):71-8.
8. Cottet C. Do antibiotics decrease effectiveness of oral contraceptives? *Oreg Nurse*. 1996; 61(3):4-5.
9. Reimers, D. Rifampicin and the "pill" do not well together. *J Am Med Assoc*. 1974; 227(1):608.
10. Willman K, Pulkkinen MO. Reduced maternal plasma and urinary estradiol during ampicillin treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 1971; 109(6):893-6.
11. Adlercreutz H, Martin F, Lehtinen T, Tikkanen MJ, Pulkkinen MO. Effect of ampicillin administration on plasma conjugated and unconjugated estrogen and progesterone levels in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1977; 128(3):266-71.
12. Swenson L. Effect of antibiotics on fecal/urinary excretion of ethinyl estradiol an oral contraceptive. *Gastroenterology*. 1980; 78(1):1332.
13. Joshi JV, Joshi UM, Sankholi GM, Krishna U, Mandlekar A, Chowdhury V, et al. A study of interaction of low-dose combination oral contraceptive with ampicillin and metronidazole. *Contraception*. 1980; 22(6):643-52.
14. Friedman CI, Huneke AL, Kim MH, Powell J. The effect of ampicillin an oral contraceptive effectiveness. *Obstet Gynecol*. 1980; 55(1):33-7.
15. Back DJ, Breckenridge AM, MacIver M, Orme M, Rowe PH, Staiger C, et al. The effects of ampicillin oral contraceptive steroids in women. *Br J Clin Pharmacol*. 1982; 14(1):43-8.
16. Meyer B, Muller F, Wessels P, Maree J. A model to detect interactions between roxithromycin and oral contraceptives. *Clin Pharmacol Ther*. 1990; 47(6): 671-4.
17. Murphy AA, Zacur HA, Charache P, Burkman RT. The effect of tetracycline on levels of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 164(1 Pt 1):28-33.
18. Back DJ, Tija C, Martin C, Millar E, Salmon P. The interaction between clarithromycin and combined oral contraceptive steroids. *J Pharm Med*. 1991; 2(1): 81-7.
19. Back DJ, Tija J, Martin C, Millar E, Mant T, Morrison P, et al. The lack of interaction between temafloxacin and combined oral contraceptive steroids. *Contraception*. 1991; 43(4):317-23.
20. Neely JL, Abate M, Swinker M, D'Angio R. The effect of doxycycline on serum levels of ethinyl estradiol, norethindrone and endogenous progesterone. *Obstet Gynecol*. 1991; 77(3):416-20.
21. Maggiolo F, Puricelli G, Dottorini M, Caprioli S, Bianchi W, Suter F. The effect of ciprofloxacin on oral contraceptive steroid treatments. *Drugs Exp Clin Res*. 1991; 17(9):451-4.
22. Wermeling DP, Chandler MH, Sides GD, Collins D, Muse KN. Dirithromycin increases ethinyl estradiol clearance without allowing ovulation. *Obstet Gynecol*. 1995; 86(1):78-84.
23. Csemiczky G, Alvendal C, Landgren BM. Risk for ovulation in women taking a low-dose oral contraceptive (Microgynon) when receiving antibacterial treatment with a fluoroquinolone (ofloxacin). *Adv Contracept*. 1996; 12(2):101-9.
24. Back DJ, Grimmer SF, Orme ML, Proudlove C, Mann RD, Breckenridge AM. Evaluation of Committee on Safety of Medicines yellow cards reports on oral contraceptive-drug interactions with anticonvulsants and antibiotics. *Br J Clin Pharmacol*. 1988; 25(5): 527-32.

25. Sparrow MJ. Pill method failures. *N Z Med J.* 1987; 100(818):102-5.
26. Szoka PR, Edgren RA. Drug interactions with oral contraceptives: compilation and analyses of an adverse experience report data-base. *Fertil Steril.* 1988; 49(5 Suppl 2):31-8.
27. Helms SE, Bredle DL, Zajic J, Jarjoura D, Brodell RT, Krishnarao I. Oral contraceptive failure rates and oral antibiotics. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36(5 Pt 1):705-10.
28. Barditch-crovo P, Trapnell CB, Ette E, Zacur HA, Coresh J, Rocco LE, et al. The effects of rifampicin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther.* 1999; 65(4):428-38.
29. Back DJ, Orme ML. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet.* 1990; 18(6):472-84.
30. Shenfield GM. Oral contraceptives. Are drug interactions of clinical significance? *Drug Saf.* 1993; 9(1):21-37.
31. Weisberg E. Interactions between oral contraceptives and antifungals/antibacterials. Is contraceptive failure the result? *Clin Pharmacokinet.* 1999; 36(5): 309-13.
32. Dickinson BD, Altman RD, Nielsen NH, Sterling ML. Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Obstet Gynecol.* 2001; 98(5 Pt 1): 853-60.
33. Archer JSM, Archer DF. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46(6):917-23.
34. DeRossi SS, Hersh EV. Antibiotics and oral contraceptives. *Dent Clin North Am.* 2002; 46(4): 653-64.

Recebido em: 6/10/2005  
Versão final reapresentada em: 9/5/2006  
Aprovado em: 29/5/2006



## DOPPLERVELOCIMETRIA DE ARTÉRIAS UTERINAS E SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE

### *DOPPLER VELOCIMETRY OF UTERINE ARTERIES AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME*

Manoel SARNO<sup>1</sup>  
Egle COUTO<sup>2</sup>  
Renata Zaccaria SIMONI<sup>3</sup>  
Ricardo BARINI<sup>2</sup>

### RESUMO

A síndrome antifosfolípide é uma condição clínica caracterizada pela presença de auto-anticorpos associada a complicações graves. Pode ocorrer trombose vascular, óbito fetal, aborto recorrente, parto prematuro, pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária. O diagnóstico é feito a partir da identificação dos anticorpos antifosfolípidos, principalmente do anticorpo anticardiolipina e do anticoagulante lúpico no soro materno, em associação com antecedente tromboembólico. A síndrome antifosfolípide é classificada em primária, quando ocorre isoladamente, e secundária, quando se associa a outras doenças. A dopplerverlocimetria de artérias uterinas vem sendo exaustivamente estudada na tentativa de identificar as pacientes de risco para desenvolver complicações obstétricas tardias. A realização entre 18 e 24 semanas de gestação é a mais utilizada, já que é nessa fase da gestação que ocorre a segunda onda trofoblástica,

---

<sup>1</sup> Pós-graduando, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Professores Doutores, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Universidade Estadual de Campinas. Rua Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária, 13084-881, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: E. COUTO. E-mail: <egle@unicamp.br>.

<sup>3</sup> Professora, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

diminuindo a resistência do fluxo placentário. Alguns estudos têm sugerido que as medidas dos índices de pulsatilidade, de resistência e relação A/B, associadas com a incisura diastólica, podem predizer o desenvolvimento de restrição de crescimento intra-uterino e pré-eclâmpsia. A dopplervelocimetria de artérias uterinas é um recurso diagnóstico que pode auxiliar no rastreamento da síndrome antifosfolípide, uma vez que permite identificar a placentação anormal.

**Termos de indexação:** dopplervelocimetria; síndrome antifosfolípide; restrição de crescimento intra-uterino; pré-eclâmpsia.

## ABSTRACT

*The antiphospholipid syndrome is a clinical condition characterized by the presence of autoantibodies and severe complications, such as vascular thrombosis, stillbirth, recurrent miscarriage, preterm delivery, severe preeclampsia and placental insufficiency. The diagnosis is based on the identification of antiphospholipid antibodies in the maternal serum, mainly anticardiolipin and lupus anticoagulant in association with thrombotic antecedent. Antiphospholipid syndrome is classified as primary, when isolated, and secondary, when associated with other conditions. Doppler velocimetry of uterine arteries has been extensively studied to identify patients at risk of developing obstetric complications later on. It is usually done between the 18<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> week of gestation since it is in this phase that the second wave of trophoblastic invasion occurs, reducing the placental flow resistance. Some studies have suggested that the pulsatility index, resistance and A/B ratio measurements, associated with diastolic incisures, can predict the development of intrauterine growth restriction and preeclampsia. Doppler velocimetry of uterine arteries is a diagnostic resource that can aid in tracking antiphospholipid syndrome since it can identify abnormal placentation.*

**Indexing terms:** dopplervelocimetria; antiphospholipid syndrome; intrauterine growth restriction; pre-eclampsia.

## INTRODUÇÃO

A síndrome antifosfolípide (SAF) é definida como a presença de auto-anticorpos em associação com um antecedente de evento tromboembólico. Os eventos podem ser: trombose vascular, óbito fetal, aborto recorrente, parto antes de o feto completar 34 semanas devido à pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária severa. Os auto-anticorpos mais freqüentemente associados são o anticoagulante lúpico e o anticorpo anticardiolipina (aCL). Para que se faça o diagnóstico, seus títulos devem estar médios a altos e o aCL deve ser dependente da  $\beta_2$ -glicoproteína I. A confirmação diagnóstica é feita com dosagem repetida após intervalo mínimo de seis semanas. Esse roteiro diagnóstico foi definido no *International Consensus Statement on Preliminary Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome*, ocorrido em Sapporo, Japão<sup>1</sup>.

A trombocitopenia e o livedo reticular não foram incluídos nos critérios diagnósticos, apesar de a SAF ter sido inicialmente descrita como uma síndrome a eles relacionada<sup>2,3</sup>. Ela é classificada em dois grupos: SAF primária, quando ocorre isoladamente, e SAF secundária, quando se associa a outras doenças, como as auto-imunes, linfomas, leucemias, infecções ou uso de medicamentos.

Há estudos que identificam ainda a SAF catastrófica, na qual há infartos disseminados desenvolvidos em dias ou semanas, com falência múltipla dos órgãos<sup>4,5</sup> e a SAF anticorpo negativo, quando não há identificação dos anticorpos antifosfolípidos no momento do evento tromboembólico<sup>6</sup>.

Fora do ciclo grávido-puerperal, há complicações clínicas importantes decorrentes da SAF. Pode-se verificar intercorrências em áreas como transplante, imunologia, hematologia, infectologia,

reumatologia e outras, constituindo-se importante entidade na literatura atual. Até maio de 2003, havia 3 428 citações em pesquisa pela *National Library of Medicine*<sup>1,7</sup>. Recentes pesquisas associaram a presença dos anticorpos antifosfolípidos e eventos tromboembólicos com outras entidades clínicas, tais como: epilepsia, migrânea, amnésia, valvulopatia e ainda uma maior prevalência nos pacientes portadores da síndrome de Down<sup>1,8</sup>.

Não estão definidos, porém, os mecanismos exatos pelos quais os anticorpos antifosfolípidos agem. Algumas hipóteses foram levantadas, como a alteração da relação entre prostaciclina e tromboxane, deficiência das proteínas C, S e antitrombina III, interferência com a função de outros inibidores da coagulação como anexinas e  $\beta_2$ -glicoproteína I, aumento da fibrinólise e aumento da aderência de plaquetas ou monócitos nas células endoteliais<sup>9</sup>.

## Anticorpos antifosfolípidos

Os anticorpos antifosfolípidos são imunoglobulinas que se dirigem contra fosfolípidos de membrana com carga negativa como cardiolipina, fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilserina, fosfatidilcolina e ácido fosfatídico, entre outros<sup>2</sup>. O anticoagulante é uma imunoglobulina adquirida que interfere *in vitro* com os testes de coagulação dependentes de fosfolípidos. Esses anticorpos foram descritos pela primeira vez em 1906 por Wassermann et al.<sup>10</sup>, que, com um grupo de cientistas, tentavam desenvolver um teste para detecção de sífilis, o que proporcionou o início do rastreamento universal em 1938 para essa doença nos Estados Unidos<sup>7</sup>. O teste passou a ser chamado de *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL), e constituía uma mistura de cardiolipina, colesterol e lecitina. Em 1941, Pangborn isolou a cardiolipina a partir do coração bovino<sup>11</sup>. Após ter sido utilizado em militares, gestantes, doadores de sangue e até mesmo para se obter licença para casar, começaram a ser descritos testes positivos, mas sem manifestação clínica de sífilis, o que levou à suspeita de uma outra entidade<sup>12</sup>.

Em 1983, Hughes<sup>13</sup> descreveu, pela primeira vez, a síndrome antifosfolípe, que consistia em trombose arterial e/ou venosa, teste de coombs direto positivo, trombocitopenia, livedo reticular e complicações obstétricas, principalmente o óbito fetal de segundo trimestre. A síndrome foi denominada de síndrome de Hughes<sup>2,3</sup>. Em 1985, essa síndrome foi classificada em primária ou secundária, conforme sua combinação ou não com outras entidades clínicas<sup>14</sup>. A prevalência do anticorpo antifosfolípe em gestações normais varia de 0% a 22%. Em pacientes com história de aborto recorrente, varia de 7,7% a 42,4%<sup>3</sup>. A simples presença dos anticorpos não indica uma posterior complicação da síndrome. O que distingue pacientes que têm complicações daquelas que não as têm vem sendo exaustivamente pesquisado. O isótipo IgM ou IgG, a especificidade fina do anticorpo ou a coexistência do anticoagulante lúpico não parecem ter papel importante nos eventos tromboembólicos, apesar da maior frequência do anticorpo anticardiolipina IgG e anticoagulante lúpico nesses pacientes. Existem diferenças ainda étnicas, com menor frequência do isótipo IgG entre descendentes afro-caribenhos<sup>9</sup>.

As pesquisas recentes apontam para a presença de proteínas que estão ligadas aos anticorpos antifosfolípidos e funcionam como co-fatores, agindo sinergicamente. Há indícios de que os anticorpos antifosfolípidos não agem sem esses co-fatores. São atualmente descritos a  $\beta_2$ -glicoproteína I ( $\beta_2$ -gp-I), anexina V, protrombina, proteína C, proteína S, fator H, complemento 4 (C4), cininogênio, fator XI, e a precalicreína<sup>2,7,9</sup>.

A história da detecção do anticoagulante lúpico (AL) iniciou em 1952, quando Conley et al.<sup>15</sup> descreveram o prolongamento do tempo de protrombina e o tempo de coagulação, secundário a um fator inibidor da coagulação, em pacientes portadores de lupus eritematoso sistêmico com testes de VDRL falso-positivos. O mecanismo pelo qual o AL prolonga o tempo de coagulação *in vitro* e causa trombose *in vivo* ainda é foco de grande discussão<sup>7</sup>. Os níveis do AL freqüentemente flutuam durante a gestação<sup>2</sup>. Em recente revisão, estudos não demons-

traram associação do aCL com evento trombótico, mas sim com o AL<sup>16</sup>.

O aCL e o AL eram considerados os mesmos anticorpos, mas Triplett et al.<sup>17</sup> demonstraram que não o são. Pesquisas recentes mostram que a detecção do aCL sem a presença da anti- $\beta_2$ -GP-I parece não ter correlação com eventos tromboembólicos. Questiona-se se a dosagem apenas da anti- $\beta_2$ -GP-I seria preditor de eventos mórbidos relacionados à SAF<sup>7</sup>.

O diagnóstico da presença dos anticorpos antifosfolípides é feito a partir da análise laboratorial pelo método ELISA. Devido à baixa prevalência desses anticorpos nas gestantes em geral e à baixa relação entre custo e efetividade, não é rotina realizar sua dosagem universalmente<sup>9</sup>. Atualmente, a pesquisa dos anticorpos antifosfolípides está indicada nas pacientes com antecedentes mórbidos relacionados à síndrome. Sua prevalência varia conforme a população estudada, sendo de 5,3% em gestantes normais, 24,0% em mulheres submetidas a vários ciclos de fertilização *in vitro*, 37,0% em mulheres com lupus eritematoso sistêmico (LES) e 28,0% em mulheres com aborto espontâneo recorrente<sup>18</sup>. No Brasil, estudo recente encontrou esses anticorpos em 18% das gestantes com óbito fetal e 12,5% no grupo de mulheres com história de aborto espontâneo recorrente<sup>19,20</sup>. A dosagem sérica dos anticorpos antifosfolípides ainda é fonte de diversas pesquisas devido à dificuldade de padronização laboratorial, diversidade dos anticorpos, falta de parâmetros prognósticos laboratoriais e custo elevado<sup>1,2</sup>.

## Dopplervelocimetria de artérias uterinas

A dopplervelocimetria de artérias uterinas realizada precocemente na gestação vem sendo exhaustivamente estudada na tentativa de identificar as pacientes de risco para desenvolver complicações obstétricas tardias<sup>21</sup>. Há autores que sugerem o exame a partir de dez semanas de gravidez. Entretanto, não existe ainda um consenso quanto à melhor idade gestacional para a realização do exame, aos

parâmetros de normalidade ou até mesmo à melhor via: abdominal ou transvaginal<sup>22,23</sup>. A realização entre 18 e 24 semanas de idade gestacional é a mais utilizada para a avaliação do fluxo uteroplacentário, já que é nessa fase da gestação que ocorre a segunda onda trofoblástica, com diminuição da resistência ao fluxo. Alguns estudos têm sugerido que a associação das medidas do índice de pulsatilidade, do índice de resistência e presença da incisura diastólica de artérias uterinas podem prever quais gestantes desenvolverão pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intra-uterino<sup>23,24</sup>. Harrington et al.<sup>25</sup> mostraram maior prevalência de alterações da dopplervelocimetria de artérias uterinas entre 12 e 16 semanas entre gestantes com baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia e parto prematuro. Foram avaliados os seguintes parâmetros: índice de resistência, índice de pulsatilidade, volume de fluxo e velocidade média. Quando se avaliou apenas a presença de incisura diastólica bilateral (32,7% das gestantes), encontrou-se um *odds ratio* (OR) de 42,02 para pré-eclâmpsia, 8,61 para baixo peso ao nascimento e 2,38 para parto prematuro<sup>25</sup>.

Chiaie et al.<sup>26</sup> publicaram em 2001 um estudo no qual não houve auxílio da dopplervelocimetria de artérias uterinas na detecção das gestantes portadoras de anticorpos antifosfolípides. Em contrapartida, alguns autores encontraram índices de resistência e pulsatilidade acima do percentil 95 com frequência duas vezes maior nas gestantes com os anticorpos antifosfolípides do que em controles<sup>27,28</sup>. Battaglia et al.<sup>29</sup> encontraram, em 1998, maior prevalência do anticorpo anticardiolipina em mulheres inférteis sem causa aparente e com índices de pulsatilidade de artérias uterinas aumentados. Sauer et al.<sup>30</sup> diagnosticaram a SAF em uma paciente de 35 anos após constatarem elevação dos índices de resistência ao fluxo nas artérias uterinas bilateralmente.

## CONCLUSÃO

Pela interposição da SAF com doenças obstétricas relacionadas com má placentação, é

possível que a dopplervelocimetria de artérias uterinas seja um recurso útil no rastreamento das gestantes portadoras de anticorpos antifosfolípides.

A dosagem dos anticorpos no soro materno não tem indicação de ser feita universalmente no pré-natal por ter custo elevado, requerer laboratório especializado com métodos estabelecidos internacionalmente e importação de *kits* específicos<sup>1</sup>. O seguimento clínico das gestantes com esses anticorpos permite introduzir o tratamento específico precocemente e evita complicações durante a gestação. Apesar de o tromboembolismo pulmonar ser raro, constitui a primeira causa de mortalidade materna em países desenvolvidos. Nos subdesenvolvidos, a doença hipertensiva específica da gestação é uma complicação freqüente, e ambas podem estar associadas à SAF<sup>31,32</sup>.

Os critérios diagnósticos desenvolvidos no Consenso de Sapporo em 1999 para a SAF foram validados por Lockshin et al.<sup>33</sup> e comparados com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) para o diagnóstico de LES. Foram avaliados pacientes com LES sem clínica de SAF, LES-símile, SAF primária e secundária. Esses critérios classificaram corretamente 76% das SAF primárias e 61% das SAF secundárias, e não classificaram corretamente 1% e 3% dos LES e LES-símiles, respectivamente. Em comparação com os critérios do ACR, os critérios de Sapporo apresentaram menor sensibilidade (71% contra 76%), excelente especificidade (98% contra 59%), valor preditivo positivo equivalente (95% contra 97%) e melhor valor preditivo negativo (88% contra 58%) para o diagnóstico correto da SAF primária e secundária. Os casos que corresponderam aos falsos negativos, ou seja, não preencheram os critérios de Sapporo para o diagnóstico de SAF, mas foram diagnosticados clinicamente, apresentavam antecedentes de trombocitopenia, lívido reticular, baixos títulos de IgG ou negativos de anticardiolipina, presença de anticardiolipina IgA ou presença de anti- $\beta_2$ -GP-I. Os casos de falso-positivos foram: um caso de trombose venosa profunda não documentada em usuária de anticoncepcional oral, outro de infartos digitais secundários a vasculite de

pequenos vasos. Ambos apresentavam altos títulos de anticorpos antifosfolípides. Quanto aos antecedentes mórbidos obstétricos, não foram avaliados corretamente devido aos poucos casos de mulheres com mais de três gestações anteriores. O estudo também não pôde avaliar os critérios diagnósticos na população em geral, já que os grupos foram constituídos por pacientes portadores de doenças reumáticas.

A dopplervelocimetria de artérias uterinas é um recurso diagnóstico que pode auxiliar no rastreamento da SAF, uma vez que permite identificar a placentação anormal por meio de medidas dos índices de resistência, pulsatilidade e da presença de incisura diastólica das artérias uterinas<sup>34</sup>. A utilização da dopplervelocimetria em gestantes com LES e SAF é defendida por diversos autores como preditor de complicações obstétricas<sup>24,35</sup>. Assim, o estudo dopplervelocimétrico de artérias uterinas, somado à presença de antecedentes mórbidos, pode ter um papel importante na identificação das gestantes portadoras de anticorpos antifosfolípides.

As gestantes portadoras de anticorpos antifosfolípides têm maior morbidade quando comparadas àquelas que não os têm. A identificação das gestantes de risco pode permitir o diagnóstico precoce de SAF e o tratamento, utilizando-se anticoagulantes e antiagregantes plaquetários. Essa abordagem pode diminuir as complicações obstétricas tardias nas gestantes com SAF.

A dosagem universal desses anticorpos durante o pré-natal não é recomendada devido à baixa prevalência e dificuldades laboratoriais. Os antecedentes clínicos e obstétricos de eventos tromboembólicos são facilmente pesquisados durante entrevista médica, com baixo custo. A ultra-sonografia com dopplervelocimetria é cada vez mais utilizada na rotina pré-natal, inclusive com avaliação sistemática do fluxo em artéria umbilical, artéria cerebral média e artérias uterinas. Caso a dopplervelocimetria associada aos antecedentes mórbidos, definidos pelos critérios de Sapporo, consiga demonstrar um melhor desempenho na detecção precoce dos anticorpos antifosfolípides em gestantes, pode-se sugerir a

realização desse método universalmente e, assim, diminuir as complicações durante a gestação com tratamento adequado. São necessários estudos que comprovem tais teorias, e vários deles se encontram atualmente em andamento. Cumpre-nos avaliar seus resultados.

## REFERÊNCIAS

- Wilson AW, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette J, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (Report of an International Workshop-Sapporo-Japan). *Arthritis Rheumatism*. 1999; 42(7):1309-11
- Lockshin MD, Qamar T, Levy RA. Anticardiolipin and related antibodies: thrombosis and fetal death. In: Scott JS, Bird HA, editors. *Pregnancy, autoimmunity and connective tissue disorders*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 1990. p.185-211.
- Triplett DA. Obstetrical complications associated with antiphospholipid antibodies. In: Coulam CB, Faulk WP, McIntyre JA, editors. *Immunological obstetrics*. London: Norton Medical Books; 1992. p.377-403.
- Wesney GE, Harris EN. Catastrophic antiphospholipid syndrome in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2002; 18(4):805-17.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine*. 2001; 80(6):355-77.
- Miret C, Cervera R, Reverter JC, Garcia-Carrasco M, Ramos M, Molla M, et al. Antiphospholipid syndrome without antiphospholipid antibodies at the time of the thrombotic event: transient "seronegative" antiphospholipid syndrome? *Clin Exp Immunol*. 1997; 15(5):541-4.
- McIntyre JA, Wagenknecht DR, Faulk WP. Antiphospholipid antibodies: discovery, definitions, detection and disease. *Prog Lipid Res*. 2003; 42(3):176-237.
- Requena-Silla Y, Rosenfield CG, Miller LC. Anticardiolipin antibodies and Down syndrome: a case series. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24(7): 575-78.9.
- Gharavi AE, Wilson WA. Antiphospholipid antibodies. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 5th ed. New York: Williams & Wilkins; 1996. p.471-91.
- Wasserman A, Neisser A, Bruck C, Triplett DA. Obstetrical complications associated with antiphospholipid antibodies. In: *Immunological obstetrics*. London: Norton Medical Books; 1992. p.378.
- Castro AR, Morril WE, Shaw WA, Gale DC, Park MM, Peregrino-Ferreira LA, et al. Use of synthetic cardiolipin and lecithin in D antigen used by the venereal disease research laboratory test for serodiagnosis of syphilis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2000; 7(4):658-61.
- Moore JE, Mohr CF. Biologically false positive serologic tests for syphilis; type, incidence and cause. *JAMA*. 1952; 150:467-73.
- Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br Med J*. 1983; 287(6399):1088-9.
- Garcia-Gonzales E. Anticuerpos antifosfolípidicos, anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico. ¿Cuál es su importancia? *Perinatol Reprod Hum*. 1991; 5(8):134.
- Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1952; 31:621-2.
- Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003; 101(5):1827-32.
- Triplett DA, Brandt JT. Lupus anticoagulants: misnomer, paradox, riddle, epiphenomenon. *Hematol Pathol*. 1988; 2(3):121.
- Kaneria MV, Vishwanathan C. A preliminary study of antiphospholipid antibodies in 50 cases of bad obstetric history. *J Assoc Physicians India*. 1999; 47(7):665-7.
- Cecatti JG, Aquino MMA, Tintori EM, Yela DA, Queiroz MLS. Anticorpos anticardiolipina entre gestantes com óbito fetal. *RBGO*. 2000; 22(2):101-6.
- Carvalho ECC. Estudo comparativo da frequência de fatores trombogênicos entre mulheres com aborto espontâneo recorrente e mulheres férteis [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2001.
- Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol*. 2000; 96(4):559-64.
- Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18(6):583.

23. Papageorgiou To MS, Yu AT, Nicolaidis KH. Repeatability of measurement of uterine artery pulsatility index using transvaginal color Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18(5):456-9.
24. Caruso A, De Carolis S, Ferrazini S, Valesi G, Caforio L, Mancuso S. Pregnancy outcome in relation to uterine artery flow velocity waveforms and clinical characteristics in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol.* 1993; 82(6):970-7.
25. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical Doppler examination at 12-16 weeks and the subsequent development of PET and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 9(2):94-100.
26. Delle Chiaie L, Gramellini D, Piantelli G, Manotti C, Fieni S, Vadora E. Doppler velocimetry and thrombophilic screening at middle trimestre of gestation: Preliminary data. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 99(1):38-46.
27. Donohoe S, Geary M, Kingdom JC, Jauniaux E, Purdy G, Mackie IJ. Maternal cardiolipin, beta 2-glycoprotein-I and prothrombin antibody expression in high-risk pregnancies with bilateral abnormal uterine artery doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13(5):317-22.
28. Venkat-Raman N, Backos M, Tcoh TG, Lo WTS, Regan L. Uterine artery Doppler in predicting pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol.* 2001; 98(2):235-42.
29. Battaglia C, Sgarbi L, Salvatori M, Maxia N, Gallinelli A, Volpe A. Increased anticardiolipin antibodies are positively related to the uterine artery pulsatility index in unexplained infertility. *Hum Reprod.* 1998; 13(12):3487-91.
30. Sauer I, Reiste F, Heylw W, Funk A. Significance of detecting impaired uteroplacental perfusion for diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome - a case report. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2000; 204(5):198-201.
31. Conz PA, Catalano C. Pathogenesis of pre-eclampsia. *G Ital Nefrol.* 2003; 20(1):15-22.
32. Hague WM, Dekker GA. Risk factors for thrombosis in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003; 16(2):197-210.
33. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antifosfolipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(2):440-3.
34. Liberati M, Rotmensch S, Zannolli P, Perrino S, Celentano C, Bellati U, et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with lateral placentas. *J Perinat Med.* 1997; 25(2):133-8.
35. Benifla JL, Tchobrousky C, Uzan M, Sultan Y, Weill BJ, Laumond-Barry S. Predictive value of uterine artery velocity waveforms in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Fetal Diagn Ther.* 1992; 7(3-4):195-202.

Recebido em: 19/7/2004

Versão final reapresentado em: 13/9/2005

Aprovado em: 14/10/2005



## TUMORES SEROSOS *BORDERLINE* DE OVÁRIO COM IMPLANTES INVASORES E NÃO INVASORES

### *SEROUS BORDERLINE OVARIAN TUMORS WITH INVASIVE AND NONINVASIVE IMPLANTS*

Patrícia PATURY<sup>1</sup>  
Adriana YOSHIDA<sup>2</sup>  
Juliano CUNHA<sup>1</sup>  
Liliana Aparecida Lucci de Angelo ANDRADE<sup>3</sup>  
Paulo Antonio FARIA<sup>4</sup>  
Sophie Françoise Mauricette DERCHAIN<sup>3</sup>

### RESUMO

Os tumores *borderline* de ovário compreendem 15% a 20% de todos os tumores ovarianos epiteliais malignos, sendo o tipo histológico seroso o mais freqüente. As mulheres que desenvolvem tumor *borderline* de ovário geralmente apresentam doença em estágio inicial, sobrevida longa e baixo risco de recorrência em comparação às que desenvolvem carcinomas. Entretanto, 15% a 30% dos tumores *borderline* de ovário serosos estão associados a implantes extra-ovarianos classificados em invasores e não invasores de acordo com sua apresentação histopatológica e aparecem mais comumente como implantes peritoneais. Este artigo de revisão tem o objetivo de caracterizar tumores *borderline* serosos com implantes invasores e não invasores. Esta revisão sistemática foi realizada por

---

<sup>1</sup> Departamento de Ginecologia, Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Tocoginecologia, Universidade Estadual de Campinas. Av. Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Barão Geraldo, 13083-881, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: S.F.M. DERCHAIN. E-mail: <derchain@supernet.com.br>.

<sup>3</sup> Professoras Doutoras, Departamento de Anatomia Patológica, Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Departamento de Anatomia Patológica, Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

meio de consulta do sistema Medline (Pubmed) por meio das seguintes palavras-chave: tumor *borderline* de ovário, baixo potencial de malignidade, tumor de ovário, neoplasia de ovário e implantes peritoneais. Após rigorosa seleção, dez artigos publicados até maio de 2005 foram incluídos; foram avaliadas 404 pacientes com implantes invasores e não invasores. A média de idade foi de 25 a 42 anos. Cirurgia preservadora da fertilidade foi realizada em 2% a 100% dos casos. Dos implantes, 27% eram invasores e 73% não invasores. A média de seguimento das mulheres foi de 6,4 anos e no total foram documentados 32 (8%) óbitos pela doença. Mulheres com tumores *borderline* de ovário com implantes invasores têm pior prognóstico, o que reforça a necessidade de um metucioso estadiamento cirúrgico da doença.

**Termos de indexação:** implantes peritoneais; neoplasias ovarianas; tumor *borderline* de ovário.

## ABSTRACT

*Borderline ovarian tumors account for 15% to 20% of all epithelial ovarian malignant tumors, and the serous histological type is the most frequent one. In general, women who are diagnosed with borderline ovarian tumors at an early stage have a longer survival time and present lower risk of recurrence when compared with women who present carcinomas. Fifteen to 30% of serous borderline ovarian tumors are associated with extra ovarian implants. These implants are classified as invasive and noninvasive according to their histopathological presentation and peritoneal implants are the most common ones. The purpose of this review article is to characterize invasive and noninvasive implants of serous borderline tumors. The research was conducted by searching Medline (Pubmed) using the following keywords: borderline ovarian tumor, low malignant potential, ovarian tumor, ovarian neoplasia and peritoneal implants. Ten articles published until May 2005 were included. Four hundred and four women with invasive and noninvasive implants were evaluated. The mean age was 25 to 42 years. Fertility sparing surgery was done in 2% to 100% of the cases. There were 27% women with invasive implants and 73% with noninvasive implants. The mean follow-up was 6.4 years and 32 (8%) women died from the disease. The presence of invasive and noninvasive implants in women with borderline ovarian tumor reinforces the necessity of a meticulous surgical staging of the disease.*

**Indexing terms:** peritoneal implants; ovarian neoplasms; borderline ovarian tumor.

## INTRODUÇÃO

Um tipo especial de tumor epitelial de ovário, com características histopatológicas e comportamento biológico intermediário entre os claramente benignos e os francamente malignos, foi identificado, desde 1929, como um grupo separado<sup>1</sup>. Esse tipo de tumor tem sido denominado de várias maneiras: carcinoma não invasor de baixo grau de diferenciação, cistoadenoma proliferativo sem invasão estromal, tumor de malignidade *borderline*, carcinoma de baixo

grau de diferenciação maligna, ou tumor de baixo potencial de malignidade<sup>2</sup>. Em 1971, esse grupo de tumores foi aceito pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) como carcinoma de baixo potencial de malignidade<sup>3</sup>, e em 1973 a Organização Mundial de Saúde (OMS) o denominou tumor *borderline*, designação mais aceita atualmente.

Os tumores ovarianos *borderline* correspondem de 15% a 20% de todos os tumores ovarianos epiteliais malignos<sup>4</sup>. Sua incidência não é conhecida

porque estudos populacionais em larga escala são raros<sup>5</sup>. Os tumores *borderline* mais comuns são do tipo histológico seroso (Figura 1), seguido pelo mucinoso e mais raramente se apresentam sob a forma endometrióide, de células claras e de células transicionais, também chamados de tumor de Brenner. Histologicamente os tumores *borderline* serosos são definidos pela presença de complexo ramo papilar, epitélio estratificado, atipia nuclear, atividade mitótica e ausência de invasão estromal. A distinção do tumor *borderline* com o cistoadenoma é a presença de mais de quatro camadas de células formando papilas e micropapilas no epitélio, e atipia nuclear branda a moderada, além do aumento da relação núcleo/citoplasma.

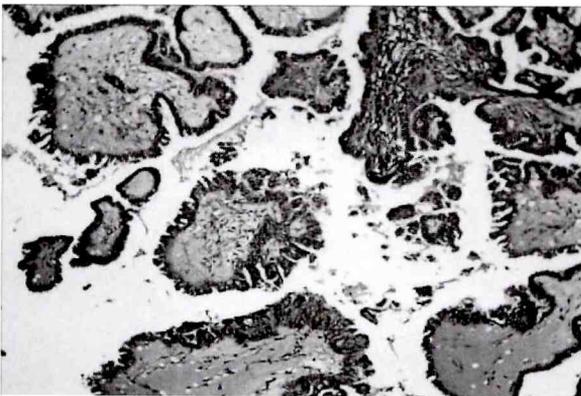


Figura 1. Tumor serosa *borderline* de ovário.

Os carcinomas se diferenciam dos tumores *borderline* pela invasão estromal; os tumores *borderline* têm um comportamento mais indolente do que os carcinomas francamente invasores e são caracterizados pela sua apresentação em estágio precoce, longa sobrevida e recorrências tardias<sup>6</sup>. Os fatores prognósticos favoráveis nos tumores *borderline* são o estágio inicial, o tipo histopatológico seroso e a idade abaixo de 40 anos no momento do diagnóstico<sup>7</sup>. A recorrência tardia já foi descrita em 23 e 25 anos após o diagnóstico inicial<sup>8</sup>. Há incerteza se os casos de recorrência são representados por metástas-

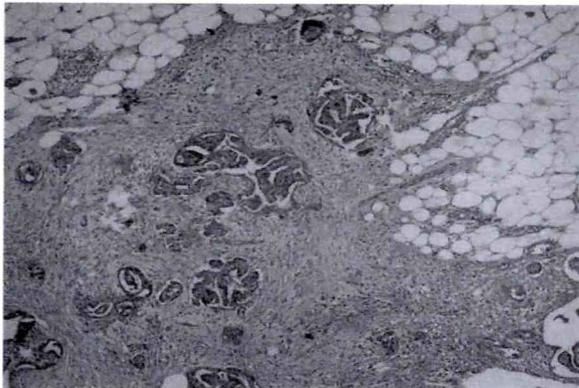
ses do tumor primário de ovário ou se seriam um segundo tumor primário<sup>9</sup>.

Os fatores de risco descritos para os tumores *borderline* são similares aos do carcinoma invasor. O fator de risco mais importante para o câncer de ovário é uma história familiar de acometimento de um parente de primeiro grau (mãe, filha ou irmã)<sup>10</sup>. Segundo um consenso do *National Institute of Health* (1995) recomenda-se ooforectomia profilática para mulheres que tenham dois ou mais parentes de primeiro grau com carcinoma de ovário, após completada a prole ou na idade de 35 anos<sup>11</sup>. No entanto, o benefício dessa cirurgia profilática ainda não está estabelecido. Uma pequena porcentagem de mulheres pode desenvolver um carcinoma peritoneal primário, mesmo que ela tenha sido submetida a ooforectomia previamente<sup>12</sup>.

Outros fatores de risco como esterilidade, dieta rica em gordura, menopausa tardia, menarca precoce são fatores de risco controversos. Por sua vez, são considerados fatores protetores para câncer de ovário o uso de contraceptivos orais e alta paridade<sup>13</sup>. Entretanto, os contraceptivos orais reduzem o risco de desenvolvimento de carcinoma ovariano, mas não o de tumor *borderline*. A média de idade de ocorrência dos tumores *borderline* precede em aproximadamente dez anos aquela em que são realizados os diagnósticos dos tumores francamente invasores<sup>14</sup>.

Cerca de 15% a 30% dos tumores *borderline* estão associados com implantes extra-ovarianos. Essa complicação é mais comum nos tumores *borderline* serosos. Os implantes acometem as estruturas pélvicas, o omento e mais comumente o peritônio, e são classificados como invasores (Figura 2) e não invasores pela sua apresentação histopatológica<sup>6</sup>. Alguns casos podem apresentar implantes mistos, com os dois tipos associados<sup>9</sup>.

A arquitetura micropapilar dos tumores serosos *borderline* primários tem sido identificada como fator diretamente relacionado com a presença de implante peritoneal invasor<sup>6,15</sup>. Alguns estudos demonstraram que pacientes com implantes peritoneais invasores apresentaram pior prognóstico em relação às com



**Figura 2.** Implante invasivo de tumor seroso *borderline* de ovário.

implantes não invasores. No grupo de pacientes com implantes não invasores, cerca de 5% morreram pela doença comparados com os casos com implantes invasores, cujo índice chegou a 34%<sup>16</sup>. A caracterização do implante em invasor ou não invasor é um importante fator prognóstico. Assim, a revisão da literatura aqui apresentada tem como objetivo delinear as características dos tumores *borderline* serosos associados a implantes invasores e não invasores.

## MÉTODOS

A revisão da literatura foi realizada por meio de pesquisa eletrônica nas bases de dados Medline<sup>17</sup>, utilizando os seguintes descritores: "tumor ovariano *borderline*", "baixo potencial de malignidade", "tumor de ovário", "neoplasia ovariana" e "implantes peritoneais". Não houve limite de data para o início da pesquisa, que se estendeu até outubro de 2005. Os critérios de inclusão foram: artigos originais, que consideraram as mulheres com tumor *borderline* de ovário seroso e implantes peritoneais invasores e não invasores, e que avaliaram a idade, o estágio, o prognóstico e o tratamento. Foram excluídas as publicações que não disponibilizavam acesso eletrônico ao resumo e aquelas que não estavam na língua inglesa. A revisão foi ampliada com a inclusão das referências bibliográficas pertinentes citadas nesses artigos. Os 15 artigos selecionados foram lidos na íntegra<sup>16,18-31</sup> e cinco<sup>18,19,25,27,28</sup> foram excluídos por falta de dados. Ao final da pesquisa dez artigos foram

selecionados nesta revisão. Analisou-se o número de pacientes em cada estudo, idade no diagnóstico, percentual de implantes invasores e não invasores, estágio, porcentagem de cirurgias conservadoras de fertilidade, locais mais comuns de implantes, persistência/recorrência, tempo até a recorrência, tempo de seguimento e estado atual das mulheres.

## RESULTADOS

Os artigos foram publicados entre os anos de 1986 e 2005. O total de pacientes com implantes invasores e não invasores foi de 404. Excluindo-se um artigo de Prat & Nictolis<sup>30</sup> foi possível obter a média de idade de 25 a 42 anos. Todos os artigos citaram o estadiamento da doença, de II a IV. Somente Michael & Roth<sup>24</sup> não fez referência ao tipo de cirurgia realizada, tendo sido preservado, nos outros estudos, o útero e o ovário contralateral (cirurgia conservadora) em 2% a 100% dos casos. Os locais mais comuns de acometimento por implantes invasores e não invasores segundo os artigos estudados foram: omento, peritônio, intestino delgado e cólon, fundo de saco, útero e trompas. O total de implantes invasores foi de 108 (27%) e o de implantes não invasores foi de 296 (73%). Excluindo-se um artigo Bell et al.<sup>31</sup> foi possível avaliar o número de persistência/recorrência da doença. O tempo médio entre o diagnóstico primário e a persistência/recorrência variou entre 0,7 e 7,1 anos, não sendo especificada em três artigos Bell et al.<sup>23</sup>; Prat & Nictolis<sup>30</sup> e Bell et al.<sup>31</sup>.

Todos os artigos indicaram o tratamento adjuvante utilizado; em apenas um (Deffieux et al.<sup>21</sup>) não foi utilizado quimioterapia ou radioterapia. De 404 mulheres, 140 (35%) não realizaram tratamento adjuvante. A média de seguimento das mulheres foi de 6,4 anos. No total, foram documentados 32 (8%) óbitos pela doença (Anexo).

## DISCUSSÃO

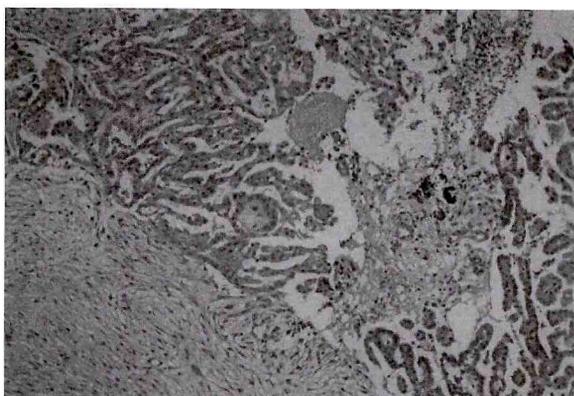
A subdivisão dos implantes em invasores e não invasores foi inicialmente descrita no final dos anos 70. Até hoje existe certa dificuldade em

descrevê-los, pois sua diferenciação é sutil e depende da experiência dos patologistas. Além disso, os implantes invasores são raros e existem diferentes critérios de classificação<sup>6</sup>.

Os implantes peritoneais estão associados a 20%-30% dos casos de tumores serosos *borderline* de ovário<sup>32</sup>. Os implantes invasores têm um componente epitelial dominante com proliferação epitelial altamente complexa e se caracterizam por glândulas distribuídas desordenadamente ou proliferações micropapilares que invadem o tecido normal, além de reação estromal fibrosa densa ou frouxa.

Por sua vez, os implantes não invasores apresentam um componente epitelial escasso e corpos psamomatosos. Os implantes não invasores podem ser do tipo epitelial (Figura 3), com papilas ramificadas e ausência de reação estromal ou do tipo desmoplásico (Figura 4), com reação fibroblástica densa envolvendo as células epiteliais<sup>33</sup>. A adequada amostragem dos implantes durante a cirurgia é fundamental, pois a mortalidade associada aos implantes invasores é significativamente maior em relação aos implantes não invasores: a sobrevivência média para mulheres com tumor *borderline* seroso com implante não invasor é de mais de 95%, enquanto aquelas com implantes invasores têm uma mortalidade próxima de 30%<sup>16</sup>.

Análises histológicas recentes têm demonstrado que existem duas categorias distintas de



**Figura 3.** Implante não invasivo (epitelial) de tumor seroso *borderline* de ovário.



**Figura 4.** Implante não invasivo (desmoplásico) de tumor seroso *borderline* de ovário.

tumores *borderline* serosos: um tipo que pode ser considerado benigno e outro maligno. Os tumores *borderline* serosos considerados benignos são tumores típicos confinados ao ovário ou associados a implantes não invasores. Por outro lado, os tumores *borderline* serosos micropapilíferos associados a implantes invasores deveriam ser chamados de carcinomas de baixo grau já que apresentam uma taxa de mortalidade de 30% a 40%<sup>15</sup>.

A patogenia dos implantes peritoneais é controversa. Duas teorias estão sendo propostas: a primeira seria que os implantes resultam da implantação de células neoplásicas ou de fragmentos do ovário tumoral, e a segunda sugere que os implantes sejam na realidade a manifestação de uma transformação neoplásica multicêntrica do peritônio<sup>25</sup>. É provável que ocorram os dois mecanismos, sendo a alteração genética molecular mais freqüente nos tumores *borderline* serosos a mutação K-RAS<sup>6</sup>.

O tratamento padrão para as mulheres com tumores *borderline* é a histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral. Entretanto, muitas pacientes acometidas por tumor *borderline* de ovário são jovens e a preservação da fertilidade é um importante elemento a ser considerado. Nessas mulheres o tratamento cirúrgico pode se constituir na salpingo-ooforectomia unilateral, ou mesmo a cistectomia ovariana cuidadosa.

Em pacientes que desejam engravidar e mesmo na presença de implantes, nos casos em que

não há lesão macroscópica no ovário contralateral ou no útero, esses órgãos podem ser preservados<sup>26</sup>. Após a mulher ter a prole definida, sugere-se a remoção do tecido ovariano remanescente, já que o mesmo representa um risco de recorrência de um tumor ovariano *borderline* ou mais raramente de um carcinoma de ovário<sup>7</sup>. Entretanto, o estadiamento cirúrgico rigoroso, com omentectomia e biópsias peritoniais, deve ser realizado mesmo nos casos em que aparentemente a doença esteja restrita ao ovário, independentemente da preservação da fertilidade.

A linfadenectomia não é realizada de rotina para tumor *borderline* seroso de ovário com implantes; o envolvimento linfonodal não está associado a pior prognóstico em pacientes com implantes<sup>32</sup>. A linfadenectomia fica reservada para doença nos estádios II a IV com linfonodomegalia<sup>21</sup>. Por outro lado, quando se observa implantes extra-ovarianos no inventário da cavidade, a doença peritoneal macroscópica deve ser totalmente ressecada, pois a doença residual macroscópica está relacionada com maior risco de recorrência e morte<sup>22,23,16</sup>.

A persistência/recorrência de tumor *borderline* com implantes tem sido de difícil documentação ao longo dos anos. A análise histológica do tumor primário deve ser extensa e meticulosa para que seja excluída uma invasão oculta. Além disso, para se comprovar a recorrência do tumor é preciso que seja realizada biópsia para estudo histopatológico<sup>32</sup>. Os tumores *borderline* serosos podem raramente progredir para carcinoma de baixo grau. Os parâmetros patológicos que estão associados à doença recorrente ou progressiva são presença de implantes invasivos, microinvasão no tumor primário, e arquitetura micropapilar do tumor. Essa pequena possibilidade de progressão para o carcinoma enfatiza a necessidade de um seguimento prolongado para as pacientes com tumores *borderline* serosos<sup>34</sup>.

Os estudos aqui apresentados foram publicados em diferentes épocas e, portanto, a terapia adjuvante é bastante variada. Nesta revisão apenas dois grupos de autores<sup>20,21</sup> não realizaram tratamento adjuvante sistematicamente, mas esses estudos apresentam número pequeno de casos. O tratamento

adjuvante ainda é controverso para o tumor *borderline* seroso com implantes. No entanto, estudos recentes mostram que a quimioterapia adjuvante, nesses casos<sup>22</sup>, não altera a sobrevida.

## CONCLUSÃO

Mulheres com tumores serosos *borderline* de ovário com implantes não invasores apresentam uma sobrevida muito maior (95%) do que aquelas que apresentam implantes invasores (70%). Assim, o estadiamento cirúrgico cuidadoso das mulheres com tumores serosos *borderline* é necessário, embora não haja consenso em relação ao tratamento adjuvante.

## REFERÊNCIAS

1. Taylor HC. Malignant and semi- malignant tumors of the ovary. Surg Gynecol Obstet. 1929; 48:204-30.
2. Kottmeier HL. The classification and treatment of ovarian tumors. Acta Obstet Gynecol Scand. 1952; 31(3):313-63.
3. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. Acta Obstet Gynecol Scand. 1971; 50(1):1-7.
4. Kurman RJ, Trimble CL. The behavior of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant? Int J Gynecol Pathol. 1993; 12(2):120-7.
5. Mink PJ, Sherman ME, Devesa SS. Incidence patterns of invasive and *borderline* ovarian tumors among white women and black women in the United States. Results from the SEER Program, 1978-1998. Cancer. 2002; 95(11):2380-9.
6. Kurman RJ, Seidman JD, Shih IM. Serous *borderline* tumors of the ovary. Histopathology. 2005; 47(3):310-5.
7. Kaern J, Tropé CG, Abeler VM. A retrospective study of 370 *borderline* tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities. Cancer. 1993; 71(5):1810-20.
8. Hopkins MP, Kumar NB, Morley GW. An assessment of pathological features and treatment modalities in ovarian tumors of low malignant potential. Obst Gynecol. 1987; 70(6):923-8 .
9. Gershenson DM. Is micropapillary serous carcinoma for real? Cancer. 2002; 95(4):677- 80
10. Piver MS, Goldberg JM, Tsukada Y, Mettlin CJ, Jishi MF, Natarajan N. Characteristics of familial ovarian

- cancer: a report of the first 1,000 families in the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Eur J Gynecol Oncol.* 1996; 17(3):169-76.
11. NIH consensus development panel on ovarian cancer: ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. *JAMA.* 1995, 273(6): 491-7
  12. Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y, Nava G. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. A report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Cancer.* 1993; 71(9):2751-5.
  13. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2003; 104(2):228-32.
  14. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol.* 1992; 136(10):1212-20.
  15. Silverberg SG, Bell DA, Kurman RJ, Seidman JD, Prat J, Ronnett BM, et al. *Borderline* ovarian tumors: key points and workshop summary. *Human Pathol.* 2004; 35(8):910-7.
  16. Gershenson DM, Silva EG, Levy L, Burke TW, Wolf JK, Tornos C. Ovarian serous *borderline* tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer.* 1998; 15,82(6): 1096-103.
  17. National Library of Medicine. MEDLINE . [Acessado em outubro de 2005]. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
  18. Rice LW, Berkowitz RS, Mark SD, Yavner DL, Lage JM. Epithelial ovarian tumor of *borderline* malignancy. *Gynecol Oncol.* 1990; 39(2):195-8.
  19. Sykes PH, Quinn MA, Rome RM. Ovarian tumors of low malignant potential: a retrospective study in 234 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 1997; 7(3):218-26.
  20. Lackman F, Carey MS, Kirk ME, McLachlin CM, Elit L. Surgery as sole treatment for serous *borderline* tumors of the ovary with noninvasive implants. *Gynecol Oncol.* 2003; 90(2):407-12.
  21. Deffieux X, Morice P, Camatte S, Fourchette V, Du villard P, Castaigne D. Results after laparoscopic management of serous *borderline* tumor of the ovary with peritoneal implants. *Gynecol Oncol.* 2005; 97(1):84-9.
  22. Morice P, Camatte S, Rey A, Atallah D, Lhmmé C, Pautier P, Pomel C, et al. Prognostic factors for patients with advanced stage serous *borderline* tumors of the ovary. *Ann Oncol.* 2003; 14(4):592-8.
  23. Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous *borderline* tumors. Histologic features and prognosis. *Cancer.* 1988; 62(10): 2212-22.
  24. Michael H, Roth LM. Invasive and noninvasive implants in ovarian serous tumors of low malignant potential. *Cancer.* 1986; 57(6):1240-7.
  25. Segal GH, Hart WR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (serous *borderline* tumors). The relationship of exophytic surface tumor to peritoneal "implants". *Am J Pathol.* 1992; 16(6):577-83.
  26. Camatte S, Morice P, Pautier P, Atallah D, Du villard P, Castaigne D. Fertility results after conservative treatment of advanced stage serous *borderline* tumour of the ovary. *Br J Obstet Gynecol.* 2002; 109(4):376-80.
  27. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumor of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer.* 1990; 65(3):578-85.
  28. Lin PS, Gershenson DM, Bevers MW, Lucas KR, Burke TW, Silva EG. The current status of surgical staging of ovarian serous *borderline* tumors. *Cancer.* 1999; 85(4):905-11.
  29. Gershenson DM, Silva EG, Tortolero-Luna G, Levenback C, Morris M, Tornos C. Serous *borderline* tumors of the ovary with noninvasive peritoneal implants. *Cancer.* 1998; 15:83(10):2157-63.
  30. Prat J, Nictolis M. Serous *borderline* tumors of the ovary. A long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Pathol.* 2002; 26(9): 1111-28.
  31. Bell KA, Smith Sehdev AE, Kurman RJ. Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (*borderline*) and micropapillary serous carcinomas. *Am J Pathol.* 2001; 25(4):419-32.
  32. Bell DA, Longacre TA, Prat J, Kohn EC, Soslow RA, Ellenson LH, et al. Serous *borderline* (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: workshop perspectives. *Human Pathol.* 2004, 35(8): 934-48.
  33. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous *borderline* tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20(11):1331-45
  34. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (*borderline* tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (>or=5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29(6):707-23.

Recebido em: 28/11/2005

Versão final reapresentado em: 24/2/2006

Aprovado em: 27/3/2006

**ANEXO**  
ANÁLISE DAS PACIENTES COM TUMORES SEROSOS BORDERLINE OVARIANOS COM IMPLANTES INVASORES E NÃO INVASORES

Autor	n	idade* Estádio	Cirurgia conservadora	Local do implante	Implantes invasores	Implantes não invasores	Persistência/ recorrência	Tempo até recorrência *	Tratamento adjuvante	Tempo de seguimento*	Estado atual
Michael e Roth <sup>24</sup> 1986	15	34 II a III	sem	omento, peritônio, intestino, trompa, útero, fundo de saco.	8	7	4	6,2	Rt e Qt=2, Rt=7, Qt=3, sem=1	6,5	11 vivas sem doença, 2 vivas com doença, 2 óbi- tos pela doença.
Bell et al. <sup>23</sup> 1988	56	38 IIc a IIc	2%		6	50	16		Rt e Qt=9, Rt=8, Qt=19, sem=20	6,6	34 vivas sem doença, 1 viva com doença, 3 óbitos outras causas, 5 óbitos pela doença, 13 perderam seguimento.
Gershenson et al. <sup>16</sup> 1998	39	37 IIb a IV	13%	omento, peritônio, linfonodos, útero, trompa, cólon, apêndice, intestino delgado, linfonodos.	39		12	2	Rt e Qt=1, Qt=30, Rt=1, sem=7	9,2	28 vivas sem doença, 5 vivas com doença, 6 óbi- tos pela doença.
Gershenson et al. <sup>29</sup> 1998	73	38 IIa a IIc	7%	omento, peritônio, linfonodos, útero, trompas, cólon, apêndi- ce, intestino delgado.	73		22	7,1	Rt e Qt=3, Qt=44, Rt=4, Ht=1, sem=21	10,3	54 vivas sem doença, 8 vivas com doença, 6 óbi- tos pela doença, 5 óbitos causa desc.
Bell et al. <sup>31</sup> 2001	60	40 II a III	16%		31	29			Qt=20, sem=32	5,3	37 vivas sem doença, 14 vivas com doença, 8 óbi- tos pela doença, 1 óbito causa desc.
Prat e Nicolis <sup>30</sup> 2002	39		25%		5	34	4		Qt=17, Rt=1	7	32 vivas sem doença, 3 vivas com doença, 2 óbi- tos pela doença, 2 óbitos causa desc.
Camatte et al. <sup>26</sup> 2002	25	25 IIb a IIc	100%		3	14	9	1,4	Rt e Qt=1, Qt=2	5	15 vivas sem doença, 2 vivas com doença.
Lackman et al. <sup>20</sup> 2003	42	42 II a III	12%	omento, peritônio, fundo de saco, intestino.		16	4	1,7	sem=16	5	14 vivas sem doença, 2 vivas com doença
Morice et al. <sup>22</sup> 2003	31	31 IIa a IIc	19%		15	65	15	1,9	Rt e Qt=8, Qt=32, Rt=6, sem=34	7,8	3 óbitos pela doença, 4 óbitos por complicações pós tto, 1 óbito por outra causa.
Deffieux et al. <sup>21</sup> 2005	28	28 II a III	77%	omento, trompas, peritônio, úte- ro, fundo de saco, bexiga, dia- fragma, goteira parietocólica.	1	8	4	0,7	sem=9	2,9	5 vivas sem doença, 4 vi- vas com doença.
Total	404				108 (27%)	296 (73%)			sem=140 (35%)	6,4	32 óbitos pela doença (8%).

\*=média em anos; Rt= radioterapia; Qt= quimioterapia; Ht= hormonioterapia; causa desc.= causa desconhecida; tto= tratamento.

## ANGIOMIOFIBROBLASTOMA DA VULVA

### *ANGIOMYOFIBROBLASTOMA OF THE VULVA*

Silvana Maria QUINTANA<sup>1</sup>  
Geraldo DUARTE<sup>1</sup>  
Alfredo RIBEIRO-SILVA<sup>1</sup>  
Alessandra Cristina MARCOLIN<sup>1</sup>  
Patrícia dos Santos MELLI<sup>1</sup>  
Bruno Ramalho de CARVALHO<sup>2</sup>

### RESUMO

O angiomiofibroblastoma é tumor benigno raro que se localiza com maior frequência na vulva e vagina, e apresenta positividade imuno-histoquímica para desmina, vimentina, receptores de estrogênio e CD34. Descrevemos o caso de uma primigesta, no terceiro trimestre gestacional, apresentando lesão vulvar pedunculada indolor em lábio maior esquerdo, tratada por exérese com laser de CO<sub>2</sub>. Análises anatomopatológicas e imuno-histoquímica diagnosticaram angiomiofibroblastoma vulvar. Por ser comum a confusão diagnóstica com outros tumores benignos e com o angiomixoma agressivo, o diagnóstico diferencial das neoplasias vulvares representa importante desafio e se torna essencial para a aplicação do tratamento adequado a cada entidade.

**Termos de indexação:** angiomiofibroblastoma; mixoma; neoplasias vulvares; vulva.

### ABSTRACT

*Angiomyofibroblastoma is a rare benign tumor most frequently located in the vulva and vagina, and it is immunoreactive for desmin, vimentin, estrogen receptors*

---

<sup>1</sup> Professores, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Campus Universitário, 8º andar, Monte Alegre, 14048-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: S.M. QUINTANA. E-mail: <herrenquintana@netsite.com.br>.

<sup>2</sup> Pós-graduando, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, Brasil.

and CD34. We report the case of a primigravida in the third gestational trimester, who presented with a painless polypoid vulvar lesion in the left labia majora, which was treated by CO<sub>2</sub> laser excision. Histopathological and immunohistochemical analysis diagnosed angiomyo fibroblastoma of the vulva. Since it is common to misdiagnose angiomyo fibroblastoma with other benign tumors and with the aggressive angiomyxoma, the differential diagnosis of vulvar neoplasms represents an important challenge and becomes essential for the establishment of the appropriate treatment for the specific entity.

**Indexing terms:** angiomyo fibroblastoma; myxoma; vulva neoplasms; vulva.

## INTRODUÇÃO

Os angiomixomas são neoplasias que acometem preferencialmente a região perineal de mulheres de meia idade e, como os demais tumores vulvares de origem mesenquimal, são pouco freqüentes<sup>1</sup>. São descritos três tipos histológicos: angiomixoma superficial, angiomixoma agressivo (AMA) e angiomiofibroblastoma (AMFB)<sup>2</sup>. São reportados na literatura aproximadamente 70 casos em pessoas na faixa etária entre 23 e 88 anos.

O angiomiofibroblastoma é tumor benigno de tecidos moles superficiais, localizado com maior freqüência em vulva e vagina, acometendo mulheres no menacme e nos primeiros anos da pós-menopausa<sup>1,3-5</sup>. Usualmente, apresenta-se como lesão de bordos bem definidos, móvel, indolor, de crescimento lento<sup>6,7</sup>.

Evidencia-se, na análise microscópica do AMFB, alternância de áreas hipocelulares, edematosas e hipercelulares, com intensa vascularização, de distribuição irregular. As células estromais são fusiformes e/ou arredondadas, não apresentam atipias e podem estar agrupadas<sup>8</sup> ou situadas ao redor dos estreitos capilares sangüíneos<sup>1,6,9-11</sup>.

A análise imuno-histoquímica das células do estroma mostra positividade para desmina e vimentina<sup>1,5</sup>, e, com menor freqüência, para receptores de estrogênio<sup>7</sup> e CD34<sup>8,12</sup>.

Esse relato se propõe a registrar caso de angiomiofibroblastoma vulvar, não pelo gosto do raro, mas com o intuito de auxiliar o colega obstetra no diagnóstico diferencial das lesões neoplásicas genitais de ocorrência rara, por isso pouco lembradas.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 19 anos, primigesta, com idade gestacional de 30 semanas e 6 dias, portadora crônica do vírus da hepatite B, encaminhada para acompanhamento pré-natal no Setor de Moléstias Infecciosas em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Ao exame físico, apresentava lesão vulvar pedunculada, com base em lábio maior esquerdo, multinodular, revestida de pele róseo-acastanhada, enrugada, brilhante, recoberta focalmente por crosta amarelo-acastanhada, indolor, medindo 5,5 x 5,0 x 2,3cm (Figura 1).

O perfil sorológico, no primeiro atendimento, mostrava os seguintes resultados: HBsAg positivo, HBeAg positivo, Anti-HBc positivo, Anti-HBeAg negativo, Anti-HIV negativo, VDRL não reagente. A colpocitologia evidenciava vaginose bacteriana e foi

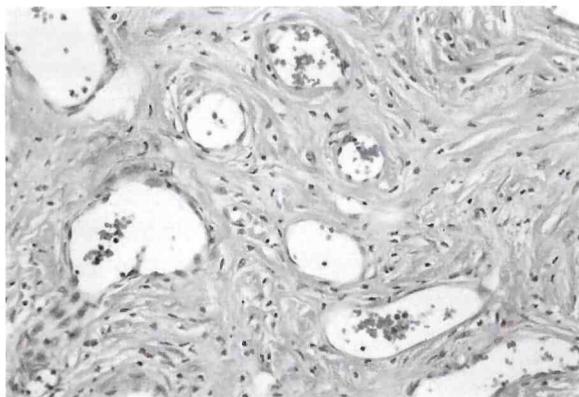


**Figura 1.** Aspecto multinodular do AMFB vulvar, evidenciando-se lesão ulcerada de fundo limpo na extremidade.

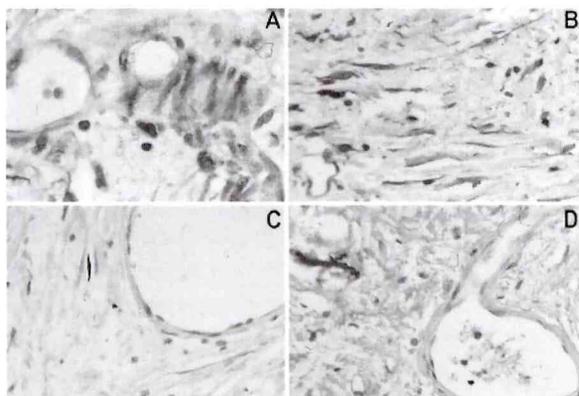
classificada como classe II de Papanicolau. A ultrasonografia obstétrica não evidenciou nenhuma anormalidade.

Optou-se por tratar a paciente com exérese do tumor vulvar pela base, utilizando-se o laser de CO<sub>2</sub>, seguindo-se ao isolamento e à ligadura do pedículo. A paciente evoluiu sem sinais de recidiva local, com adequada cicatrização, tendo sido submetida à operação cesariana com 38 semanas e 6 dias de gestação por amniorrexe prematura prolongada. O seguimento pós-operatório da paciente foi perdido após a alta puerperal.

Ao exame macroscópico, a lesão apresentava aspecto fibroepitelial e superfície compacta e



**Figura 2.** Aspecto microscópico do AMFB vulvar (coloração por hematoxilina e eosina), evidenciando intensa vascularização e estroma discretamente celular, sem atipias.



**Figura 3.** Análise imuno-histoquímica, evidenciando positividade para: (A) desmina; (B) vimentina; (C) receptor de estrogênio; e (D) receptor de progesterônio.

uniforme, de cor róseo-esbranquiçada. A microscopia óptica com coloração por hematoxilina e eosina evidenciou intensa vascularização, com estroma discretamente celular, sem atipias. O padrão vascular do estroma era levemente celular e não se observava aspecto mixóide franco (Figura 2). A avaliação imuno-histoquímica resultou em imunorreatividade positiva para receptores de estrogênio e progesterona, desmina, vimentina (Figura 3) e CD34, e negativa para actina, sendo o quadro consistente com angiofibroma da vulva.

## DISCUSSÃO

O AMFB é neoplasia de localização preferencialmente vulvar, mas já foi identificado nas tubas uterinas<sup>10</sup> e na uretra feminina<sup>8</sup>. A maior incidência em mulheres tem explicação sugerida por Sasano et al.<sup>9</sup>, que identificaram não apenas receptores estrogênicos, questionando a possível estrogênio-dependência do tumor, mas também receptores progesteragênicos nas células tumorais. Não foram encontrados casos descritos na literatura associando o tumor à gestação.

Por pertencer a um grupo de tumores de origem miofibroblástica com inúmeras semelhanças, mas de comportamentos distintos, o diagnóstico diferencial entre AMFB e outras neoplasias merece destaque, principalmente ao se tratar do AMA. Para tanto, devem ser considerados aspectos histomorfológicos e imuno-histoquímicos. Clinicamente, é também comum a confusão com quadros benignos, como cisto de Bartholin, herniação do processo vaginal (canal de Nuck)<sup>1,2,7,10,13</sup> e fibroma<sup>14</sup>.

Tentativas várias foram realizadas para a identificação de marcadores imuno-histoquímicos para o AMFB. Além de desmina e vimentina, receptores estrogênicos e progesteragênicos, CD34 e actina músculo-específica são expressos com frequência<sup>1-3,6,9-12,15-21</sup> (Tabela 1), mas a imunorreatividade positiva observada também em tumores de musculatura lisa e no AMA implica a baixa especificidade desses marcadores na diferenciação<sup>3,5,13</sup>. Estudos mostram baixa ocorrência de positividade para alfa-actina de músculo liso, HHE35, mioglobina,

colágeno tipo IV, CD68<sup>1,6,7,9,12,13</sup>. A literatura menciona, ainda, ensaios com testes para citoqueratina, proteína S-100, miosina, fator de Von Willebrand, Leu-7, CD31 e neurofilamento, mas sem referências de positividade<sup>4,9,12,17,18</sup>.

O angiomixoma agressivo é a principal neoplasia a ser diferenciada do AMFB. A distinção pode ser feita por apresentar o AMFB bordos bem definidos, maior celularidade e vascularização abundante, com raro extravasamento eritrocitário, características distintas das observadas no AMA<sup>4,5</sup>. Para Fletcher et al.<sup>6</sup>, os mastócitos estão presentes em 80% dos casos estudados, existindo referência acerca do aparecimento de células de aparência epitelioide<sup>7</sup>, informações auxiliares no diagnóstico de AMFB.

Bigotti et al.<sup>19</sup>, publicaram caso em que houve positividade do AMFB para laminina, não evidenciada na análise do AMA. Os mesmos autores mencionam, ainda, a positividade do AMA para CD44 como fator diferenciador e explicador do seu comportamento agressivo em relação ao AMFB.

São descritas variantes do AMFB, também de comportamento benigno. A identificação de componente adiposo na intimidade do tumor é

referida com frequência e configura a variante lipomatosa<sup>10,12,18-20</sup>. Os casos em que se encontraram 30% de mitoses em campo de maior aumento foram denominados variantes mitóticas ativas por Takeshima et al., 1998, sendo essas incomuns uma vez que a avaliação microscópica do AMFB não contempla o encontro de figuras mitóticas freqüentes ou atípicas nucleares<sup>4,7,22</sup>.

O AMFB, assim, não está associado a reincidências ou metástases<sup>4,5,9,22</sup> em seguimentos de até 25 anos após ressecção<sup>13,22</sup>. Apenas um caso de malignização do AMFB é relatado, com desenvolvimento sarcomatoso de alto grau, lembrando histiocitoma mixóide fibroso maligno. A forma maligna referida é denominada angiomiofibrossarcoma<sup>22</sup>.

A importância da confirmação diagnóstica é clara uma vez que outros tumores desse grupo, como o AMA, estão associados a altas taxas de recidiva local, apesar de ainda não haver relatos de metástases<sup>1,4,7</sup>. O tratamento, em razão das elevadas taxas de recorrência, deve ser mais invasivo, com ressecção dos tecidos adjacentes<sup>17</sup>, enquanto para o AMFB opta-se por conduta mais conservadora.

**Tabela 1.** Padrões imuno-histoquímicos em relatos de caso de angiomiofibroblastoma da genitália feminina.

Autores	RE	RP	Vm	Dm	AMe	CD34
Monge et al. <sup>1</sup>			1/1	1/1	0/1	0/1
Ustun et al. <sup>2</sup>			1/1	1/1	0/1	
Ockner et al. <sup>3</sup>	3/3		3/3	3/3	3/3	0/3
Fletcher et al. <sup>6</sup>			10/10	10/10	0/10	
Laskin et al. <sup>8</sup>	6/6	5/6	5/5	6/8		1/6
Sasano et al. <sup>9</sup>	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1
Fukunaga et al. <sup>10</sup>			6/6	6/6	1/6	
Hisaoka et al. <sup>11</sup>			5/5	6/6	0/6	
Nielsen et al. <sup>12</sup>			11/11	11/12	3/11	4/12
Nasu et al. <sup>15</sup>	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1
Hsu et al. <sup>16</sup>	1/1	1/1		1/1	1/1	0/1
Montella et al. <sup>17</sup>	0/1	1/1	1/1	1/1		1/1
Tochika et al. <sup>18</sup>			1/1	0/1		0/1
Bigotti et al. <sup>19</sup>			1/1	1/1	0/1	
Cao et al. <sup>20</sup>	2/2	2/2	2/2	1/2	1/2	1/2
Takeshima et al. <sup>21</sup>	0/1	0/1	1/1	1/1		0/1
Presente caso	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	1/1
Total	15/17	12/14	51/51	51/57	10/46	9/31

RE= Receptor de Estrogênio; RP= Receptor de Progesterona; Vm= Vimentina; Dm= Desmina; AMe= Actina Músculo-específica.

A literatura leva a crer que a análise morfológica deva ser associada às características imunohistológicas no reconhecimento do AMFB<sup>5</sup>, que nem sempre pode ser diferenciado do AMA ou de tumores de músculo liso, por apresentarem características similares. Assim, o diagnóstico diferencial das neoplasias vulvares permanece como desafio, uma vez que as manifestações clínicas de lesões benignas e malignas são freqüentemente semelhantes e a análise microscópica pode não ser esclarecedora.

## REFERÊNCIAS

- Monge AH, Moscoso IE, Lopez PA, Villanueva LA. Angiomioblastoma vulvar Informe de un caso y revisión de la literatura. *Ginecol Obstet Mex.* 2000; 68(1):31-4.
- Ustun C, Malazgirt Z, Kandemir B, Kocak I, Bolat I, Gumus S. Angiomyofibroblastoma of the vulva: case report. *Pathol Int.* 1998; 48(12):964-6.
- Ockner DM, Sayadi H, Swanson PE, Ritter JH, Wick MR. Genital angiomyofibroblastoma. Comparison with aggressive angiomyxoma and other myxoid neoplasms of skin and soft tissue. *Am J Clin Pathol.* 1997; 107(1):36-44.
- Kobayashi T, Suzuki K, Arai T, Sugimura H. Angiomyofibroblastoma arising from the fallopian tube. *Obstet Gynecol.* 1999; 94(5 Pt 2):833-4.
- McCluggage WG. A review and update of morphologically bland vulvovaginal mesenchymal lesions. *Int J Gynecol Pathol.* 2005; 24(1):26-38.
- Fletcher CD, Tsang WY, Fisher C, Lee KC, Chan JK. Angiomyofibroblastoma of the vulva. A benign neoplasm distinct from aggressive angiomyxoma. *Am J Surg Pathol.* 1992; 16(4):373-82.
- Wang J, Sheng W, Tu X, Shi D, Zhu X, Zhang R. Clinicopathologic analysis of angiomyofibroblastoma of the female genital tract. *Chin Med J.* 2000; 113(11):1036-9.
- Laskin WB, Fetsch JF, Mostofi FK. Angiomyofibroblastoma-like tumor of the male genital tract: analysis of 11 cases with comparisons to female angioblastoma and spindle cell lipoma. *Am J Surg Pathol.* 1998; 22(1):6-16.
- Sasano H, Date F, Yamamoto H, Nagura H. Angiomyofibroblastoma of the vulva: case report with immunohistochemical, ultra structural and DNA ploidy studies and a review of the literature. *Pathol Int.* 1997; 47(9):647-50.
- Fukunaga M, Nomura K, Matsumoto K, Doi K, Endo Y, Ushigome S. Vulval angiomyofibroblastoma. Clinicopathologic analysis of six cases. *Am J Clin Pathol.* 1997; 107(1):45-51.
- Hisaoka M, Kouho H, Aoki T, Daimaru Y, Hashimoto H. Angiomyofibroblastoma of the vulva: a clinicopathologic study of seven cases. *Pathol Int.* 1995; 45(7):487-92.
- Nielsen GP, Rosenberg AE, Young RH, Dickersin GR, Clement PB, Scully RE. Angiomyofibroblastoma of the vulva and vagina. *Mod Pathol.* 1996; 9(3):284-91.
- Laskin WB, Fetsch JF, Tavassoli FA. Angiomyofibroblastoma of the female genital tract: analysis of 17 cases including a lipomatous variant. *Hum Pathol.* 1997; 28(9):1046-55.
- Granter SR, Nucci MR, Fletcher CD. Aggressive angiomyxoma: reappraisal of its relationship to angiomyofibroblastoma in a series of 16 cases. *Histopathology.* 1997; 30(1):3-10.
- Nasu K, Fujisawa K, Takai N, Miyakawa I. Angiomyofibroblastoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer.* 2002; 12(2):228-31.
- Hsu IH, Chang TC, Wu CT, Chen RJ, Chow SN. Angiomyofibroblastoma of the vulva. *J Formos Med Assoc.* 2004; 103(6):467-71.
- Montella F, Giana M, Vigone A, Surico D, Surico N. Angiomyofibroblastoma of the vulva: report of a case. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004; 25(2):253-4.
- Tochika N, Takeshita A, Sonobe H, Matsumoto M, Kobayashi M, Araki K. Angiomyofibroblastoma of the vulva: report of a case. *Surg Today.* 2001; 31(6):557-9.
- Bigotti G, Coli A, Gasbarri A, Castagnola D, Madonna V, Bartolazzi A. Angiomyofibroblastoma and aggressive angiomyxoma: two benign mesenchymal neoplasms of the female genital tract. An immunohistochemical study. *Pathol Res Pract.* 1999; 195(1):39-44.
- Cao D, Srodon M, Montgomery EA, Kurman RJ. Lipomatous variant of angiomyofibroblastoma: report of two cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol.* 2005; 24(2):197-200.
- Takeshima Y, Shinkoh Y, Inai K. Angiomyofibroblastoma of the vulva: a mitotically active variant? *Pathol Int.* 1998; 48(4):292-6.
- Nielsen GP, Young RH, Dickersin GR, Rosenberg AE. Angiomyofibroblastoma of the vulva with sarcomatous transformation ("angiomyofibrosarcoma"). *Am J Surg Pathol.* 1997; 21(9):1104-8.

Recebido em: 1/8/2005

Versão final reapresentada em: 6/12/2005

Aprovado em: 2/2/2006



## DOENÇA DE CASTLEMAN: HIPERPLASIA COM ASPECTOS DE NEOPLASIA

### *CASTLEMAN'S DISEASE: HYPERPLASIA RESEMBLING A NEOPLASIA*

Thamy YAMASHITA<sup>1</sup>  
Amílcar Castro de MATTOS<sup>2</sup>  
Maria Cristina Furian FERREIRA<sup>3</sup>  
Marcelo ALVARENGA<sup>2</sup>

### RESUMO

A doença de Castleman pode apresentar uma grande variedade de comportamentos biológicos, cada qual com tratamento e prognóstico distintos. Geralmente, há associação entre a microscopia, a apresentação clínica e o prognóstico do indivíduo. Clinicamente essa doença é dividida em forma unicêntrica e multicêntrica, havendo na primeira a possibilidade de se obter a cura por meio da excisão cirúrgica, enquanto a forma multicêntrica tem um prognóstico mais reservado em longo prazo. É descrita uma apresentação atípica com evolução clínica indolente e de bom prognóstico. São discutidos, também, conceitos atuais sobre a doença de Castleman e importantes diagnósticos diferenciais relacionados a ela.

**Termos de indexação:** doença de Castleman; hiperplasia angifolicular; neoplasias; síndrome POEMS.

---

<sup>1</sup> Acadêmica, 5º ano, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Médicos, Serviço de Patologia, Hospital e Maternidade Celso Pierro, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n, Prédio Administrativo, Jd. Ipaussurama, 13060-904, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: A.C. MATTOS.

<sup>3</sup> Professora, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

## ABSTRACT

*Castleman's disease can present a wide variety of biological behaviors, each with its own distinct treatment and prognosis. Generally, there is an association among microscopy, clinical presentation and individual prognosis. Clinically, this disease is divided into solitary and multicentric forms; cure of the solitary form is possible with surgical excision while the multicentric form has a more guarded prognosis in the long run. An atypical presentation is described with an indolent clinical progress and good prognosis. Current concepts on Castleman's disease and important differential diagnoses are also discussed.*

**Indexing terms:** *Castleman's disease; angiofollicular lymph node hyperplasia; neoplasms; POEMS syndrome.*

## INTRODUÇÃO

A doença de Castleman é tradicionalmente descrita como uma hiperplasia linfóide morfológicamente distinta, podendo ser um diagnóstico diferencial de algumas neoplasias malignas de linhagem linfóide<sup>1-4</sup>. Esse conceito era admitido por Castleman, que definiu em 1956 uma doença hiperplásica com aspectos neoplásicos: hiperplasia linfóide localizada semelhante ao timoma<sup>4,5</sup>.

Primeiramente, usou-se o termo descritivo "hiperplasia angiofolicular", que sugeria uma lesão básica constituída por "hiperplasia folicular com proliferações capilar e endotelial". Esse padrão histológico foi classificado como tipo "hialino-vascular" por Flendring e Schillin em 1969, para distingui-lo da forma "de células plasmáticas", a qual foi então caracterizada por "hiperplasia folicular e densa plasmocitose interfolicular"<sup>4</sup>.

Alguns autores reconhecem um terceiro tipo de lesão localizada, chamado de tipo "intermediário, transicional ou misto". Mais recentemente, em 1980, descreveu-se o tipo "multicêntrico ou sistêmico" da doença de Castleman<sup>1,6</sup>.

Apresentamos um caso de doença de Castleman da forma hialino-vascular, extramediastral, que pode ter diagnóstico diferencial com linfoma maligno do tipo folicular, de zona marginal ou linfoma do manto, dentre outros. Além disso, a doença de Castleman pode ser importante marcador de estados clínicos que envolvem desarranjo da imunidade.

## RELATO DE CASO

Paciente feminina, 28 anos, veio ao Hospital e Maternidade Celso Pierro com história de dor pélvica e abdominal progressiva, contínua, de moderada intensidade e sem alterações significativas de hábitos intestinais. Foi submetida ao procedimento cirúrgico, sem complicações, com retirada de uma massa abdominal única, de aspecto tumoral, encapsulada e medindo 7,0 X 5,5 X 4,8cm (Figura 1), de topografia supra-uterina, sem relação com anexos do útero.

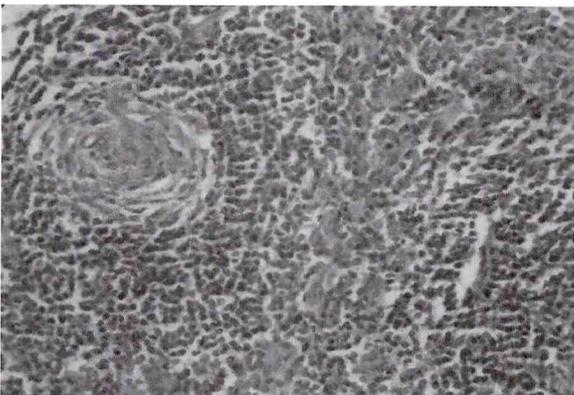
Microscopicamente, a lesão é constituída por folículos linfóides hialinizados, eventualmente atróficos com centros germinativos proeminentes (Figura 2), acompanhados de intensa proliferação



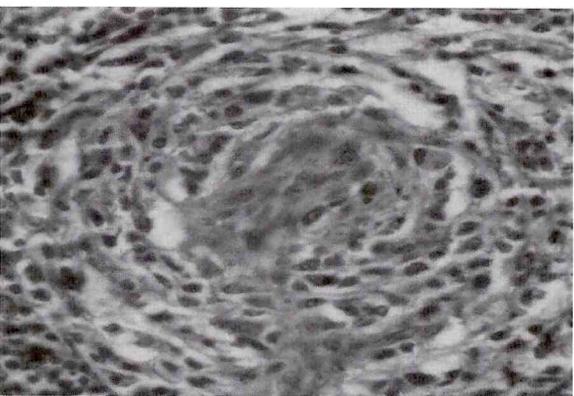
**Figura 1.** Macroscopia: secção transversal de massa sólida, homogênea, branco-acinzentada, encapsulada e com septos em algumas áreas.



**Figura 2.** Hiperplasia linfóide com múltiplos folículos de aspecto hialinizado (*Hematoxilina-Eosina*, 40X).



**Figura 3.** Aspecto da proliferação vascular em "casca de cebola" (*Hematoxilina-Eosina*, 100X).



**Figura 4.** Vasos penetrantes com aspecto de "caramelo em bastão" (*Hematoxilina-Eosina*, 400X).

vascular, com os vasos com aspecto em "casca de cebola" (Figura 3). Algumas áreas foliculares se apresentam com uma alargada zona do manto de arranjo concêntrico e vasos de aspecto penetrante denominados "caramelo em bastão" (*lollypop in the stick*), como alguns casos clássicos descritos na literatura médica (Figura 4)<sup>1-4</sup>. Nota-se que as regiões sinusais linfonodais estão apagadas tendo sido feito o diagnóstico de DC forma hialino-vascular.

## DISCUSSÃO

O diagnóstico clínico-morfológico de lesão única, sem outras alterações sistêmicas, corresponde à forma unicêntrica, e, como veremos adiante, o tratamento para essa variante é cirúrgico, com retirada total da lesão. Conforme casos semelhantes da literatura, a evolução pós-operatória resultou em melhora da sintomatologia dolorosa inicial<sup>1,3</sup>. Ao longo do seguimento ambulatorial, a paciente não apresentou febre, elevação da velocidade de hemossedimentação, alterações dos níveis protéicos e de eletrólitos. Não foram observadas organomegalias, lesões cutâneas ou sinais de neuropatia periférica.

Para fins didáticos descreveremos duas formas clínicas e duas formas histopatológicas da doença de Castleman de maior interesse em patologia cirúrgica. Do ponto de vista clínico, a doença de Castleman é classificada em:

*Forma solitária ou unicêntrica:* apresenta-se usualmente como massa tumoral localizada principalmente em mediastino e menos freqüentemente em pescoço, pulmão, axila, mesentério, ligamento largo, retroperitônio, partes moles de extremidades e nasofaringe. O paciente em geral é pouco sintomático; o tratamento cirúrgico nessa forma usualmente é curativo, porém há possibilidade da forma solitária co-existir ou evoluir para linfoma de Hodgkin<sup>1-3</sup>.

*Forma sistêmica ou multicêntrica:* geralmente apresenta-se de modo mais exuberante, com sinais de alterações inflamatórias e imunológicas<sup>7,8</sup>.

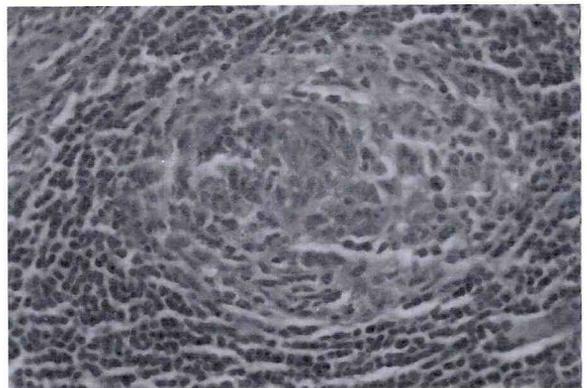
Acredita-se que a produção excessiva de interleucina-IL 6 (produzida em macrófagos, fibroblastos, além de linfócitos B e T) seja o principal fator responsável pelas anormalidades clínicas observadas nessa forma<sup>1,6,8,9</sup>. Assim, pode cursar com febre, anemia, aumento da VHS, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia. Usualmente acomete linfonodos, podendo envolver também o baço. Os achados clínicos e laboratoriais são semelhantes aos da linfadenopatia angio-imunoblástica (febre, anemia hemolítica, hipergamaglobulinemia policlonal e linfadenopatia generalizada). Nessa forma pode existir relação com síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, presença de proteína-M e alterações cutâneas como os hemangiomas glomerulóides)<sup>1,3,9</sup>.

Depósitos amilóides também podem ocorrer nessa forma, sendo o prognóstico em longo prazo sombrio. A doença persiste por meses e pode apresentar complicações renais e/ou pulmonares. Além disso, alguns pacientes desenvolvem sarcomas de Kaposi (alguns deles associados ao herpesvírus), linfomas de Hodgkin ou linfomas de alto grau. É descrita a associação da forma sistêmica com a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS)<sup>10</sup>.

Estudos por meio de rearranjo gênico mostram alterações em receptores de linfócitos T e cópias do genoma do vírus EBV (Epstein-Barr virus), podendo indicar que a forma multicêntrica é uma variante da forma clássica (localizada) e que cursa com proliferação monoclonal<sup>1,3,8,11,12</sup>. Estudos multicêntricos têm demonstrado que muitos pacientes com a forma sistêmica podem apresentar um curso evolutivo agressivo e rapidamente fatal (como, por exemplo, aqueles portadores de sarcoma de kaposi associado ao herpesvírus-8, ou ainda aqueles com linfomas primários de efusões)<sup>1,3,10,11,13,14</sup>, enquanto outros apresentam uma evolução crônica, podendo ser acometidos por exacerbações recorrentes e remissões. Alguns casos estudados têm apresentado mortalidade de cerca de 50% dos pacientes com a forma sistêmica, sendo a mediana do tempo de sobrevida de 27 meses<sup>1,3,11</sup>.

Já do ponto de vista microscópico, a doença de Castleman possui duas variantes morfológicas:

*Tipo hialino-vascular ou angiofolicular:* em cerca de 90% dos casos essa forma se relaciona com a apresentação clínica solitária. Ao exame microscópico observam-se folículos linfóides com centros germinativos proeminentes contendo intensa proliferação vascular e vasos hialinizados. Pode-se encontrar zona do manto alargada de arranjo concêntrico, como ocorre em áreas do presente caso (Figura 5). Atipias de células estromais (displasia de células dentríticas) e nódulos de células dentríticas foliculares proliferadas poderão ser encontrados na forma hialino-vascular<sup>1,3,4</sup>, nesse caso, interpretados como precursores de uma neoplasia maligna linfóide.



**Figura 5.** Centro germinativo proeminente, acompanhado de intensa proliferação vascular e com alargada zona do manto de arranjo concêntrico (Hematoxilina-Eosina, 400X).

Eventualmente há presença de variado infiltrado celular contendo plasmócitos, eosinófilos, imunoblastos e monócitos plasmocitóides (KP1-positivos). Há proliferação vascular interfolicular, sendo esses vasos fortemente positivos para fator VIII (por imunohistoquímica), em contraste com os vasos dos centros germinativos que são fracamente positivos para esse marcador vascular. Nessa forma, o tratamento cirúrgico é usualmente curativo<sup>3,4,6</sup>.

*Tipo de células plasmáticas:* em geral essa forma se relaciona com apresentação clínica multicêntrica e contém proliferação difusa de plasmó-

citós em tecidos interfoliculares, às vezes acompanhada por corpúsculos de Russell. Nesse subtipo, não são vistas alterações hialino-vacuolares, sendo o aspecto microscópico eventualmente similar ao da linfadenopatia por artrite reumatóide<sup>1,3</sup>.

A forma unicêntrica é tratada com retirada cirúrgica da lesão, havendo remissão dos sintomas e cura da doença<sup>1,3,4,6</sup>, como no caso relatado. Na forma sistêmica, embora não haja um consenso quanto ao melhor esquema terapêutico, têm sido empregadas diversas modalidades: quimioterapia, corticoterapia em altas doses, plasmáfereze, transplante de medula óssea e anticorpo monoclonal anti-interleucina - 6 humano<sup>8,9</sup>.

## CONCLUSÃO

Considerando a raridade da doença e as discussões relacionadas a ela, apresentamos um caso de doença de Castleman de forma unicêntrica, solitária, de tipo histológico hialino-vascular com apresentação clínica pouco usual (extramediastinal), sem sinais de lesão neoplásica associada ou concomitância de sinais clínicos de doença auto-imune, com excelente evolução pós-operatória. Atualizamos conceitos, notando que casos como esse nos oferecem a oportunidade de observar, sob uma mesma entidade, fenômenos hiperplásicos benignos de comportamento indolente, que eventualmente podem ter evolução desfavorável.

As lesões da forma solitária da doença de Castleman geralmente estão relacionadas a um bom prognóstico quando tratadas, mas esporadicamente evoluem para doença maligna caso não sejam excisadas em tempo hábil. As formas mais agressivas de doença de Castleman podem, desde o início, cursar com distúrbios sistêmicos de auto-imunidade ou neoplásicos com evolução sombria.

## REFERÊNCIAS

- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology & genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001. p.157-60.
- Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology & genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2001. p.57-61.
- Guillem P, Karoui M, Deroide G, Herjean M, Leteurtre E, Triboulet JP. Maladie de Castleman de localisation mésentérique. Gastroenterol Clin Biol. 2000; 24(1):116-22.
- Strauchen JA. Diagnostic histopathology of the lymph node. New York: Oxford University Press; 1998. p.142-52.
- Dispenzieri A, Gertz MA. Treatment of Castleman's disease. Curr Treat Options Oncol. 2005; 6(3): 255-66.
- Sun T, Susin M. Differential diagnosis of lymphoid disorders. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers; 1996. p.82-9.
- An J, Lichtenstein AK, Brent G, Retting MB. The Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) induces cellular interleukin 6 expression: role of the KSHV latency-associated nuclear antigen and the AP1 response element. Blood. 2002; 99(2):649-54.
- Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, Johkoh T, Nakamura M, Nakano S, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. Blood. 2005; 106(8):2628-32.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: definition and long-term outcome. Blood. 2003; 101(7):2496-506.
- Aoki Y, Tosato G, Fonville TW, Pittaluga S. Serum viral interleukin-6 in AIDS-related multicentric Castleman disease. Blood. 2001; 97(8):2526-7.
- Du MQ, Diss TC, Liu H, Ye H, Hamoudi RA, Cabecadas J, et al. KSHV- and EBV- associated germinotropic lymphoproliferative disorder. Blood. 2002; 100(9): 3415-8.
- Marcelin AG, Aaron L, Mateus C, Gyan E, Gorin I, Viard JP, et al. Rituximab therapy for HIV-associated Castleman disease. Blood. 2003; 102(8):2786-8.
- Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, Du MQ, Dupin N, Diss TC, et al. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. Blood. 2002; 99(7): 2331-6.
- Corbellino M, Bestetti G, Scalapogna C, Calattini S, Galazzi M, Meroni L, et al. Long-term remission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related multicentric Castleman disease with anti-CD20 monoclonal antibody therapy. Blood. 2001; 98(12): 3473-5.

Recebido em: 6/7/2005

Versão final reapresentada em: 12/12/2005

Aprovado em: 3/2/2006



## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

A *Revista de Ciências Médicas* publica artigos originais relacionados com as diversas áreas da saúde, buscando incentivar a produção de trabalhos interdisciplinares, nas seguintes categorias: **Artigos originais:** contribuições destinadas a divulgar resultados de pesquisa original inédita que possam ser reproduzidos. **Revisão:** destinada a englobar os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema, mediante a análise e interpretação de bibliografia pertinente. Serão publicados apenas 2 trabalhos/fascículos. **Atualização:** destinada a relatar informações publicadas sobre tema de interesse para determinada especialidade. **Notas Prévias:** notas relatando resultados prévios ou preliminares de pesquisas em andamento. **Opinião:** opinião qualificada sobre tópico específico em medicina e ciências correlatas e **Relatos de casos.**

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

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

**Avaliação de manuscritos.** Os manuscritos submetidos à Revista, que atenderem à política editorial e às "instruções aos autores", serão encaminhados aos revisores *ad hoc* previamente selecionados pelo Comitê. Cada manuscrito será enviado para três relatores de reconhecida competência na temática abordada.

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

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

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

Após aprovação final, encaminhar em disquete 3,5", empregando editor de texto MS Word versão 6.0 ou superior.

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

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

**Research involving human beings.** Research results related to human beings should be accompanied by a copy of the approval by the Ethics Committee of the authors' Institution or other institution accredited by the National Health Council. In addition, a clear affirmation of having followed the ethical principles contained in the Helsinki Declaration (2000) and the specific legislation of the country where the research was carried out should appear in the last paragraph of the item Methods.

**Manuscript evaluation.** Manuscripts submitted to the Journal that attend the editorial policy and the "instructions to the authors" will be directed to the Editorial Committee, which will consider the scientific merit of the contribution. Manuscripts approved in this phase will be sent to *ad hoc* reviewers, previously selected by the Committee. Each manuscript will be sent to three reviewers recognized for their competence in the theme approached.

The process of peer evaluation is the blind review system, in a procedure of secrecy with respect to the identity of both the authors and the reviewers. Thus the authors should do their utmost to avoid identification of authorship in the manuscript.

In the case of the identification of a conflict of interests on the part of the reviewers, the Editorial Committee will send the manuscript to another *ad hoc* reviewer.

The reports from the reviewers consider three possibilities: a) total acceptance; b) acceptance subject to reformulation; c) total rejection. The author will be communicated whatever the case.

The final decision to publish the manuscript or otherwise is the prerogative of the editors, who reserve the right to proceed with adjustments to the grammar as necessary. If problems with the script are detected, the manuscript will be returned to the authors for the required alterations. The reformulated manuscript should be returned within the deadline determined by the editor.

After final approval, remit a 3.5" floppy disk, using the MS Word text editor, version 6.0 or above.

**Accepted manuscripts:** accepted manuscripts may be returned to the authors for approval of eventual alterations effected during the editing and normalization process, according to the style of the Journal.

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

**Apresentação do manuscrito.** Enviar os manuscritos ao Núcleo de Editoração da Revista de Ciências Médicas em quatro 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** e **Opinião**. Para esclarecimento de eventuais dúvidas quanto a forma, sugere-se consulta a este fascículo. Aceitam-se contribuições em português, espanhol ou inglês.

**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 subvencionado, indicar nome da agência de fomento que concedeu o auxílio e respectivo número do processo; **g)** se extraído de dissertação ou tese, indicar título, ano e instituição onde foi apresentada; **h)** se 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 150 e no máximo de 250 palavras. Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de resumo em português, além do *abstract* em inglês. Para os artigos originais os resumos devem ser estruturados destacando objetivos, métodos básicos adotados informando local, população e amostragem da pesquisa, resultados e conclusões mais relevantes, considerando os objetivos do trabalho, e indicar formas de continuidade do estudo. Para as demais categorias, o formato dos resumos deve ser o narrativo, mas com as mesmas informações.

**Termos de indexação.** 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.

**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. Enclosed should be a document of permission to reproduce published figures or tables.

**Manuscript presentation.** Manuscripts should be sent to Revista de Ciências Médicas/Núcleo de Editoração in four 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.

**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. For the original articles the abstracts should be structured with emphasis on objectives, basic methods applied giving information about place, population and research sampling, results and more relevant conclusions, considering the objectives of the work, and follow-up studies should be indicated. For the other categories of articles, the format of the abstracts should be narrative, but they should contain the same informations.

**Indexing term.** 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: **Introducion:** 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.

**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 (7,5 e 16,0cm, respectivamente). Sugere-se nanquim ou impressão de alta qualidade. Ilustrações coloridas não são publicadas a não ser que sejam custeadas pelos autores.

**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:** devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que foram mencionadas a primeira vez no texto, baseadas no estilo Vancouver. A ordem de citação no texto obedecerá esta numeração. Recomenda-se não ultrapassar o número de 30 referências. Nas referências com 2 até o limite de 6 autores, citam-se todos os autores; acima de 6 autores, citam-se os 6 primeiros autores seguido de *et al.* As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados deverão estar de acordo com o *Index Medicus*.

**A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores.**

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

#### Livros

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

**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:** they 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 graphics, which should be sufficiently clear to permit reduction to the size of one or two columns (7,5 and 16,0 cm, respectively). China ink or high quality printing are suggested. Colored illustrations are not published unless the expenses are met by the authors.

**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.

**References:** these must be consecutively numbered in the order in which they were cited for the first time in the text, based on Vancouver style. The order of citation in the text must follow these numbers. It is recommended not to exceed 30 references. In the references with 2 up to the limit of 6 authors, all the authors are cited; above 6 authors, list the first 6 authors followed by *et al.* Abbreviations of the titles of the periodicals cited must be in accordance with the *Index Medicus*.

**The exactitude of the references is of the responsibility of the authors.**

**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 references.

#### Books

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

### Capítulo de Livros

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

### Dissertações e Teses

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

### Artigos de periódicos

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

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

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

### Material eletrônico

#### Periódicos eletrônicos, artigos

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

#### Monografia em um meio eletrônico

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

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

**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.

### Chapters in a book

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

### Dissertations and thesis

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

### Articles of periodicals

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

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

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

### Electronic documents

#### Electronic periodicals, articles

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

#### Monograph

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

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

**Enclosures and/or Appendices:** They should only be included 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.

**LISTA DE CHECAGEM (Enviar preenchida com o original)**

- Declaração de responsabilidade e transferência de Direitos Autorais assinada por cada autor
- Enviar ao editor quatro vias do manuscrito
- 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 3cm
- 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 *Vancouver*, numeradas consecutivamente na ordem em que foram mencionadas a primeira vez no texto e se todas estão citadas no texto
- Incluir permissão de editores para reprodução de figuras ou tabelas publicadas
- Parecer do Comitê de Ética da Instituição para pesquisa com seres humanos

**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:

**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 four 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 3cm
- Include the short title with 40 caracteres, 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 with Vancouver style, these must be consecutively numbered in the order in which they were cited for the time in the text, 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.

**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:

**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**

**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 Ciências Médicas, 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 any 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**

**Revista de Ciências Médicas**

**Journal of Medical Sciences**

Capa impressa em papel supremo 250g/m<sup>2</sup> e miolo no papel couchê fosco 90g/m<sup>2</sup>

**Capa/Cover**

Katia Harumi Terasaka

**Editoração/Composition**

Beccari Propaganda e Marketing

*E-mail:* editora@beccari.com.br

**Impressão/Printing**

Gráfica Editora Modelo Ltda

**Tiragem/Edition**

1500

**Distribuição/Distribution**

Sistema de Bibliotecas e Informação da PUC-Campinas.

Serviço de Publicação, Divulgação e Intercâmbio

## ARTIGOS ORIGINAIS

- Fatores associados à realização seletiva de episiotomia em hospital universitário
- Perfil dos recém-nascidos avaliados na triagem auditiva neonatal por meio de emissões otoacústicas evocadas por transitório
- Avaliação do estado nutricional em ferro de jovens estudantes em regime de alimentação ovolactovegetariana
- Método para seleção e aquisição de soluções degermantes sem anti-séptico e dispensadores para lavagem de mãos
- Implantes de blendas de policaprolactona e nafion® em tibia de ratos

## ARTIGOS DE REVISÃO

- A importância de canais iônicos para a ação de fármacos causadores de dependência
- A eficácia dos contraceptivos orais associados ao uso de antibióticos
- Dopplervelocimetria de artérias uterinas e síndrome antifosfolípide

## ATUALIZAÇÃO

- Tumores serosos *borderline* de ovário com implantes invasores e não invasores

## RELATOS DE CASO

- Angiomiofibroblastoma da vulva
- Doença de Castleman: hiperplasia com aspectos de neoplasia

## ■ ORIGINAL ARTICLES

- *Factors associated with the selective practice of episiotomy in a university hospital*
- *Profile of newborns assessed by neonatal hearing screening using the transient-evoked otoacoustic emissions*
- *Assessment of the nutritional status of iron in young students on an ovolactovegetarian diet*
- *Method for selecting and acquiring antiseptic-free soap and hand-washing dispensers*
- *Implants of polycaprolactone and nafion® blends in tibia of rats*

## ■ REVIEW ARTICLES

- *The importance of ion channels for the action of addicting drugs*
- *Oral contraceptive efficacy associated with the use of antibiotics*
- *Doppler velocimetry of uterine arteries and antiphospholipid syndrome*

## ■ CURRENT COMMENTS

- *Serous borderline ovarian tumors with invasive and noninvasive implants*

## ■ CASE REPORTS

- *Angiomyofibroblastoma of the vulva*
- *Castleman's disease: hyperplasia resembling a neoplasia*