

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

Pe. José Benedito de Almeida David

VICE-REITOR

Padre Wilson Denadai

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA

Prof. Luiz Maria Pinto

EDITOR CHEFE / EDITOR-IN-CHIEF

Prof. Luiz Maria Pinto

EDITORES ASSOCIADOS / ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. José Guilherme Cecatti (UNICAMP)

Prof. Dr. José Roberto Provenza (PUC-Campinas)

EDITORA GERENTE / MANAGING EDITOR

Maria Cristina Matoso (SBI/PUC-Campinas)

CONSELHO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Abrão Rapoport – Hospital Heliópolis - Brasil

Adil Samara - FCM/Unicamp - Brasil

Antonio Condino Neto - ICB/USP - Brasil

Aronita Rosenblatt - FO/UFPE - Brasil

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

Dirceu Solé - DP/Unifesp - Brasil

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

Fernando J. Nóbrega - ISPN - Brasil

Francisco Airton C. Rocha - CCS/UFC - Brasil

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

Helena Schmid - FFFCMPA - Brasil

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

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

Marcelo Zugaib - FM/HC/USP - Brasil

Marco A. Barbieri - FMRP-USP - Brasil

Maria A. Basile - USP - Brasil

Mario 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

Revisão de texto / Text revision

Magda Maria Renoldi Tocalino (Português, Inglês e Espanhol / Portuguese, English and Spanish)

Edição Eletrônica / DTP

Fátima Cristina de Camargo

Apoio Administrativo / Administrative Support

Elizabeth da Silva Lima

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

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

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

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

Copyright © Revista de Ciências Médicas

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

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

Revista de Ciências Médicas

Journal of Medical Sciences

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

COLABORAÇÕES / CONTRIBUTIONS

Os manuscritos (um original e duas 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

Annual: • 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

Annual: • 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. - Bloco B-39 - Jd. Ipaussurama
13060-904 - Campinas, SP, Brasil.

Fone +55-19-3729-8349/8674 Fax +55-19-3729-8576

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.*



PUC
CAMPINAS
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA

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.14 n.1 jan./fev. 2005.

Bimestral

Quadrimestral 1992-2002; Trimestral 2003-2004.

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.;

Revista de Ciências Médicas = Journal of Medical Sciences v.10-13.

ISSN 0104-0057

ISSN 1415-5796

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

CDD 610

CDU 61

Revista de Ciências Médicas *Journal of Medical Sciences*



SUMÁRIO / CONTENTS

5 Nota do Editor

Artigos Originais | *Original Articles*

- 7 Scintigraphic assessment of gastroesophageal reflux in wheezing babies
Cintilografia para pesquisa de refluxo gastro-esofágico em bebês chiadores
Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere, Maria Angela Ribeiro, Allan Oliveira Santos, José Dirceu Ribeiro, Celso Dário Ramos, Mariana da Cunha Lopes Lima, Edwaldo Eduardo Camargo, Antônio Condino-Neto
- 15 Leiden factor V and G20210A in recurrent spontaneous abortion and stillbirth
Fator V de Leiden e mutação G20210A em mulheres com aborto espontâneo recorrente e óbito fetal
Renata Zaccaria, Egle Couto, Ricardo Barini, Joyce Maria Annicchino-Bizzacchi, José Carlos Gama da Silva, João Luiz Pinto e Silva
- 23 Reanimação neonatal em um hospital universitário de nível terciário
Neonatal resuscitation at university hospital level III
Maria Regina Bentlin, Gabriela Roncada Haddad, Juliana Policastro Grassano Borges, Viviane Melo Dolacio Mendes, Flávio Ramalho Romero, Miriam Hashimoto, Antonio Rugolo Júnior, Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo
- 33 Tiopental bloqueia os canais de k_{ATP}^+ nas células β pancreáticas
Thiopental blocks k_{ATP}^+ channels in pancreatic β -cell
Carlos Alberto da Silva, Rinaldo Roberto de Jesus Guirro, Karina Maria Cancelliero, Fabiana Forti
- 43 Estresse em professores universitários na área de Fonoaudiologia
Stress among university teachers of Speech, language and Hearing Sciences
Emilse Aparecida Merlin Servilha

- 53 Conferência Nacional dos Bispos do Brasil, AIDS e campanhas institucionais
National Conference of the Bishops of Brazil: AIDS and institutional campaigns
José Trasferetti, Maria Érica de Oliveira Lima

Artigos de Revisão | *Review Articles*

- 65 Arginina: bioquímica, fisiologia e implicações terapêuticas em pacientes com câncer gastrointestinal
Arginine: Biochemistry, physiology, and therapeutic implications in gastrointestinal cancer patients
Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, Cristiane de Melo Pantaleão
- 77 Fisiologia dos adrenoceptores cardíacos
Physiology of cardiac adrenoceptors
Wagner Jesus Pinto, Silvana Maria Guida-Cardoso, Miguel Arcanjo Areas

Comunicação | *Communication*

- 97 O “corpo mental” como expressão clínica da mente: uma hipótese alternativa para o estudo da mente
The “mental body” as a clinical expression of the mind: an alternative approach to the study of the mind
Nubor Orlando Facure

Relato de Caso | *Case Report*

- 103 Púrpura de Henoch-Schoenlein e gravidez
Henoch-Schoenlein purpura and pregnancy
Marcelo Luís Nomura, Fernanda Garanhani de Castro Surita, Mary Angela Parpinelli, Renato Passini Júnior
- 109 Instruções aos Autores
Instructions for Authos

A Revista de Ciências Médicas está em contínuo processo de renovação. Pautada no seu compromisso com a comunidade científica, responde ao desafio de garantir a qualidade intrínseca (valor científico) e extrínseca (forma) na publicação de um periódico científico no Brasil. Assim, a partir de 2005, a Revista passará a ser publicada bimestralmente, ampliará a exogenia na autoria dos textos e no conselho editorial, composto por representantes do Norte, Nordeste, Sul e Sudeste do País. Seu caráter exógeno se expressa também na representatividade de pesquisadores renomados da América Latina, Estados Unidos e Europa.

SCINTIGRAPHIC ASSESSMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN WHEEZING BABIES

CINTILOGRAFIA PARA PESQUISA DE REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO EM BEBÊS CHIADORES

Elba Cristina Sá de Camargo ETCHEBEHERE¹

Maria Angela RIBEIRO²

Allan Oliveira SANTOS¹

José Dirceu RIBEIRO³

Celso Dário RAMOS¹

Mariana da Cunha Lopes LIMA¹

Edwaldo Eduardo CAMARGO¹

Antônio CONDINO-NETO³

ABSTRACT

Objective

Evaluate the role of scintigraphy in the assessment of post-prandial gastro-esophageal reflux in wheezing babies.

Methods

Thirteen wheezing babies with post-prandial gastroesophageal reflux (10 males and 3 females; mean age 11 months; mean weight 11.6kg) were studied (Group 1). Patients were treated with 0.2mg/kg of cisapride, 3 times a day during 4 to 8

¹ Serviço de Medicina Nuclear, Departamento de Radiologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Caixa Postal 6142, Cidade Universitária, Barão Geraldo, Campinas, SP, Brasil. Correspondence to/Correspondência para: E.C.S.C. ETCHEBEHERE. E-mail: <elba@mn-d.com>.

² Serviço de Fisioterapia, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

³ Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

months (average: 6 months). Post-prandial gastroesophageal reflux was diagnosed by medical history, physical examination, and scintigraphy. Twelve wheezing babies with physiologic post-prandial gastroesophageal reflux (6 males and 6 females; mean age 8.7 months; mean weight 10.7kg) were included as a comparative group (Group 2). Patients were submitted to scintigraphies using 18.5 MBq of ^{99m}Tc -sulfur colloid. Post-prandial gastroesophageal reflux episodes were evaluated according to the esophageal regions. The total duration time of post-prandial gastroesophageal reflux episodes was recorded (seconds). Post-prandial gastroesophageal reflux was considered physiologic when the total duration time of post-prandial gastroesophageal reflux episodes was lower than 8 seconds and limited to the distal esophagus. The patients were submitted to two scintigraphies: a baseline scintigraphy, performed before cisapride therapy and a follow-up scintigraphy, performed after cisapride therapy.

Results

There was a statistically significant reduction in the total duration time of post-prandial gastroesophageal reflux episodes in the upper and middle esophageal regions in the follow-up scintigraphy studies compared to baseline scintigraphy. There was also a reduction in the total duration time of post-prandial gastroesophageal reflux episodes in the distal esophageal regions in the follow-up scintigraphy studies when compared to baseline scintigraphy, however, this reduction was not statistically significant. The total duration time of post-prandial gastroesophageal reflux episodes in the distal esophageal region was significantly higher in Group 1 as compared to Group 2.

Conclusion

Scintigraphy is a non-invasive, easy to perform method for determining the reduction of post-prandial gastroesophageal reflux in wheezing babies. This method, due to the low radiation dose, can be performed repeatedly, in order to attain a proper evaluation of post-prandial gastroesophageal reflux.

Indexing terms: wheezing baby syndrome, gastroesophageal reflux, radionuclide imaging.

RESUMO

Objetivo

Avaliar o papel da cintilografia na pesquisa de refluxo gastro-esofágico pós-prandial em bebês chiadores.

Métodos

Treze bebês chiadores com refluxo gastro-esofágico pós-prandial (10 masculinos e 3 femininos; média de idade 11 meses; peso médio 11,6kg) foram estudados (Grupo 1). Os pacientes foram tratados com 0,2mg/kg de cisaprida, 3 vezes por dia, por 4 a 8 meses (média 6 meses). Refluxo gastro-esofágico pós-prandial foi diagnosticado através da história clínica, exame físico e cintilografia. Doze bebês chiadores com refluxo gastro-esofágico pós-prandial fisiológico (6 masculinos, 6 femininos; média de idade 8,7 meses; peso médio 10,7kg) foram incluídos como grupo comparativo (Grupo 2). Pacientes foram submetidos a cintilografias usando 18,5MBq de colóide- ^{99m}Tc . Refluxo gastro-esofágico pós-prandial foi avaliado de acordo com a região do esôfago. O tempo total de episódios de refluxo gastro-esofágico pós-prandial foi determinado (em segundos). O refluxo gastro-esofágico pós-prandial foi considerado fisiológico quando o total duration time of post-prandial gastro-esophageal reflux episodes foi menor que 8 segundos, e restrito ao terço distal do esôfago. Os pacientes foram submetidos a duas cintilografias: uma cintilografia basal, realizada antes da terapia com cisaprida, e uma cintilografia após tratamento com cisaprida.

Resultados

Houve uma redução significativa do total duration time of post-prandial gastro-esophageal reflux episodes nas porções superior e média do esôfago nos estudos de cintilografia, após tratamento, quando comparados com os estudos de cintilografia basal. Houve também uma redução no total duration time of post-prandial gastro-esophageal reflux episodes na região distal do esôfago nos estudos de cintilografia, após tratamento, quando comparados com os estudos de cintilografia basal, porém esta redução não foi significativa. O total duration time of post-prandial gastro-esophageal reflux episodes no terço distal do esôfago foi significativamente maior no Grupo 1 quando comparado ao Grupo 2.

Conclusão

A pesquisa de refluxo gastro-esofágico através da cintilografia é um método de fácil execução, não invasivo e capaz de determinar a redução no refluxo gastro-esofágico pós-prandial em bebês chiadores. Este método, devido à baixa dose de radiação, pode ser repetido diversas vezes para a avaliação adequada do refluxo gastro-esofágico pós-prandial.

Termos de indexação: *síndrome do bebê chador, refluxo gastroesofágico, cintilografia.*

INTRODUCTION

Nearly 25% of infants present recurrent wheezing. Risk factors for wheezing include bronchospasms, excess secretions and inflammation. Common etiologies are allergies, viral infection, gastroesophageal reflux (GER), foreign bodies and extrinsic compression of the airways¹.

Gastroesophageal reflux may present itself as regurgitation of saliva or food. The term gastroesophageal reflux disease (GERD) covers a wide spectrum of disorders caused by GER. The frequency, topography, and duration of GER episodes indicate the difference between physiological or pathological GER. Characteristics of pathological GER are the increased frequency, intensity and duration of GER episodes, resulting in damage to the esophagus or respiratory tract². Uncontrolled respiratory disease, as well as wheezing, is often caused by frequent disorders of the lower esophageal sphincter². The high prevalence of GER in wheezing babies is not just a casual association. GER may cause or worsen bronchial obstruction due to aspiration, vagal reflex and increased bronchial reactivity.

Esophageal pH monitoring is considered a gold standard method for diagnosing GER³. However, this method is invasive and expensive. Alternatively, GER

can also be investigated by non-invasive and cost-effective diagnostic methods, such as barium swallow study, scintigraphy or ultrasound⁴. The present study evaluates the role of scintigraphy in the assessment of post-prandial GER in wheezing babies

Treatment of GER involves clinical and, less frequently, surgical management, aiming at a reduction of aggressive factors that cause GER, and an increase of protective factors of the esophageal mucosa. Cisapride, a benzamide used for GER treatment, was selected for this study. It causes the release of acetylcholine at post-ganglionic nerve terminals in the gastrointestinal tract, increases contraction of stomach and esophageal muscles, and eventually, increases the tonus of the lower esophageal sphincter, leading to an acceleration of gastric emptying^{5,6}.

METHODS

Patients And Clinical Protocol

The study included 25 patients diagnosed for the wheezing baby syndrome. The clinical criteria for diagnosing the wheezing baby syndrome, consisted of age and frequency of episodes: patients

should be above 3 months old, and have had at least 3 episodes of wheezing, or one continuous episode, for more than 30 days⁷. All patients underwent routine clinical and laboratory tests (hemogram, serum IgA, IgG, IgM and IgE, Mantoux test, and sweat sodium and chloride measurement).

Patients were then investigated for GER by scintigraphy. They were classified in two groups: Group 1 included 13 wheezing babies with pathologic post-prandial GER (10 males and 3 females; mean age 11 months; mean weight 11.6kg). Group 2 included 12 wheezing babies with physiologic post-prandial GER (6 males and 6 females; mean age 8.7 months; mean weight 10.7kg). Physiologic post-prandial GER was diagnosed when the total duration time of GER was lower than 8 seconds and limited to the distal esophagus⁸.

Group 1 patients with pathologic post-prandial GER were treated with 0.2mg/kg of cisapride, 3 times a day during 4 to 8 months (average: 6 months). They were submitted to two scintigraphies. The first scintigraphy, or baseline scintigraphy (BS), was performed before cisapride therapy. The second scintigraphy, or follow-up scintigraphy, was performed up to 48 hours after discontinuation of cisapride therapy. Group 2 patients with physiologic post-prandial GER did not receive cisapride, and were submitted to baseline scintigraphy only.

All patients used inhalation with fenoterol during bronchial obstruction crisis. The use of inhaled bronchodilators occurred only for short periods of time. Exclusion criteria consisted of cisapride contraindication; use of systemic glucocorticoids or bronchodilators; malnutrition; low stature or weight; chronic diseases such as congenital infection, tuberculosis, cystic fibrosis, cardiac disorders, primary or secondary immunodeficiency, genetic disorders, mental retardation; pneumatocele; pleural effusion; acute respiratory insufficiency; pulmonary abscess.

All studies were performed after parental or guardian written consent. The Medical School Ethics Committee approved the protocol in accordance to Brazil's Ministry of Health Resolution 196/96, and to the Helsinki Convention.

SCINTIGRAPHIC STUDY

A new acquisition protocol for assessing post-prandial GER was developed. Patients were required to fast during 4 hours, and then, they were given milk containing 18.5MBq of ^{99m}Tc-sulfur colloid. Patients being in supine position, sequential images of the thorax and upper abdomen were performed with a low-energy all-purpose collimator, every 2 seconds during 15 minutes, making a total of 450 images, thus obtaining a highly sensitive method for detection of post-prandial GER.

Static images of the same regions were performed 4 and 24 hours after the ingestion of the radiopharmaceutical beverage, to evaluate pulmonary aspiration. A radioactive marker was used to locate the sternum notch and xiphoid process, and thus determine the esophagus area. Regions of interest were included in the entire esophagus area, which was then divided into three portions (lower, middle, and upper portions of the esophagus). Time/activity curves of the lower, middle, and upper portions of the esophagus were generated.

Post-prandial GER episodes were evaluated according to location (lower, middle, upper portions of the esophagus) and duration.

The duration time of all the post-prandial GER episodes (TTGER) were summed up for each esophageal region (lower, middle, upper) and the result was expressed in seconds as TTGER. The TTGER in the lower esophagus was expressed as the sum of the post-prandial GER duration times in all three regions (lower, middle and upper regions); the TTGER in the middle esophagus was expressed as the sum of the post-prandial GER times in the lower and middle regions and the TTGER in the upper esophagus was expressed as the sum of the post-prandial GER times only in this portion of the esophagus.

When the TTGER was less than 8 seconds, post-prandial GER was considered as physiologic and supposed to be limited to the distal esophagus.

Comparisons were established by paired or unpaired Student's t-tests, as indicated. Significance level was considered with values lower than 5% ($p < 0.05$).

RESULTS AND DISCUSSION

Group 1 patients presented a significant reduction on TTGER in the upper and middle esophageal regions in the FU studies compared to BS ($p < 0.05$; paired Student's t-test). They also presented a reduction on TTGER in the distal esophageal regions; however, such reduction was not statistically significant ($p > 0.05$, paired Student's t-test) (Figures 1 and 2).

Compared to group 2, group 1 presented a significantly higher TTGER in the distal esophageal regions ($p < 0.05$; Student's t-test), even after cisapride therapy ($p < 0.05$; Student's t-test) (Figure 3).

The static images, performed at 4 and 24 hours, did not show radiotracer accumulation in the lung fields, therefore indicating that none of the patients presented pulmonary aspiration.

This investigation has shown that the TTGER in the different esophageal regions is inversely proportional to the distance to the lower esophageal sphincter (LES) in both studies (BS; FU). This observation has not been clearly understood in terms of the pathogenesis of post-prandial GER, and even studies with pH probe have not been able to explain which is more detrimental to the patients: several

post-prandial GER episodes confined to the lower esophagus or a few GER episodes that reach the upper esophagus.

Cisapride accelerates gastric emptying, thus lowering the probability of post-prandial GER. In this group of patients, FU exams were performed still under the effect of cisapride. Thus, one has to consider that, in addition to the spontaneous maturation of the lower esophageal sphincter (LES), cisapride probably helped to reduce the TTGER, particularly in the upper and middle esophagus. These findings demonstrated a peculiar clinical situation, namely a reduction of post-prandial GER episodes in the upper esophagus, a region where wheezing, even though secondary to aspiration, is more frequent⁹.

Physiologic post-prandial GER, which may occur during two hours after a meal, is a normal phenomenon in infants below the age of 1 year. Scintigraphy is a post-prandial test that can detect both physiological and pathological post-prandial GER, thus helping the health professional to decide on the treatment and choices of medication, without the need for any other diagnostic method. Scintigraphy is not invasive^{10,11}, there is no need for sedation, is well tolerated, and rapidly performed.

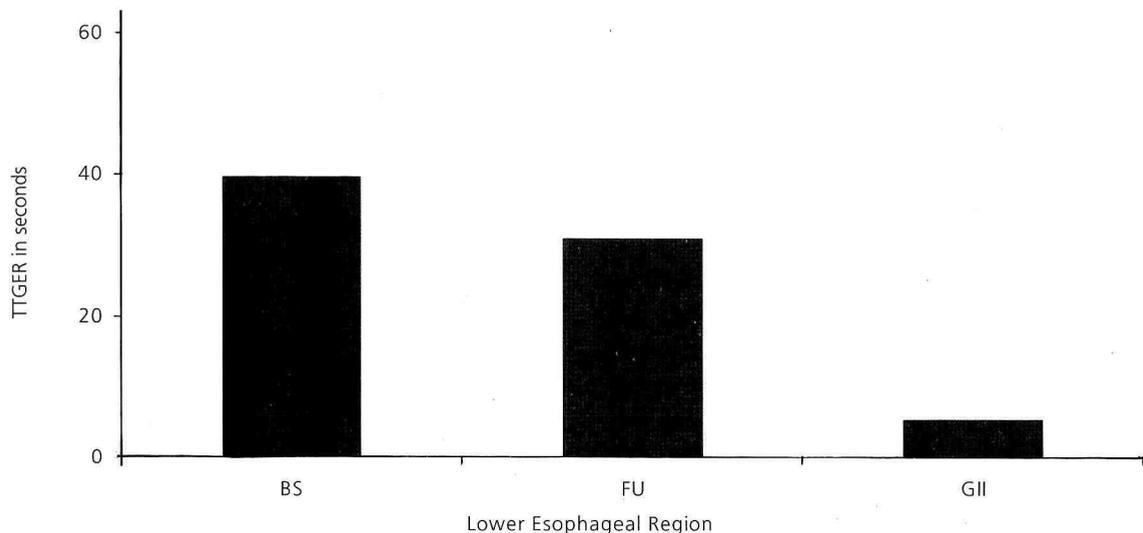


Figure 1. Mean TTGER for each portion of the esophagus in the baseline and follow-up scintigraphy studies.

Note: BS= baseline scintigraphy; FU= follow-up scintigraphy; TTGER= total time of post-prandial gastro-esophageal reflux.

Scintigraphy may also be used for prolonged periods of time without increasing exposure to radiation, consequently being a decisive method of assessing the effect of drugs for GER therapy^{12,13}. Quantification of GER episodes and evaluation of GER characteristics, such as volume and clearance time, can be determined by scintigraphy, as well as pulmonary aspiration can be diagnosed by the same method¹². Latini *et al.*¹³ emphasized that scintigraphy could be considered effective and reliable for

diagnosing post-prandial GER. In this study, post-prandial GER diagnosis was based on history, physical examination and scintigraphy.

Some authors¹³⁻¹⁵ consider scintigraphy better than pH probe monitoring for post-prandial GER diagnosis, while others claim that the opposite is true¹⁶. Vandenplas *et al.*¹⁷ compared scintigraphy with pH monitoring in 65 newborns; they considered both procedures useful in investigating post-prandial GER, even though the two techniques explore differently

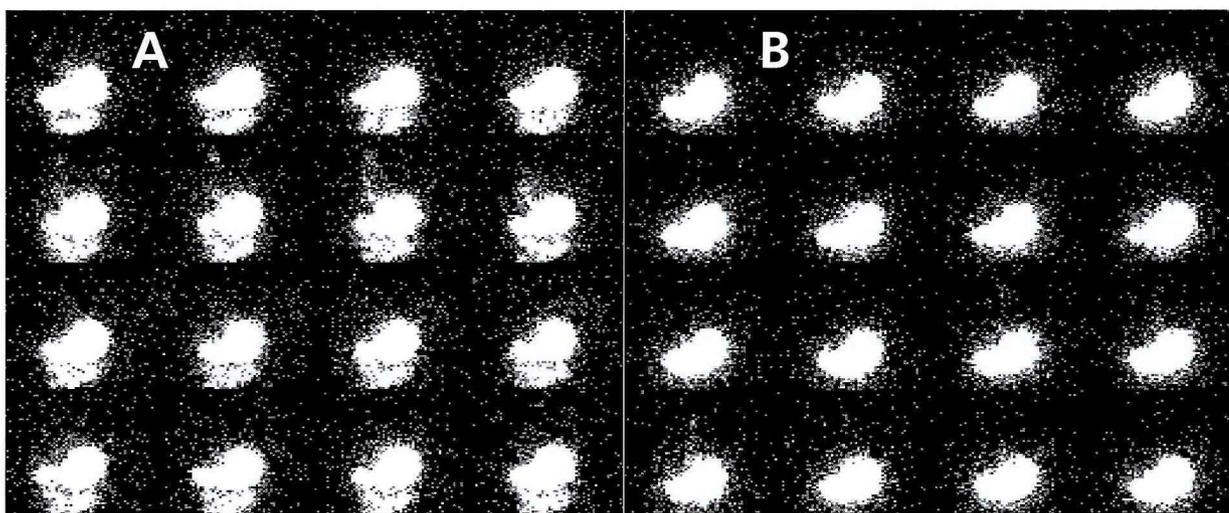


Figure 2. (A) BS demonstrating GER. (B) FU of the same patient showing a global reduction of the GER.

Note: BS= baseline scintigraphy; GER= gastro-esophageal reflux; FU= follow-up scintigraphy.

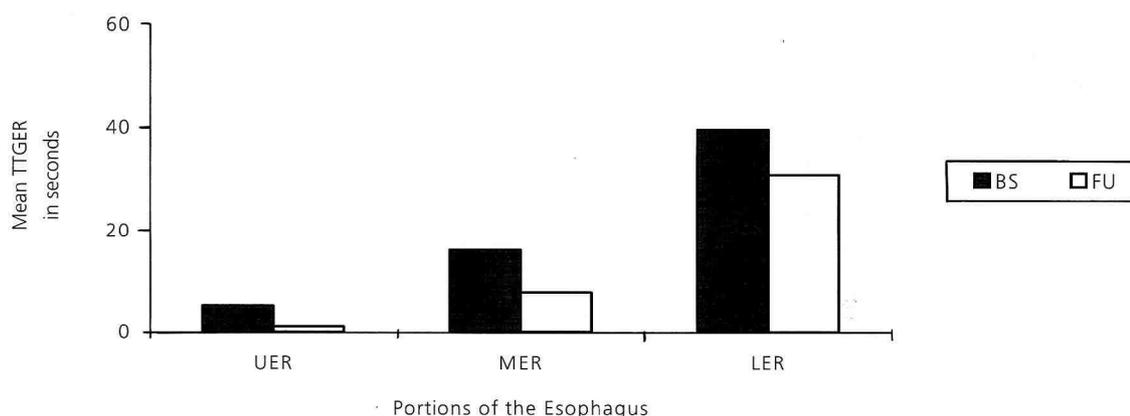


Figure 3. Mean TTGER for the lower esophageal region in the BS and FU studies and in group 2.

Note: TTGER= total time of post-prandial gastro-esophageal reflux; BS= baseline scintigraphy; FU= follow-up scintigraphy;

the reflux phenomenon differently. The enormous difference between these techniques raises controversies. The above study¹⁷ compared these techniques during the post-prandial period and demonstrated that scintigraphy was more sensitive in detecting post-prandial GER. This can be explained by the fact that the stomach is distended and its pH neutralized by the ingested meal, which means that post-prandial GER is detected by scintigraphy and not by pH monitoring, which is unable to detect neutral GER. Scintigraphy does not depend on the pH of the gastric content to detect post-prandial GER. These authors concluded that pH monitoring, besides being an invasive method, has other disadvantages such as its high cost, the frequently required hospitalization, its indirect measurement of GER, its incapacity to determine the extent of the GER or to detect pulmonary aspiration. Karaman *et al.*¹⁸ evaluated 82 wheezing children and detected GER in 21.9% of them. They concluded that although esophageal pH monitoring has been reported to be the best technique in the evaluation of GER, scintigraphy is very sensitive in the evaluation of children with recurrent wheezing, since it is a non-invasive and easily applicable method.

Ultrasound is a new method for detection of GER episodes, which measures the opening of the LES. However, the method is not quantitative, it cannot determine the extent of the GER episodes in the esophagus, and is not able to detect pulmonary aspiration¹⁹. Some authors propose a combination of diagnostic modalities to diagnose GER in young children²⁰.

The wheezing baby syndrome and GERD continue to draw a great deal of interest, as there are factors that still have to be clarified. The cause and effect relationship between these conditions is still a controversial topic, and the mechanisms involved have to be identified.

Scintigraphy is a non-invasive and sensitive method for detecting post-prandial GER episodes. The acquisition protocol performed in this study, with a total of 450 images, is a highly sensitive and fast method for detection of post-prandial GER, a major

advantage when studying children. Due to its low radiation dose, scintigraphy can be performed repeatedly in wheezing babies. We conclude that this modified scintigraphy protocol was effective for assessing post-prandial GER, making it a suitable protocol for diagnostic and research purposes, regarding gastric motility or lower esophageal sphincter physiology.

A C K N O W L E D G E M E N T S

The authors thank Janssen-Cilag of Brazil for donating Cizapride.

R E F E R E N C E S

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holdeberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, et al. Asthma and wheezing in the six years of life. *N Engl J Med.* 1995; 332(3):133-8.
2. Vandenplas Y, Ashkenazi A, Belli D, Boige N, Bouquet J, Cadranet S, et al. A proposition for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in children: a report from a working group on gastroesophageal reflux disease. *Eur J Pediatr.* 1993; 152(9):704-11.
3. Hegar B, Vandemaele K, Arana A, Vandenplas Y. Oesophageal pH monitoring in infants: Elimination of gastric buffering does not modify reflux index. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 15(8):902-5.
4. Meyers W, Roberts CC, Johnson DG, Herbst JJ. Value of tests for evaluation of gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr Surg.* 1985; 20(5):515-20.
5. Vandenplas Y, Deneyer M. Gastroesophageal reflux incidence and respiratory dysfunction during sleep in infants: Treatment with cisapride. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989; 8(1):31-6.
6. Bohets H, Lavrijsen K, Hendrickx J, van Houdt J, van Genechten V, Verboven P, et al. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of cisapride: *In vitro* studies of potential co-medication interactions. *Br J Pharmacol.* 2000; 129(8):1655-67.
7. Rozov T, Bresolin AMB. A síndrome do lactente chiador. In: Sampaio MMS, Grumach AS. *Alergia e imunologia em pediatria.* São Paulo: Sarvier; 1992. p.51-9.
8. Habibian RM, Tedeschi AA. Imaging of the gastrointestinal tract. In: Sandler MP, Patton JA, Shaff MI, Powers TA, Partain CL. *Correlative Imaging.*

- Nuclear medicine, magnetic resonance, computed tomography, ultrasound. Baltimore: Williams & Wilkins; 1992. p.445-80.
9. Brown P. Medical management of gastroesophageal reflux. *Curr Opin Pediatr.* 2000; 12(3):247-50.
 10. Fisher RS, Malmud LS, Roberts GS, Milmoie, G. Gastroesophageal scintiscanning to detect and quantify gastroesophageal reflux. *Gastroenterology.* 1976; 70(3):301-8.
 11. Seibert JJ, Byrne WJ, Euler AR, Latture T, Leach M. Gastroesophageal reflux: the acid test, scintigraphy or pH probe? *Am J Roentgenol.* 1983; 141(1): 1087-90.
 12. Tolia V, Kuhns LR, Kauffman RE. Comparison of simultaneous esophageal pH monitoring and scintigraphy in infants with gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88(5):661-4.
 13. Latini G, Del Vecchio A, De Mitri B, Giannuzzi R, Presta G, Quartulli L, et al. Scintigraphic evaluation of gastroesophageal reflux in newborn. *Pediatr Med Chir.* 1999; 21(3):115-7.
 14. Orenstein SR, Klein HA. Scintigraphy versus pH probe for quantification of pediatric gastroesophageal reflux: A study using concurrent multiplexed data and acid feeding. *J Nucl Med.* 1993; 34(8):1228-34.
 15. McVeagh P, Howman-Giles R, Kemp A. Pulmonary aspiration studied by radionuclide milk scanning and barium swallow roentgenography. *Am J Dis Child.* 1987; 141(8):917-21.
 16. Swischuk LE, Fawcett HD, Hayden CK Jr, Isenberg JN. Gastroesophageal reflux: How much imaging is required? *Radiographics.* 1988; 8(6):1137-45.
 17. Vandenplas Y, Derde MP, Piepsz A. Evaluation of reflux episodes during simultaneous esophageal pH monitoring and gastroesophageal reflux scintigraphy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992; 14(3):256-60.
 18. Karaman O, Uzuner N, Degirmenci B, Uguz A, Durak H. Results of the gastroesophageal reflux assessment in wheezy children. *Indian J Pediatr.* 1999; 66(3): 351-5.
 19. Le Dosseur P, Moutounet L, Eurin D, Monroc M, Dacher JN. Ultrasonography of the esophagus in children. *Ann Radiol.* 1994; 37(7-8):494-9.
 20. Patwari AK, Bajaj P, Kashyp R, Anand VK, Gangil A, Jain A, et al. Diagnostic modalities for gastroesophageal reflux. *Indian J Pediatr.* 2002; 69(2):133-6.
- Recebido para publicação em 18 de fevereiro de 2003 e aceito em 14 de outubro de 2004.

LEIDEN FACTOR V AND G20210A IN RECURRENT
SPONTANEOUS ABORTION AND STILLBIRTH

*FATOR V DE LEIDEN E MUTAÇÃO G20210A EM MULHERES COM
ABORTO ESPONTÂNEO RECORRENTE E ÓBITO FETAL*

Renata ZACCARIA¹
Egle COUTO¹
Ricardo BARINI¹
Joyce Maria ANNICCHINO-BIZZACCHI¹
José Carlos Gama da SILVA¹
João Luiz Pinto e SILVA¹

ABSTRACT

Objective

Fetal losses and other pregnancy complications have been associated with maternal thrombosis. Inherited thrombophilia factors are possible causes for these events. To evaluate the association between inherited thrombophilia and gestational losses.

Methods

A retrospective cohort study included 42 women patients at the Hematology ambulatory, who were carriers of Leiden factor V (Group 1) and 94 women without this factor, patients at the Family Planning ambulatory (Group 2). Personal history of gestational losses and personal and familiar history of thromboembolic disease were investigated on clinical charts and by phone interviews. Descriptive analyses

¹ Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Rua Alexander Fleming, 101, 13084-881, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: R. ZACCARIA. E-mail: <egle@unicamp.br>.

were carried out by using frequency tables, and position and dispersion measurements. To check for associations or to compare proportions, the Chi-square or the Fisher exact tests were used.

Results

There were no statistical differences between studied groups on the occurrence of stillbirth. In Group 1, of 109 pregnancies, 26.6% ended as abortion. In Group 2, of 226 pregnancies, 9.6% ended as abortion ($p < 0.0001$). Women from Group 1 had a higher prevalence of recurrent abortion and familiar history of thromboembolic events ($p < 0.0001$). They were heterozygous Leiden factor V carriers, and three of them were also carriers of heterozygous G20210A mutation in prothrombin gene.

Conclusion

The frequency of spontaneous abortion and recurrent abortion was higher in carriers of inherited thrombophilic factors, and these women showed a higher tendency to personal thromboembolic events.

Indexing terms: spontaneous abortion, Leiden factor V, stillbirth, prothrombin, thrombophilia.

RESUMO

Objetivo

A perda fetal e outras complicações da gravidez foram associadas à trombose materna. Fatores de trombofilia hereditária são as possíveis causas destes eventos. Estudar a associação entre trombofilia hereditária e perda gestacional.

Métodos

Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva com controle externo, que incluiu 42 mulheres portadoras do fator V de Leiden, pacientes do Ambulatório de Hematologia (Grupo 1) e 94 mulheres sem este fator, atendidas no Ambulatório de Planejamento Familiar (Grupo 2). Antecedentes pessoais de perdas gestacionais e doença tromboembólica, assim como antecedentes familiares de doença tromboembólica, foram investigados durante consultas médicas e através de entrevistas por telefone. Para a análise descritiva, utilizaram-se tabelas de frequência e medidas de posição e dispersão. Para avaliar as associações, foram utilizados os testes de Qui-quadrado e o Teste Exato de Fisher.

Resultados

Não houve diferença significativa entre os grupos estudados, quanto à ocorrência de natimortalidade. No Grupo 1, de 109 gestações, 26,6% terminaram em aborto. No Grupo 2, de 226 gestações, 9,6% terminaram em aborto ($p < 0,0001$). As mulheres do Grupo 1 apresentaram maior prevalência de aborto recorrente e história familiar de fenômenos tromboembólicos ($p < 0,0001$). Todas eram portadoras do fator V de Leiden heterozigoto; três delas também apresentavam a mutação G20210A heterozigota no gene da protrombina.

Conclusão

A frequência de aborto espontâneo e recorrente foi maior em portadoras de fatores de trombofilia hereditária, mulheres que apresentaram maior tendência aos eventos tromboembólicos.

Termos de indexação: aborto espontâneo, fator V de Leiden, natimortalidade, protrombina, trombofilia.

INTRODUCTION

The association between pregnancy loss and thrombophilia has increasingly become a subject of interest in medical research worldwide. With regard to recurrent abortion, this association has been clearly demonstrated in the literature^{1,2}.

Thrombophilia is defined as a tendency to thrombosis, which may occur in young patients and at unusual sites. Such condition may be classified as either of two types: the acquired or the inherited type. Factors such as anticardiolipin antibody and lupus anticoagulant are prominent in the acquired type of thrombophilia³. Hereditary thrombophilia, a genetically determined propensity to venous or arterial thromboembolism, depends on some interactions for its clinical expression⁴. To date, our knowledge of these interactions is incomplete. In the inherited type of thrombophilia, well-known factors are the deficiencies in protein C, protein S and antithrombin III, as well as the mutations Leiden factor V, G20210A in prothrombin gene, and C677T in methylene tetrahydrofolate reductase gene⁵.

Leiden factor V is a mutation of coagulation factor V. Normally, factor V acts as a prothrombinase cofactor, increasing this enzyme's catalytic efficacy 2000-fold⁴. In 1994, Bertina *et al.*⁶ described Leiden factor V mutation, demonstrating that this genetically determined mechanism of hypercoagulation, resulted in resistance to activated protein C (APC), a natural plasma anticoagulant. Leiden factor V, results from a substitution of arginine with glutamine at position 506, one of APC's cleavage sites. Thus, in the factor V gene, replacing arginine with glutamine at position 1691, results in a partial and slower factor V proteolytic activity⁷.

Leiden factor V is transmitted as an autosomal dominant inheritance⁷. It may be found in 3 to 15% of the general population, in 5% to 15% of the Caucasian population, and in less than 1% of the Black and the Japanese populations. It has been stated that, this high prevalence in the general population suggests a positive genetic selection^{5,8}.

Leiden factor V increases the risk of venous thrombosis seven-fold and is present in 50% of

subjects coming from families carrying thrombophilia caused by unexplained factors. However, the risk for Leiden factor V may be identified early. It is suggested that there is a high tendency to thrombosis in members of families who carry hereditary thrombophilia. Clinical features are important in preventing these events⁴.

A high rate of this mutation was found in women experiencing primary abortion in the second trimester⁹. For adequate development of the maternal-fetal circulation, a balance between the procoagulant and anticoagulant systems in endothelial cells is essential. In placentas from abortions and fetal deaths, in which the hypercoagulable state predominates, it is possible to observe fibrin deposits on the decidua, arterial occlusion, and villous necrosis¹⁰.

In 1996, Poort¹¹ described the G20210A mutation in the prothrombin gene. Prothrombin is a plasma protein, which is converted to thrombin when activated. It is a key enzyme, which is involved in the processes of hemostasis and thrombosis, presenting procoagulant and anticoagulant activities. The G20210 allele is associated with elevated prothrombin levels, a risk factor for thrombosis⁵. This mutation was also found more frequently in women with preeclampsia, abruptio placentae, intrauterine growth retardation, and fetal death¹².

There is little information about hereditary thrombophilia and recurrent abortion in Brazil, so we felt the need to conduct this study. Our aim was to compare the frequency of pregnancy losses and the personal and family history of women who were carriers or non-carriers of Leiden factor V, associated or not with prothrombin gene G20210A mutation.

METHODS

A retrospective cohort study involving two groups of women was conducted to evaluate the association between Leiden factor V, correlated or not with prothrombin gene G20210A mutation, and a history of pregnancy loss.

Group 1 included 42 women attending the Hemostasis Outpatient Facility at *Universidade Estadual de Campinas* (Unicamp), from January 1999 to December 2000. All had a personal or family history of thromboembolism and carried Leiden factor V, associated or not with prothrombin gene G20210A mutation.

Group 2 included 94 women who attended the Family Planning Outpatient Facility at Unicamp and had no personal or family history of thromboembolism. All were known to be non-carriers of both mutations investigated.

Laboratory Technique

Genome DNA was extracted from peripheral blood by a standard method¹³. Polymerase chain reaction (PCR) was used to assay the Leiden factor V mutation and the prothrombin gene G20210A mutation. For Leiden factor V, amplification was performed using a mixture of 54mM Tris HCl, pH 8.8, 5.4mM MgCl₂, 5.4μM EDTA, 13.3mM (NH₄)₂SO₄, 8% DMSO, βmM β-mercaptoethanol, 0.4mg/mL BSA, 0.8mM of each nucleoside triphosphate, 400ng of each forward and reverse primer, 500ng of genome DNA and 2U Taq polymerase. Amplification was performed subjecting reaction mixtures to 36 cycles at 91°C (40 seconds), 55°C (40 seconds) and 71°C (two minutes).

For prothrombin, amplification was performed in a separate 50μL reaction containing 10mM Tris HCl, pH 8.3, 50mM KCl, 1.5mM MgCl₂, 0.2mM of each nucleoside triphosphate and 0.4μM of each forward and reverse primer and 2.5U of Taq polymerase. The PCR parameters were 38 cycles at 94°C (30 seconds), 54°C (30 seconds) and 72°C (30 seconds). The initial cycle was preceded by 9 minutes at 94°C to activate AmpliTaq Gold polymerase, in addition to denaturing the template. The last cycle was followed by 5 minutes at 72°C. The PCR products were digested with the appropriate restriction enzyme. After digestion, PCR products were electrophoresed on 2% agarose minigels containing ethidium bromide, at 120 V for 1 hour. For the

prothrombin gene, Hind III digestion yielded an intact 345-bp product for the normal allele, and two fragments of 322 and 23 bp for the mutant allele. For each locus, heterozygous individuals exhibited both normal and mutant digested products. The PCR assay controls included DNA from a mutation subject, a normal subject, and a water blank for each analysis.

For Leiden factor V, Mnl I digestion of the 267-bp PCR product yielded fragments of 163, 67 and 37bp for the normal allele. Digested products of the mutant allele were 200 and 67 bp.

Descriptive analyses were made by using frequency tables, and position and dispersion measurements. To check for associations or to compare proportions, the Chi-square or the Fisher exact tests were used. Statistical significance level was considered to be 5%.

RESULTS

All women in Group 1 were carriers of Leiden factor V, with three of them being also carriers of prothrombin gene G20210A mutation.

The mean age of women in Group 1 was 38.2 years (ranging from 15 to 87 years) and, in Group 2, it was 22.5 years (ranging from 18 to 40 years). The difference between these means was statistically significant ($p < 0.0001$).

While evaluating pregnancy outcome according to race and age, women with no previous pregnancies were excluded. So, in Group 1, 28 women had 109 pregnancies and, in Group 2, the women had 223 pregnancies.

Pregnancy outcome in both groups may be seen in Table 1. Of the 109 pregnancies in Group 1, 30.2% terminated in spontaneous abortion. Of the 223 pregnancies in Group 2, 10.1% terminated the same way. Such difference between the 2 groups, regarding the frequency of pregnancy termination in spontaneous abortion was statistically significant ($p = 0.0001$). No significant difference was found between both groups regarding the frequency of fetal deaths or full-term deliveries.

Table 2 shows the distribution of the number of abortions in each group. In Group 1, 13 women (46%), and in Group 2, 16 women (16%) had aborted at least once. Such difference in the number of abortions in each group, was also statistically significant.

As regards pregnancy outcome according to age, the study data showed that women younger

than 30 years experienced a higher frequency of pregnancy loss; the comparison between both groups regarding this subject, demonstrated a difference statistically significant in Group 1 (Table 3).

Table 4 shows distribution of pregnancy losses according to race in both groups. Among white women, Group 1 presented a significantly larger number of pregnancy losses than Group 2. Among

Table 1. Percentual distribution of pregnancy outcome by group.

Pregnancy outcome	Group 1 ^a (n=109)	Group 2 ^b (n=223)	p ^c
Spontaneous abortion	30.2	10.1	0.0001
Stillbirth	3.6	1.7	ns ^d
Full-term delivery	69.7	88.4	ns ^d

^a Group 1 = carriers of Leiden factor V; ^b Group 2 = non-carriers of Leiden factor V; ^c Chi-square test; ^d ns=not significant.

Table 2. Distribution of spontaneous abortions by group.

Number of abortions	Group 1 ^a (n=28)	Group 2 ^b (n=94)	p ^c
None	15	78	0.0001 ^d
One	7	13	
Two	3	1	
Three or more	3	2	

^a Group 1 = carriers of Leiden factor V; ^b Group 2 = non-carriers of Leiden factor V; ^c Chi-square test; ^d none x one or more abortions.

Table 3. Percentual distribution of pregnancy outcome by age and group.

Pregnancy outcome	< 30 years		≥ 30 years	
	Group 1 ^a	Group 2 ^b	Group 1 ^a	Group 2 ^b
Pregnancy loss	45.5	5.5	32.6	21.0
Live birth	55.5	94.5	67.4	95.0
(n)	11.0	128.0	98.0	95.0
p ^c	0.00003		ns ^d	

^a Group 1 = carriers of Leiden factor V; ^b Group 2 = non-carriers of Leiden factor V; ^c Chi-square test; ^d ns=not significant.

Table 4. Percentual distribution of pregnancy outcome by race and group.

Pregnancy outcome	White		Non-white	
	Group 1 ^a	Group 2 ^b	Group 1 ^a	Group 2 ^b
Pregnancy loss	35.5	11.2	26.3	13.3
Live birth	64.5	88.8	73.7	86.7
(n)	90.0	125.0	19.0	98.0
p ^c	0.00003		ns ^d	

^a Group 1 = carriers of Leiden factor V; ^b Group 2 = non-carriers of Leiden factor V; ^c Chi-square test; ^d ns=not significant.

non-white women, there was no statistically significant difference.

No statistically significant difference was found between the studied groups regarding the number of pregnancies, although 35.7% of women from Group 1, and only 17.0% from Group 2, had 4 or more pregnancies.

A personal history of thromboembolic episode was found in approximately 74.0% of women in Group 1. The most frequently found event was deep venous thrombosis (64.2%).

DISCUSSION

The aim of this study was to compare the frequency of pregnancy losses between 2 groups of women, considering their personal and family histories: a group of women who were carriers of Leiden factor V, associated or not with prothrombin gene G20210A mutation, and another group of non-carriers of such conditions.

The age difference found between women in both groups could have acted as a confounding factor. A more thorough evaluation shows that there were no women older than 40 years of age in Group 2. This group was chosen among women who had participated as controls in another study of hereditary thrombophilia and recurrent abortion¹⁴. Group 1 consisted of women who were carriers of a thrombophilia-inducing mutation. Of these women, 10 were older than 40 years, being the cause for the statistically significant age difference found between both groups.

Nevertheless, as we can see in Table 1, a statistically significant difference in the frequency of pregnancy loss between both groups was found only in women younger than 30 years. Thus, it is unlikely that the ten women older than 40 years in Group II might have had any influence on these results.

Evaluating the studied groups according to race, there was a larger number of pregnancy losses in the white women of Group 1. It is known that Leiden factor V is more frequently found in the white

population. Our results thus suggest that the presence of this mutation may be responsible for the larger number of pregnancy losses experienced by the white women in this group. In addition, the literature reports that, among the general population, the number of spontaneous abortions in black women is larger than in white women¹⁵, a fact that, in relation to the losses experienced by the white women in our study, seems to underscore the important effects of the referred mutations on such losses.

Evaluation of the pregnancy outcomes showed a higher frequency of spontaneous abortion in women who carried the studied thrombophilic factors. This result supports our study's initial assumption and the results obtained in other series, showing a higher frequency of early pregnancy losses in women who carried some hereditary thrombophilic factor¹⁶. However, some authors disagree with such association^{10,17} and new, larger series of studies, are required to clarify this issue.

Regarding the occurrence of fetal death, our results differ from those found by Kupferminc *et al.*¹². These authors showed a higher frequency of fetal death, not abortion, among women carrying those factors. Perhaps a systematic search for these alterations in women with fetal death might clarify the difference between results.

All women in Group 1 were carriers of Leiden factor V and had first-degree relatives with a history of one or more thromboembolic events. In recent years, there have been major advances in the study of familial thrombosis and its association with pregnancy losses. However, these mechanisms of transmission may still have unclear associations. The question is whether families who are carriers of thrombophilia, possess a positive selective factor (lower mortality from hemorrhage) outweighing the unfavorable effect (propensity to thromboembolic complications). This would eventually justify the high diagnostic rate of such genetic trait, which is maintained despite fertility being affected by pregnancy losses.

A significant increase in the incidence of thrombosis, found in first-degree relatives of families

who carry thrombophilia, supports the assumption of genetic alterations^{7,18} and justifies the implementation of efficient programs to prevent thrombotic events in such families.

This subject has still not been well-investigated from a genetic perspective. Evaluating women with hereditary thrombophilia should be thorough, and should be extended to their family members, in order to prevent deleterious clinical or obstetric consequences. Our results suggest the need to investigate hereditary thrombophilia in cases of recurrent abortions.

CONCLUSION

The frequency of spontaneous abortion and recurrent abortion was higher in carriers of inherited thrombophilic factors.

REFERENCES

- Rai R, Reagan L, Hadley E, Dave M, Cohen H. Second-trimester pregnancy loss is associated with activated protein C resistance. *Br J Haematol.* 1996; 92(2): 489-90.
- Forastiero R, Martinuzzo M, Adamczuk Y, Iglesias Varela ML, Pombo G, Carreras LO. The combination of thrombophilic genotypes is associated with definite antiphospholipid syndromes. *Haematologica.* 2001; 86(7):735-41.
- Brenner B, Mandel H, Lanir N, Yonis J, Rothbart H, Ohel G, Blumenfeld Z. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematol.* 1997; 97(3):551-4.
- Lane DA, Manucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, et al. Inherited thrombophilia: part 1. *Thromb Haemost.* 1996; 76(5):651-62.
- Arruda VR, Figueiredo MS. *Biologia molecular para o hematologista clínico.* Temas Hematol Clin. 1997; 187-99. Autor: indicar o volume e o fascículo
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, Ronde H. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994; 369(6475):64-7.
- Dalbach B. Inherited thrombophilia: Resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood.* 1995; 85(3):607-14.
- Kujovich J, Goodnigt S. *Factor V de Leiden Thrombophilia: Hereditary resistance to activated protein C; factor V R506Q.* Seattle: University of Washington; 1999.
- Foka ZJ, Lambropoulos AF, Saravelos H, Karas GB, Karavida A, Agorastos T, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylene tetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod.* 2000; 15(2): 458-62.
- Dizon-Townson DS, Meline L, Nelson LM, Varner M, Ward K. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177(2):402-5.
- Poort FE, Rosendal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996; 88:3698-703.
- Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999; 340(1):9-13.
- Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular cloning: A laboratory manual.* 2nd ed. New York: Cold Spring Harbor; 1989.
- Couto E, Barini R, Annichino-Bizzacchi JM, Negrão P, Oliveira G. Comparative study of the frequency of thrombogenic factors in spontaneous aborting and fertile women. *J Autoimmun.* 2000; 15(2):A66.
- Rooney B. Racism, poverty, abortion, and other reproductive outcomes. *Epidemiology.* 2000; 11(6):740-2.
- Stirling SS, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Homeostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 1984; 52(2):176-82.
- Dulíček P, Chrobák L, Kalousek I, Pesavová L, Pecka M, Stránský P. Is factor V Leiden a risk factor for fetal loss? *Acta Med.* 1999; 42(3):93-6.
- Koster T, Rosendal FR, Ronde HD, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet.* 1993; 342(8886-8887):1503-6.

Recibido para publicação em 25 de maio e aceito em outubro de 2004.

REANIMAÇÃO NEONATAL EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE NÍVEL TERCIÁRIO

NEONATAL RESUSCITATION AT UNIVERSITY HOSPITAL LEVEL III

Maria Regina BENTLIN¹
Gabriela Roncada HADDAD²
Juliana Policastro Grassano BORGES²
Viviane Melo Dolacio MENDES²
Flávio Ramalho ROMERO²
Miriam HASHIMOTO¹
Antonio RUGOLO JÚNIOR¹
Lígia Maria Suppo de Souza RUGOLO¹

RESUMO

Objetivo

Avaliar a reanimação neonatal em hospital universitário terciário, caracterizando gestantes, recém-nascidos e manobras.

Métodos

Estudo epidemiológico retrospectivo, realizado na Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas de Botucatu, envolvendo 1138 recém-nascidos no ano de 2000. Foram analisadas variáveis maternas (idade, pré-natal, drogas, doenças e tipo de parto), neonatais (sexo, peso de nascimento, idade gestacional e Apgar) e variáveis da reanimação (frequência e manobras). As manobras de reanimação foram comparadas entre recém-nascidos, de acordo com peso de nascimento. Estatística: média e desvio-padrão, teste χ^2 e teste "t". Significância estatística: 5%.

¹ Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista. Distrito de Rubião Júnior, 18618-000, Botucatu, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: M.R. BENTLIN. E-mail: <mbentlin@fmb.unesp.br>.

² Acadêmicos, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista. Botucatu, SP, Brasil.

Resultados

A idade média materna foi de 24 anos e 80,0% realizaram pré-natal. Hipertensão gestacional (24,0%) e infecção urinária (17,5%) foram as principais doenças. Parto vaginal ocorreu em 64,0% dos casos. Dos 1138 recém-nascidos, 52,0% eram masculinos, 24,0% prematuros sendo 4,2% destes com menos de 31 semanas de idade gestacional. Baixo peso ocorreu em 23,0% dos recém-nascidos, 4,5% deles tendo menos de 1500g. Oitenta e um por cento dos recém-nascidos tiveram Apgar de primeiro minuto, maior ou igual a 7. O uso de oxigênio inalatório foi elevado nos neonatos com pesos maiores que 2 500g. Das manobras de reanimação, a ventilação com pressão positiva foi a mais utilizada (15,0%). Intubação ocorreu em 7,2% dos casos, massagem cardíaca em 1,5%, drogas em 1,2%. Recém-nascidos de muito baixo peso foram os que mais necessitaram de reanimação (72,5%).

Conclusão

A reanimação foi freqüente nos recém-nascidos com pesos menores que 1 500g e ventilação com pressão positiva foi a manobra mais utilizada. Nos neonatos com mais de 2 500g, o uso de oxigênio inalatório foi freqüente e, provavelmente, indicado em demasia, o que leva à conclusão de que há necessidade do treinamento contínuo em reanimação.

Termos de indexação: assistência perinatal, reanimação, recém-nascido.

ABSTRACT

Objectives

To evaluate the neonatal resuscitation at a university hospital level III and characterize the pregnant women, the newborns and the resuscitation procedures.

Methods

A retrospective epidemiological study carried out at the Neonatal Unit of the Clinical Hospital in Botucatu, São Paulo, Brazil, in the year 2000. There were 1138 newborns enrolled. The following variables were analyzed: maternal (age, prenatal care, drugs, diseases, birth delivery), newborn (sex, birth weight, gestational age, Apgar) and resuscitation (frequency and procedures). Resuscitation procedures were compared among newborns according to their birth weight. Statistical analyses: mean and standard deviation, chi-square and t test with $p < 0.05$.

Results

The mean maternal age was 24 and 80.0% had prenatal care. Gestational hypertension (24.0%) and urinary infection (17.5%) were the main diseases. Vaginal delivery occurred in 64.0% of the cases. Among the 1 138 newborns, 52.0% were male, and 24.0% were born preterm; 4.2% of the latter had less than 31 weeks of gestational age. Low birth weight occurred in 23.0% of the cases, and 4.5% of the newborns weighted less than 1 500g. Of all the newborns, 81.0% had Apgar above or equal to 7 at one minute. The use of inhaling oxygen was higher for babies weighting more than 2 500g. Positive pressure ventilation was the most used resuscitation procedure (15.0%). 7.2% of the newborns required endotracheal intubation, 1.5% of them required chest compressions, and 1.2% of them, needed drugs. Resuscitation was more frequent in newborns with very low birth weight (72.5%).

Conclusion

Resuscitation was frequent among the newborns weighting less than 1 500g and positive pressure ventilation was the most used procedure. The use of inhaling oxygen was higher in newborns weighting more than 2 500g and, perhaps, it may have been overused. These data show the need for continuous training in neonatal resuscitation.

Indexing terms: *perinatal care, resuscitation, newborn.*

INTRODUÇÃO

A transição do ambiente intra- para o extra-uterino é uma fase do desenvolvimento humano muito susceptível à intercorrências. Eventos ocorridos neste período podem ter repercussões permanentes e definir a qualidade de vida do indivíduo. Dados da Organização Mundial da Saúde revelam a ocorrência de mais de 5 milhões de mortes ao ano no período neonatal, sendo a asfixia perinatal responsável por aproximadamente 20,0% dessas mortes¹. O prognóstico da asfixia perinatal pode mudar com a implementação de técnicas simples de reanimação e com a presença de pediatra treinado em sala de parto. No Brasil, as taxas de mortalidade por asfixia perinatal são altas, sendo estas mortes responsáveis por 11,7% da mortalidade infantil².

Na década de 80 a Academia Americana de Pediatria e a Associação Americana de Cardiologia iniciaram a uniformização de condutas em reanimação neonatal, com a publicação do primeiro manual de reanimação neonatal em 1987. Esse manual foi reeditado em 1990, em 1994 com modificações nas condutas^{3,4} e, em 2000, foi aprimorado com base em evidências das melhores práticas⁵. O programa de reanimação neonatal foi implantado no Brasil em 1994 pela Sociedade Brasileira de Pediatria, quando membros da Academia Americana de Pediatria treinaram pediatras de vários estados do Brasil, os quais passaram a ser multiplicadores do Programa².

Esse programa está atualmente estruturado e implementado em praticamente todos os estados do Brasil. A meta é ter pelo menos um profissional treinado presente em cada parto e reduzir a asfixia ao nascimento.

A reanimação neonatal pode ser dividida em quatro categorias de ação: passos iniciais, ventilação com balão e máscara ou cânula traqueal, massagem cardíaca e administração de medicações ou fluidos⁶. A maioria dos recém-nascidos necessita apenas dos passos iniciais, mas para aqueles que necessitam de alguma intervenção, a principal ação é estabelecer a adequada ventilação. Apenas uma pequena

percentagem necessitará de massagem cardíaca e medicações⁷.

O objetivo deste estudo foi avaliar a reanimação neonatal em um hospital universitário de nível terciário, caracterizando os recém-nascidos e suas respectivas mães, a frequência da reanimação e os tipos de manobras utilizadas.

MÉTODOS

Foi realizado estudo epidemiológico retrospectivo, com coleta de dados na Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, da Universidade Estadual Paulista (UNESP), no ano de 2000. A casuística foi constituída por todos os neonatos, nascidos vivos na Maternidade do Hospital das Clínicas de Botucatu no ano de 2000, que tiveram seus prontuários recuperados, e por suas respectivas mães. Não houve critério de exclusão.

Dos prontuários dos recém-nascidos obtiveram-se as informações maternas, do parto e do recém-nascido, que foram anotadas em protocolo, para posterior análise das variáveis a serem estudadas. As variáveis independentes compreenderam os dados maternos e neonatais e as variáveis dependentes foram as relacionadas à reanimação.

Variáveis independentes

As mães foram caracterizadas quanto à idade, sendo consideradas adolescentes aquelas entre 10 e 19 anos completos⁸, paridade, realização de pré-natal valorizando-se o número de consultas superior a três, uso de medicações durante a gestação, doenças e tipo de parto.

Os recém-nascidos foram estudados quanto ao sexo, peso de nascimento, idade gestacional, escore de Apgar no primeiro e quinto minutos de vida e ocorrência de mortes em sala de parto.

Na avaliação da idade gestacional considerou-se preferencialmente a estimativa calculada pela data da última menstruação, desde

que não houvesse dúvida quanto a essa data; como opção seguinte, considerou-se a ultra-sonografia obstétrica realizada precocemente, antes da vigésima semana de gestação; a terceira opção para calcular-se a idade gestacional foi a avaliação somática e neurológica do recém-nascido pelo método padronizado no Serviço, o New Ballard⁹. A classificação quanto à idade gestacional seguiu os critérios adotados no Serviço, conforme padronização da Organização Mundial de Saúde, considerando-se como prematuro todo recém-nascido com menos de 37 semanas de idade gestacional¹⁰. Baixo peso ao nascer foi definido pelo peso de nascimento inferior a 2 500g e considerou-se como muito baixo peso, o peso de nascimento inferior a 1 500g¹⁰. O escore de Apgar¹¹ caracterizou as condições de vitalidade ao nascimento. De acordo com o escore obtido no primeiro minuto, foi definido o grau de depressão neonatal, comparando-o depois entre os demais recém-nascidos, categorizados em quatro grupos quanto ao seu peso de nascimento: (1) menores que 1 000g, (2) entre 1 000 e 1 499g, (3) entre 1 500 e 2 499g e (4) iguais a, ou maiores que, 2 500g. Na avaliação ao primeiro minuto, considerou-se como boa vitalidade ao nascimento, o escore maior ou igual a 7. Na avaliação ao quinto minuto, consideraram-se os escores menores ou iguais a 6, como indicativos de asfixia neonatal.

Variáveis dependentes

A reanimação neonatal em sala de parto foi analisada quanto à frequência e os tipos de manobras utilizadas. Da mesma forma que na avaliação do Apgar, os procedimentos de reanimação foram comparados entre as quatro faixas de peso de nascimento.

O atendimento em sala de parto seguiu as normas do Programa de Reanimação Neonatal⁴ vigentes em 1994, resumidas a seguir:

- Colocar sob calor radiante, secar e remover campos úmidos.
- Posicionar e aspirar boca e narinas.

- Avaliar respiração, frequência cardíaca e cor, com os seguintes passos: oferecer oxigênio inalatório se existir cianose central; ventilação com pressão positiva (VPP) quando houver: apnéia ou *gasping*, frequência cardíaca (FC) menor que 100, ou cianose persistente; massagem cardíaca (MC): após 30 segundos de VPP e FC menor que 60 ou entre 60 e 100, sem aumento; intubação traqueal indicada se houver: VPP prolongada, VPP inefetiva, aspiração traqueal de mecônio, suspeita de hérnia diafragmática, prematuros menores que 1000g (a critério médico); medicações:

- Adrenalina: se FC=0 ou FC menor que 80, após 30 segundos de VPP e MC (repetir se necessário).

- Expansor de volume: suspeita de sangramento com sinais de hipovolemia.

- Bicarbonato de sódio: reanimação prolongada, sem resposta às outras medidas terapêuticas.

A Residência em Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) conta com 15 residentes de 1º ano (R1) e 15 de 2º ano (R2). Os R1 fazem rodízio a cada 2 meses na Unidade Neonatal, onde atendem em sala de parto, no alojamento conjunto e no berçário da maternidade; os R2 fazem este rodízio mensalmente. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, a equipe mínima que atua em sala de parto compreende um interno do 6º ano médico, um R1 de Pediatria e uma auxiliar ou técnica de enfermagem, com a supervisão de um médico ou docente da Neonatologia. Nos partos de risco, a equipe conta ainda com a participação de um R2 de Pediatria e de um R3 de Neonatologia, além do supervisor médico que está presente em todos os partos. Todos os residentes de Pediatria recebem treinamento teórico-prático em reanimação neonatal no início da residência e os R3 de Neonatologia repetem o treinamento no início do ano.

A análise estatística dos dados foi realizada segundo a frequência de ocorrência, com cálculo de média e desvio padrão. Para variáveis categóricas foi utilizado o teste do χ^2 para comparação das médias, utilizou-se o teste "t", com significância estatística a 5%.

RESULTADOS

De um total de 1347 nascidos vivos no ano de 2000, 1138 recém-nascidos tiveram seus prontuários recuperados e foram incluídos no estudo, juntamente com suas respectivas mães.

A idade média materna foi de 24 anos (13 a 45 anos) sendo 29,0% adolescentes e 8,0% maiores que 35 anos. A maioria era multípara, com 2 filhos prévios. Verificou-se que 80,0% das mães tiveram mais que três consultas durante o pré-natal. Quanto ao uso de drogas, 22,0% eram tabagistas, 2,0% etilistas e 1,5% usuárias de drogas ilícitas. As principais doenças maternas foram: hipertensão induzida pela gestação (24,0%), infecção do trato urinário (17,5%), diabetes tipo I ou II (7,0%) e rotura prematura de membranas (3,3%). O parto vaginal ocorreu em 64,0% dos casos e o sofrimento fetal foi a principal causa de indicação de cesariana.

Dos recém-nascidos estudados, 52,0% eram masculinos e 24,0% prematuros. Em 4,2% dos nascimentos, a idade gestacional foi menor que 31

semanas. O baixo peso ao nascer ocorreu em 23,0% dos nascimentos, e 4,5% dos recém-nascidos apresentaram peso muito baixo (Figura 1).

Quanto à distribuição dos recém-nascidos conforme o peso de nascimento e o escore de Apgar no primeiro minuto (Tabela 1) na amostra estudada, 81% dos recém-nascidos (922) apresentaram boa vitalidade ao nascimento, caracterizada pelo Apgar maior ou igual a 7 no primeiro minuto. Ao avaliarmos especificamente os recém-nascidos com pesos menores que 1500g, aproximadamente 80% deles apresentaram algum grau de depressão neonatal ao nascimento.

Quanto ao Apgar de quinto minuto, apenas 3% dos recém-nascidos tiveram escore menor ou igual a 6.

Ocorreram quatro mortes em sala de parto, sendo três de recém-nascidos com malformações múltiplas, além da morte de um recém-nascido com 535g e 26 semanas de idade gestacional, com hipoplasia pulmonar, cuja mãe sofrera rotura prematura de membranas há mais de 30 dias antes do parto.

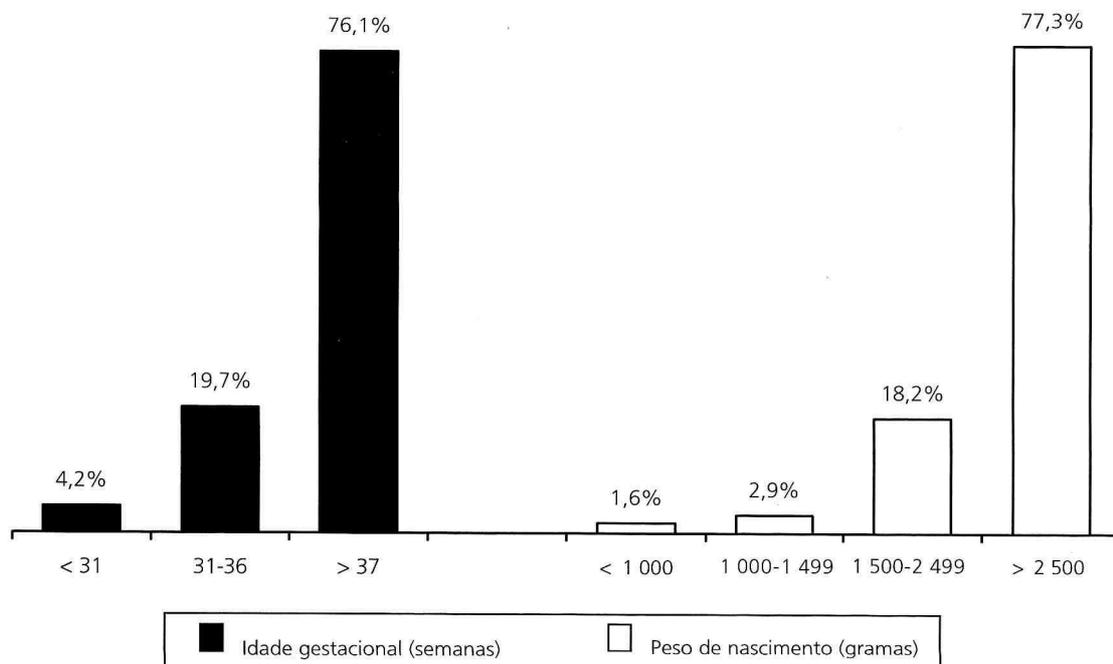


Figura 1. Distribuição dos recém-nascidos conforme idade gestacional e peso de nascimento.

Tabela 1. Distribuição dos recém-nascidos conforme o peso de nascimento e escore de Apgar no primeiro minuto.

Peso de nascimento (g)	Escore de Apgar					
	0 a 3		4 a 6		≥ 7	
	n	%	n	%	n	%
< 1 000 (n=18)	8	44,5	6	33,3	4	22,2
1 000 a 1 499 (n=33)	13	39,4	13	39,4	7	21,2
1 500 a 2 499 (n=207)	18	8,7	36	17,3	153	74,0
≥ 2 500 (n=880)	31	3,5	91	10,4	758	86,1
Total (n=1138)	70	6,2	146	12,8	922	81,0
Estatística p	<0,001		<0,001		<0,001	

Tabela 2. Manobras de reanimação neonatal conforme o peso de nascimento.

Peso de nascimento (g)	Manobras de reanimação									
	O ₂ inal		VPP b&m		IOT		MC		Drogas	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
< 1 000 (n=18)	2	11,1	16	88,9	14	77,8	3	16,7	2	11,1
1 000 a 1 499 (n=33)	8	24,2	21	63,6	9	27,3	1	3,0	1	3,0
1 500 a 2 499 (n=207)	101	48,8	40	19,3	13	6,3	6	2,9	2	0,9
≥ 2 500 (n=880)	442	50,2	95	10,8	46	5,2	7	0,8	9	1,0
Total (n=1138)	553	48,6	172	15,1	82	7,2	17	1,5	14	1,2
Estatística p	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	

O₂ inal= oxigênio inalatório; VPP b&m= ventilação com pressão positiva por balão e máscara; IOT= intubação orotraqueal; MC= massagem cardíaca.

Ao analisarmos a reanimação em sala de parto, verificamos que a maioria dos recém-nascidos foi atendida com os passos iniciais da reanimação e recebeu oxigênio inalatório. Verificou-se que o uso do oxigênio inalatório foi freqüente nesta amostra (48,6%), principalmente nos neonatos de pesos maiores ou iguais a 2 500g ($p<0,001$) (Tabela 2).

Dentre as manobras de reanimação, a ventilação com pressão positiva por balão e máscara foi a mais freqüente, necessária em 15,0% dos 1138 recém-nascidos. A intubação traqueal ocorreu em 7,2% da amostra. Recém-nascidos de pesos menores que 1 500g foram os que mais necessitaram de reanimação ($p<0,001$). A ventilação com pressão positiva por balão e máscara foi utilizada em 37 dos 51 recém-nascidos com menos de 1 500g (72,5%). A intubação traqueal ocorreu em 77,8% dos neonatos com menos de 1 000g e em 27,3% daqueles entre 1 000 e 1 499g. Entre os 46 recém-nascidos com pesos maiores ou iguais a 2 500g que foram

intubados, 28 (60,0%) tiveram a indicação devido à aspiração traqueal de mecônio. A massagem cardíaca foi necessária em apenas 1,5% dos casos e o uso de medicação também foi baixo, 1,2%. Dos 9 recém-nascidos com pesos maiores ou iguais a 2 500g que necessitaram de medicação, 8 receberam antagonista de opióide (naloxone®).

DISCUSSÃO

Em um centro universitário de nível terciário, o conhecimento do perfil da população atendida e do tipo de assistência prestada é de fundamental importância para avaliação da qualidade do atendimento e do ensino, para a proposição de novas condutas e a comparação dos resultados com outros centros.

Entre as variáveis maternas, chamou a atenção neste estudo a elevada proporção de mães

adolescentes (29%). A gravidez na adolescência é considerada problema crescente de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, merecendo especial atenção em todo serviço de saúde. No Brasil, a frequência de gravidez entre adolescentes vem crescendo, contrariando a tendência geral de diminuição das taxas de fecundidade¹².

Em nosso estudo, apenas 80% das gestantes fizeram mais que 3 consultas de pré-natal. Este resultado não é satisfatório considerando o acesso gratuito ao pré-natal e a hierarquização da assistência no município. Portanto, 20% das componentes desta casuística caracteriza-se como em condição de maior risco para comprometimento do prognóstico materno e fetal.

As informações a respeito do uso de drogas, ilícitas ou não, foram obtidas pela anamnese materna nos momentos que antecederam o parto; portanto, devem ser interpretadas com cautela, pois estas informações não foram exploradas de forma detalhada e estes dados podem estar sub valorizados.

A elevada percentagem de cesarianas em nosso Serviço (36%) justifica-se por ser este um centro terciário, para onde são referenciadas gestantes de risco, com doenças como a hipertensão induzida pela gestação, diabetes, rotura prematura de membranas, entre outras, que acarretam risco para a mãe e o concepto.

Quanto às variáveis neonatais, observamos frequência bastante elevada de recém-nascidos prematuros (24%) e de baixo peso ao nascer (23%), dados estes semelhantes aos encontrados no Hospital São Paulo da UNIFESP/Escola Paulista de Medicina, cuja maternidade também é de nível terciário, com 30% de neonatos de baixo peso ao nascer¹³.

Os recém-nascidos de baixo peso foram os que mais apresentaram comprometimento da vitalidade ao nascimento, caracterizada pelo Apgar de primeiro minuto menor que 7. Entretanto, a presença de um pediatra treinado em reanimação em sala de parto foi fundamental para a recuperação destes pacientes, visto que apenas 3% de todos os nascidos vivos tiveram Apgar menor ou igual a 6 no

quinto minuto. Outro dado que mostra o impacto positivo da presença do profissional capacitado e treinado foi a baixa mortalidade de recém-nascidos em sala de parto, com coeficiente de 0,8 por 1000, destacando-se a ocorrência de apenas uma morte de recém-nascido viável com 535g, uma vez que as outras 3 mortes foram de pacientes com mal-formações múltiplas e incompatíveis com a vida. Coeficientes de mortalidade abaixo de 1/1 mil nascidos vivos em sala de parto têm sido obtidos em hospitais que contam com a presença de pediatras treinados em procedimentos de reanimação¹⁴.

Nossos resultados mostraram que, mesmo em um centro terciário, a porcentagem de recém-nascidos que necessitaram de ventilação com pressão positiva por balão e máscara foi de apenas 15%. O uso de oxigênio inalatório, entretanto, foi elevado nos recém-nascidos com pesos maiores ou iguais a 2 500g, atingindo 50%. Esta cifra elevada não é compatível com a literatura internacional que refere 5% a 10% de utilização de algum procedimento de reanimação em sala de parto^{6,7}, nem com a literatura nacional que mostra cifras de 20% de uso de oxigênio inalatório¹⁴.

Alguns aspectos podem ter colaborado para esse uso excessivo, como a característica do hospital terciário e de ensino, com participação constante na assistência ao parto dos médicos em formação e residentes em treinamento, que rodiziam por curtos períodos nas diversas Unidades. Os partos em que mais se utilizou o oxigênio inalatório foram os de recém-nascidos maiores ou iguais a 2 500g, com maior probabilidade de serem considerados de baixo risco. Nestes partos, a assistência é ministrada prioritariamente pelos internos e residentes, com a supervisão do médico ou docente. Considerando que as salas do centro obstétrico não são climatizadas, havendo portanto interferência da temperatura ambiente, pode-se explicar a utilização excessiva deste procedimento, pela possível interpretação errônea de uma cianose periférica como sendo central. Este uso excessivo de oxigênio inalatório nos motivou a rever e reforçar todo o treinamento dos residentes, bem como a intensificar a atuação

do supervisor médico nos partos sem risco aparente. Deve-se alertar para a preocupação atual com a potencial toxicidade do oxigênio, propiciando a liberação de radicais livres, implicados na patogenia de várias doenças que acometem pulmões, cérebro e retina de recém-nascidos, especialmente dos prematuros¹⁵.

A ventilação com pressão positiva por balão e máscara foi o procedimento mais utilizado. Os recém-nascidos com menos de 1 500g foram os que mais necessitaram de reanimação. Em nosso meio existem alguns estudos sobre recém-nascidos de peso muito baixo de maternidades públicas universitárias, atendidos conforme as normas do Programa de Reanimação Neonatal da *American Heart Association* e *American Academy of Pediatrics*, com resultados semelhantes aos nossos. Estudo prospectivo realizado em maternidade de nível secundário, de junho de 1993 a julho de 1995, mostrou que, dentre 41 recém-nascidos de peso muito baixo, 27 (66%) foram reanimados. Destes, apenas 6 melhoraram com oxigênio inalatório; 9 com ventilação com pressão positiva por balão e máscara; 12 com intubação traqueal, massagem cardíaca e/ou medicações¹³. No Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina, no período de janeiro de 1992 a dezembro de 1997, documentou-se que 92% dos recém-nascidos de peso muito baixo necessitaram de reanimação. Destes, 50% responderam com oxigênio inalatório ou ventilação com pressão positiva por balão e máscara, 42% foram intubados, 11% precisaram de massagem cardíaca e 8% de medicação¹⁴. Estudo realizado em Campinas mostrou que dos 127 recém-nascidos de muito baixo peso nascidos no ano de 1997 no Hospital Universitário, 93% necessitaram de reanimação, sendo que em 71% dos casos foram necessárias ventilação, massagem cardíaca e medicações¹⁶.

Nosso estudo reforça a noção de que a maioria dos recém-nascidos de muito baixo peso necessita de manobras de reanimação e quanto menor o peso de nascimento, maior a necessidade de procedimentos mais invasivos.

Este estudo apresenta algumas limitações por ser retrospectivo, baseado em dados obtidos de prontuários. Mesmo assim, estes resultados podem contribuir para um melhor conhecimento da reanimação neonatal em nosso meio, estimulando a implantação de medidas de reavaliação na formação dos profissionais que atuam em sala de parto, a fim de reduzir a distância entre o conhecimento teórico existente e a prática clínica realizada.

CONCLUSÃO

O grande número de gestantes adolescentes e de gestações patológicas com alta incidência de prematuros e recém-nascidos de baixo peso caracterizam o perfil terciário deste hospital de ensino. Entretanto, nossos resultados indicam que, mesmo em centro universitário terciário, no atendimento em sala de parto, a maioria dos recém-nascidos necessita apenas dos passos iniciais de reanimação e do oxigênio inalatório. São os recém-nascidos com pesos menores que 1 500g os que mais necessitam de manobras de reanimação, sendo a ventilação com pressão positiva a mais utilizada. A maioria dos prematuros com menos de 1 000g requer intubação. Massagem cardíaca e medicações raramente são necessárias. Constatar que provavelmente houve uso excessivo do oxigênio inalatório em recém-nascidos com mais de 2 500g, alerta para maior vigilância docente nos partos sem risco aparente e para a necessidade de treinamento contínuo das equipes de internos e residentes em rodízio na Neonatologia.

REFERÊNCIAS

1. World Health Report. Maternal and child health [Internet]. Genova: World Health Organization; 1995. [cited 2003 Sep. 25]. Available from: <http://www.who.int/publications/em>
2. Programa de reanimação neonatal [Internet]. [citado 2003 set. 30]. Disponível em: <http://www.sbp/reanimacaoneonatal>
3. Almeida MFB, Guinsburg R. Controvérsias em reanimação do recém-nascido. *J Pediatr.* 2001; 77 (Supl 1):S41-S52.

4. Bloom RS, Cropley C. Textbook of neonatal resuscitation. 3rd ed. New York: American Heart Association; 1996. p.433.
5. Bloom RS, Cropley C. Manual de reanimação neonatal. 4. ed. São Paulo: American Academy of Pediatrics; 2003. p.277.
6. Nieymeyer S, Kattwinkel J, Van Reempts P, Nad Karni V, Philips B, Zideman D, *et al.* International guidelines for neonatal resuscitation: an excerpt from the guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: international consensus on science. Pediatrics [serial on the Internet]. 2000;106(3). Available from: <http://www.pediatrics.org/cgi/cpntent/full/106/3/e29>
7. Saugstad OD. Practical aspects of resuscitating asphyxiated newborn infants. Eur J Pediatr. 1998; 157(Suppl 1):S11-5.
8. Colli AS. Conceito de adolescência. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. Pediatria básica. São Paulo: Sarvier; 2002. p.655.
9. Ballard JL, Khoury JC, Weidig K, Wang L, Ellers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score: Expanded to include extremely premature infants. J Pediatr. 1991; 119(3):417-23.
10. Trindade CEP. Recém-nascidos de baixo peso: conceitos e morbimortalidade perinatal. In: Conduas em pediatria. 2. ed. Rio de Janeiro: EPUB; 1999. p.67-93.
11. Apgar VA. Proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. Curr Res Ann. 1953; 32(4): 260-7.
12. Gravidez na adolescência [Internet]. [citado 2004 set. 25]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/saude/area.cfm?id_area241
13. Almeida MFB. Assistência na sala de parto. In: Costa HPF, Marba ST. O recém-nascido de muito baixo peso. São Paulo: Atheneu; 2003. 11-41.
14. Yada M. Eficácia dos procedimentos de reanimação neonatal na sala de parto [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 1998.
15. Wolkoff LI, Davis JM. Delivery room resuscitation of the newborn. Clin Perinatol. 1999; 26(3):641-58.
16. Marba S, Martins FH, Aranha Netto A, Mezzacappa Filho F, Mezzacappa MAMS. Reanimação em recém-nascidos com peso <1500g em serviço de atendimento terciário. In: Anais do Congresso Brasileiro de Perinatologia; Salvador, 1998. Salvador; 1998. p.244.

Recebido para publicação em 1 de dezembro de 2003 e aceito em 4 de novembro de 2004.

TIOPENTAL BLOQUEIA OS CANAIS DE K^+_{ATP} NAS CÉLULAS β PANCREÁTICAS

THIOPENTAL BLOCKS K^+_{ATP} CHANNELS IN PANCREATIC β -CELL

Carlos Alberto da SILVA¹
Rinaldo Roberto de Jesus GUIRRO¹
Karina Maria CANCELLIERO¹
Fabiana FORTI¹

RESUMO

Objetivo

Este trabalho estuda o efeito do tiopental sobre a permeabilidade ao K^+ em ilhotas de Langerhans, isoladas de ratos.

Métodos

As ilhotas foram isoladas pelo método da colagenase, marcadas durante 90 minutos com $^{86}\text{RbCl}$ (substituto de K^+) e perfundidas em solução de Krebs-bicarbonato em diferentes condições experimentais.

Resultados

Os resultados indicam que o tiopental (0,2 e 2,0mM) reduziu o efluxo de ^{86}Rb de ilhotas perfundidas, tanto na presença quanto na ausência de glicose, em solução contendo ainda 20 ou 100 $\mu\text{g/mL}$ de tolbutamida, que é um bloqueador dos canais de K^+ modulados pelo ATP. O efeito inibidor de tiopental no efluxo do ^{86}Rb foi mais notável quando a perfusão das ilhotas foi processada em solução contendo diazoxida, substância que abre os canais de K^+ modulados pelo ATP.

¹ Programa de Pós-Graduação, Mestrado em Fisioterapia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba. Rodovia do Açúcar, km 156, 13400-911, Piracicaba, SP, Brasil. Correspondência para/ Correspondence to: R.R.J. GUIRRO. E-mail: <rjguirro@unimep.br>.

Conclusão

Com base em resultados obtidos em experimentos com sulfoniluréias, constatou-se que o tiopental atua bloqueando preferencialmente, de maneira dose-dependente e reversível, os canais de K⁺ modulados pelo ATP.

Termos de indexação: célula β , efluxo de ⁸⁶Rb, tiopental, ilhotas de Langerhans.

ABSTRACT

Objective

To study the effect of thiopental on the permeability to K⁺ of isolated Langerhans islets of rats.

Methods

The islets were isolated by collagenase method and marked for 90 minutes with ⁸⁶RbCl (K⁺ substitute), then perfused in Krebs-bicarbonate solution in different experimental conditions.

Results

The results indicate that the thiopental (0.2 and 2.0mM) reduced the ⁸⁶Rb efflux of perfused islets, either in glucose presence or in its absence, in solution containing still 20 or 100 μ g/mL of tolbutamide, which is a blocker of channels K⁺ modulated by ATP. The inhibiting effect of thiopental in the ⁸⁶Rb efflux was even more outstanding when the islets perfusion was processed in solution containing diazoxide, substance that opens the K⁺ channels modulated by ATP.

Conclusion

Based on results obtained in experiments with sulphonylureas, it was verified that thiopental acts by blocking preferentially, in a dose-dependent and reversible way, the K⁺ channels modulated by ATP.

Indexing terms: β -cell, ⁸⁶Rb efflux, thiopental, islets of Langerhans.

INTRODUÇÃO

O processo secretório da insulina, induzido pela glicose e/ou outros secretagogos, de maneira geral apresenta, como um dos eventos iniciais, a redução da condutância ao K⁺, com conseqüente acúmulo deste cátion nas células β pancreáticas. Este acúmulo de cargas positivas leva à despolarização da membrana, ativação de canais de Ca²⁺ (alta condutância) sensíveis à voltagem e, finalmente, à ativação do sistema secretor¹.

Com o aprimoramento das técnicas de registro e, em especial, com o surgimento do *Patch-Clamp*², foi possível a discriminação dos canais de K⁺ presentes nas células β , os quais são assim denominados: canal de K⁺ bloqueados pelo Ca²⁺ (alta condutância), canal de K⁺ voltagem dependente

(baixa condutância) e o canal de K⁺ modulado pela relação ATP/ADP³.

A atividade dos canais de K⁺ da célula β está intimamente ligada às variações no potencial elétrico da membrana, de tal modo que o canal de K⁺ bloqueado pelo Ca²⁺ (alta condutância) participa da despolarização da célula β , auxiliando na retenção de cargas positivas; por outro lado, o canal de K⁺ voltagem dependente (baixa condutância), quando ativado, participa da repolarização celular^{4,5}. Cabe salientar que ambos os canais de K⁺ são passíveis de bloqueio pela tetraetilamonia (TEA)⁶.

Já foi observado que as células β apresentam uma população de canais de K⁺ diferentes dos demais, por serem modulados pela relação ATP/ADP e serem responsáveis pela despolarização inicial (pré-potencial) que deflagra o processo secretório da

insulina⁷. Esses canais são bloqueados pela elevação na concentração citoplasmática de ATP, desencadeada pelo metabolismo da glicose; portanto, a atividade desses canais está associada ao metabolismo do referido secretagogo, sendo atribuída a este a função de sensor metabólico para a liberação de insulina⁸⁻¹⁰.

No que tange aos fármacos que modificam a funcionalidade dos canais de K^+ modulados pelo ATP, sabe-se que as sulfoniluréias como, por exemplo, a tolbutamida, exercem seu efeito estimulador da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas por bloquear especificamente estes canais, não afetando, todavia, os demais canais de K^+ , demonstrando uma especificidade de ação¹¹⁻¹⁶. Por outro lado, outras sulfoniluréias, como a diazoxida, também atuam nas células β pancreáticas promovendo, no entanto, a abertura dos canais de K^+ modulados pelo ATP e, portanto, atuando como inibidores da secreção de insulina^{17,18}.

Diversos pesquisadores demonstraram que, no axônio gigante da lula, os barbitúricos exercem ação bloqueadora da condutância dos canais de K^+ , promovendo despolarização e sugerindo a gênese dos efeitos iniciais excitatórios, provocados por tais anestésicos no sistema nervoso¹⁹.

Sevcik²⁰ demonstrou que o barbitúrico tiopental apresenta alta afinidade com os canais de K^+ presentes na membrana de axônios gigantes de lula, estando a membrana em repouso ou despolarizada. Tal barbitúrico provoca uma redução na condutância ao canal de K^+ , sendo que as despolarizações observadas são do tipo dose-dependentes.

Estudos realizados na década de 80 avaliaram o efluxo do ⁸⁶Rb (radioisótopo marcador da permeabilidade ao K^+) em ilhotas pancreáticas isoladas de ratos e demonstraram que o tiopental reduziu significativamente o efluxo do ⁸⁶Rb, resultando no aumento da secreção de insulina induzida por 6,0mM de glicose. Ademais, demonstrou-se a reversão de tal efeito, com a retirada do barbitúrico do meio de perfusão. O efeito do tiopental sobre o efluxo do ⁸⁶Rb mostrou ser aditivo em relação ao efeito da glicose, uma vez que, em presença de

16,7mM de glicose, foi menor a redução do efluxo do referido isótopo induzido pelo tiopental²¹.

Tendo em vista os dados apresentados acima, destaca-se o consenso de que o tiopental atua nos ionóforos do K^+ , presentes na membrana das células β , entre outras. O objetivo deste trabalho foi o de discriminar sobre qual dos três tipos de permeabilidades distintas ao K^+ o referido anestésico atua, sabendo-se que: duas dessas permeabilidades são específicas (uma regulável pela relação ATP/ADP e outra pela concentração do Ca^{2+} intracelular), enquanto uma terceira é regulável pelo potencial de membrana.

MÉTODOS

Foram utilizados ratos albinos *Wistar*, de ambos os sexos, de 3 a 6 meses de idade, pesando entre 150 e 300g, procedentes do Biotério da Universidade Metodista de Piracicaba (Unimep). Os animais foram mantidos em ciclo fotoperiódico (claro/escuro) de 12 horas, sendo alimentados com ração balanceada e água *ad libitum*.

Para o isolamento das ilhotas de Langerhans, utilizou-se a técnica da colagenase²¹. Após o isolamento, as ilhotas ficaram expostas à solução de Hanks, contendo ⁸⁶Rb (radioisótopo traçador da permeabilidade ao K^+), durante 60 minutos. Após incubação e lavagem, as ilhotas foram perfundidas com solução de Krebs-bicarbonato durante 80 minutos, sendo que os primeiros 20 minutos constituem o período de adaptação das ilhotas ao sistema perfusor. A coleta das amostras teve início no 20º minuto, em intervalos regulares de dois minutos, e a radioatividade de cada frasco foi avaliada em contador de radiação beta Beckman, utilizando-se para isso o efeito Cerenkov. Os resultados dos experimentos estão expressos em termos da taxa fracional de efluxo do ⁸⁶Rb (%/min).

A variação do efluxo do ⁸⁶Rb foi avaliada segundo o método descrito por Boschero & Malaisse²²: para cada experimento, calculou-se a diferença entre valores registrados após a alteração da condição experimental (40º minuto) e os valores

esperados, calculados pela extrapolação da curva exponencial dos valores obtidos antes do procedimento experimental (32º e 40º minutos).

O radioisótopo ^{86}Rb (traçador da permeabilidade ao K^+) foi adquirido da *New England Rad. Corporation*, enquanto os sais e as demais substâncias químicas, como a diazoxida (ativador do canal de K^+), tolbutamida (bloqueador do canal de K^+), terraetilamônia (TEA, bloqueador de canais de K^+ de alta condutância), EGTA (quelante de cálcio) e o pentobarbital sódico (tiopental), foram adquiridas da Sigma Diagnósticos.

A avaliação estatística dos dados foi feita pela aplicação de teste "t" de *Student*, admitindo-se como significativos os valores de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Foram avaliados, inicialmente, os efeitos da glicose e do tiopental no efluxo do ^{86}Rb , em presença

de tolbutamida. A Figura 1A mostra o efeito da glicose (2,8mM) no efluxo do ^{86}Rb de ilhotas perfundidas na presença de 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de tolbutamida. A média do efluxo, medida nos 10 minutos que precederam a introdução da glicose no meio, foi de $2,26 \pm 0,06\%$ /minuto. A glicose 2,8mM, presente no período entre o 40º e o 60ºmin, reduziu significativamente o efluxo do ^{86}Rb para $1,60 \pm 0,09\%$ /minutos (valor médio para os minutos entre o 50º e o 60º). Este efeito da glicose no efluxo do ^{86}Rb foi reversível pois, com a sua retirada, os valores do efluxo voltaram a níveis semelhantes aos da primeira fase.

A Figura 1B ilustra o efeito do tiopental (2mM) no efluxo do ^{86}Rb em presença de 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de tolbutamida e 2,8mM de glicose. Nota-se que, após a introdução do tiopental no meio, no intervalo do 40º ao 60º minutos, o efluxo foi reduzido de $1,83 \pm 0,07\%$ /minutos (do 30º ao 40º minutos) para $1,19 \pm 0,05\%$ /minutos (do 50º ao 60º minutos), sendo

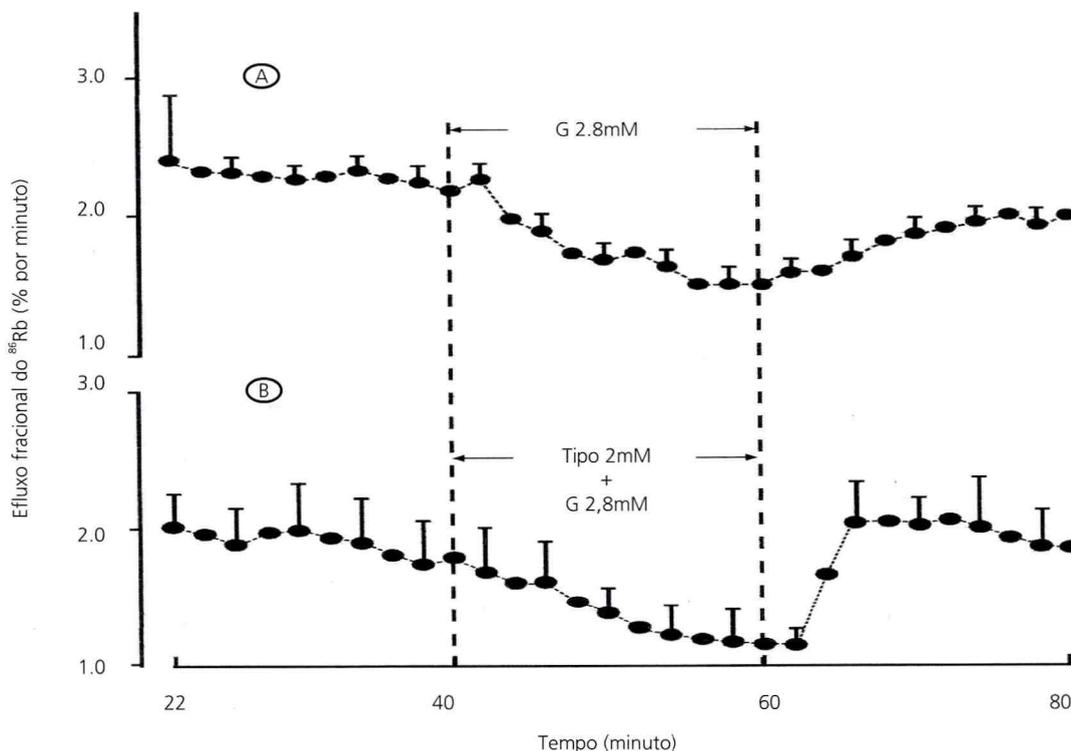


Figura 1. Efeito da glicose (G) 2,8mM (A), e do tiopental (TIO) 2mM (B), sobre o efluxo do ^{86}Rb de ilhotas perfundidas na presença de tolbutamida a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$. A glicose e o tiopental estiveram presentes no intervalo compreendido entre o 40º e o 60º minutos da perfusão. Os pontos indicam as médias ($\pm\text{epm}$), sendo $n=4$ para cada condição experimental.

este efeito rapidamente revertido com a retirada da droga do meio perfusor. A capacidade do tiopental de reduzir o efluxo do ^{86}Rb , mesmo na presença de glicose mais tolbutamida, fica mais evidente ainda com a retirada da droga do meio (no 60º minuto), apresentando uma alta significância a partir do 64º minuto de perfusão. Nesta condição, o efluxo passou de $1,2 \pm 0,05\%$ /minutos para $1,9 \pm 0,05\%$ minutos.

A seguir, avaliou-se o efeito de diferentes concentrações de tolbutamida e tiopental no efluxo do ^{86}Rb , na ausência de glicose. A Figura 2A mostra o efeito do barbiturato tiopental (0,2mM) no efluxo do ^{86}Rb de ilhotas perfundidas, na presença de 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de tolbutamida. Nota-se que, nos 10 minutos que precederam a introdução do anestésico

no meio, a média do efluxo foi de $3,33 \pm 0,05\%$ /minutos. Na presença do barbiturato (do 40º ao 60º minutos), observou-se redução significativa a partir do 52º minutos da perfusão, quando o efluxo atingiu $2,93 \pm 0,09\%$ /minutos (do 50º ao 60º minutos) da perfusão. Com a retirada do tiopental (60º minuto), o efluxo novamente elevou-se.

Quando a concentração do tiopental foi elevada para 2mM (Figura 2B), o efluxo do ^{86}Rb foi reduzido significativamente de $3,40 \pm 0,03\%$ /minutos para $1,94 \pm 0,03\%$ /minutos. Com a elevação da concentração da tolbutamida para 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Figura 2C), o tiopental (2mM) mostrou-se ainda efetivo em reduzir o efluxo do ^{86}Rb , passando de $3,66 \pm 0,01\%$ /minutos para $2,80 \pm 0,03\%$ /minutos.

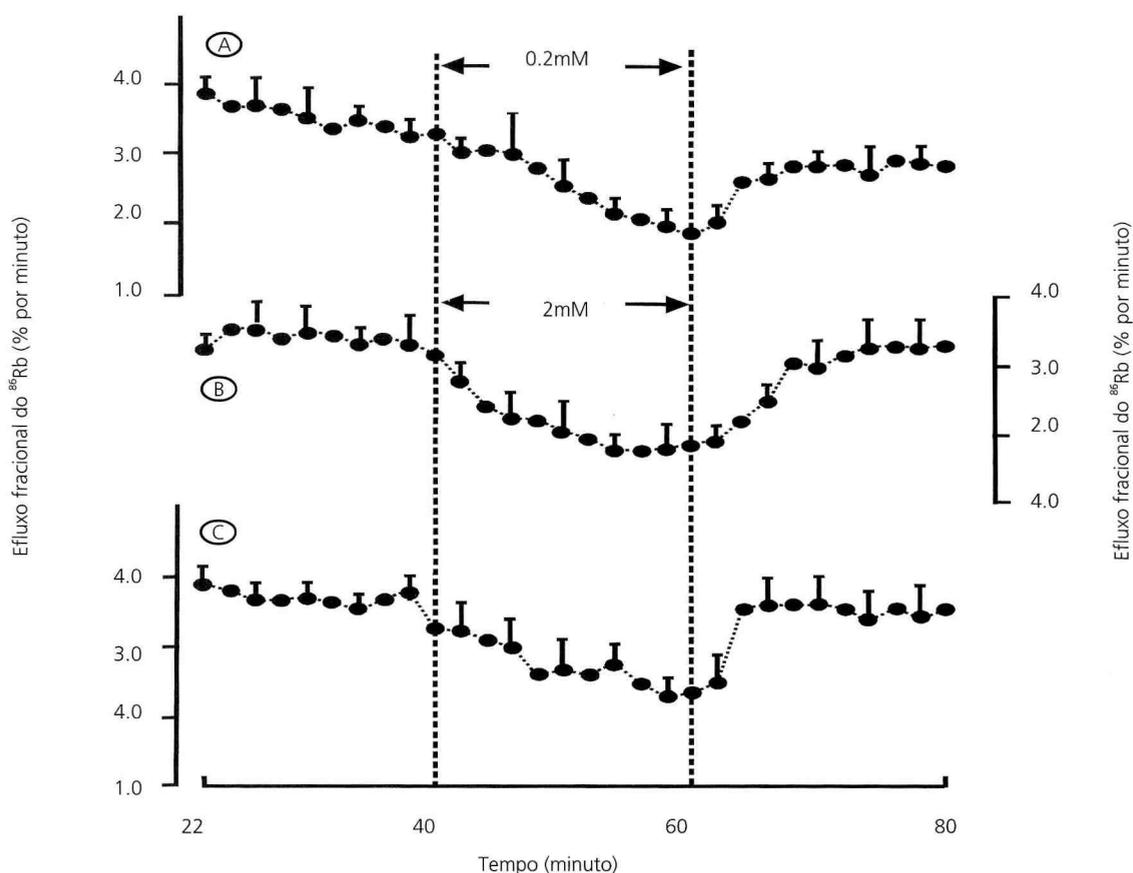


Figura 2. Efeito do tiopental a 0,2mM (A) e 2mM (B e C), sobre o efluxo do ^{86}Rb de ilhotas perfundidas na presença de tolbutamida 20mM (A e B) e 100mM (C) e na ausência de glicose. A tolbutamida esteve presente todo o período de perfusão, acrescentando-se à mesma o barbiturato entre o 40º e o 60º minuto. Os símbolos representam as médias ($\pm\text{epm}$), sendo $n=4$ para cada condição experimental.

Na Figura 3A, apresentam-se os efeitos de diferentes concentrações de diazoxida e tiopental sobre o efluxo do ^{86}Rb , podendo-se ainda observar que a introdução do tiopental (0,2mM) no meio perfusor contendo 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de diazoxida induziu uma drástica redução no efluxo do ^{86}Rb de $3,0\% \pm 0,09\%/ \text{min}$ na primeira fase para $1,7 \pm 0,05\%/ \text{min}$ na fase intermediária. O efeito do anestésico foi significativamente maior, quando sua concentração foi elevada para 2mM. Neste caso, o efluxo do ^{86}Rb caiu de $3,1 \pm 0,02\%/ \text{minutos}$ para $1,1 \pm 0,02\%/ \text{minutos}$. A ação inibidora do tiopental sobre o efluxo do ^{86}Rb foi atenuada, quando a concentração da diazoxida foi elevada para 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Figura 3B). Confirmando os dados obtidos nas figuras anteriores, o efeito do tiopental foi rápido, sendo rapidamente revertido com a retirada do barbitúrico do meio.

O efeito do tiopental no efluxo do ^{86}Rb na presença de TEA está apresentado na Figura 4, onde se observa que a introdução de 2mM de tiopental (no 40º minuto), no meio perfusor contendo 20mM de TEA (substância que bloqueia a PK (Ca) e V_m dependentes), induziu uma redução rápida e altamente significativa no efluxo do ^{86}Rb . Este passou de $3,1 \pm 0,08\%/ \text{minutos}$, na fase inicial da perfusão, para $1,4 \pm 0,1\%/ \text{minutos}$, na presença do anestésico. A reversibilidade do tiopental ficou evidente ao analisar-se a retirada do fármaco do meio (60º minuto): nesta fase, o efluxo voltou a aumentar gradativamente até valores semelhantes aos da primeira fase.

Por fim, foi analisado o efluxo do ^{86}Rb de ilhotas isoladas e perfundidas na presença de TEA,

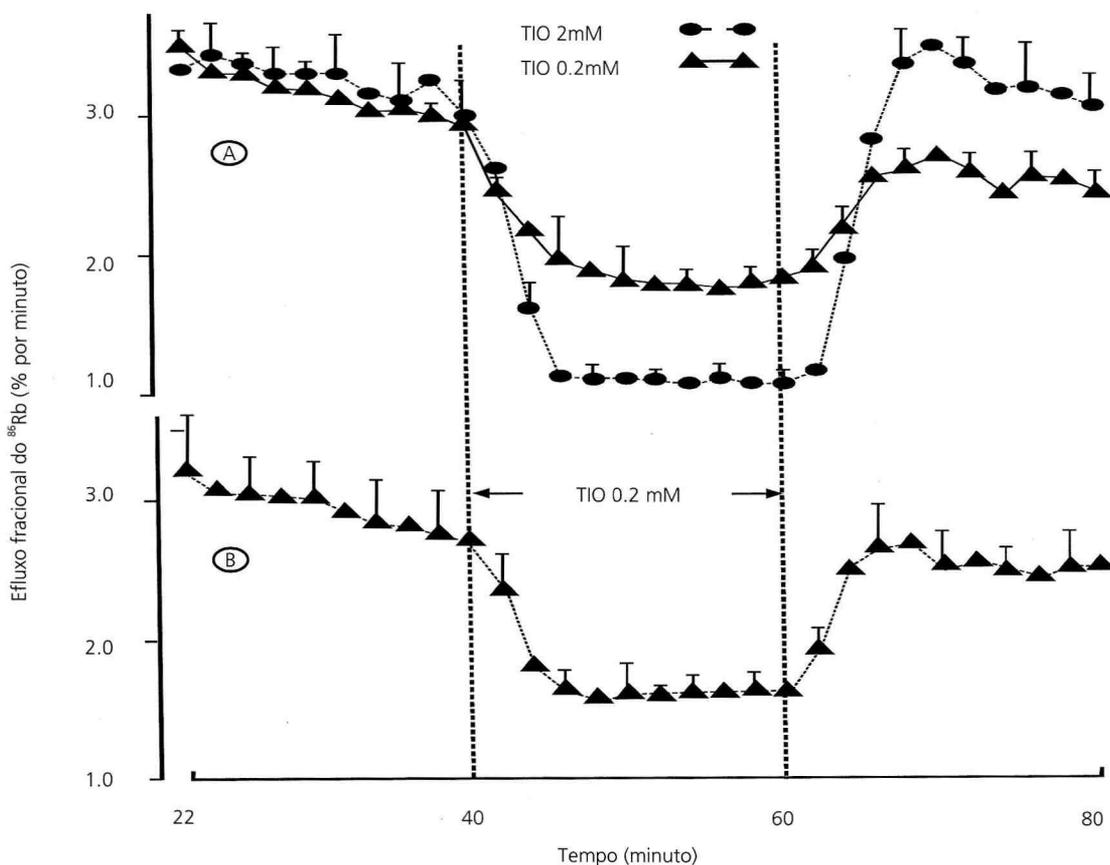


Figura 3. Efeito do tiopental (TIO) a 0,2mM (triângulos) e 2mM (círculos), sobre o efluxo do ^{86}Rb de ilhotas perfundidas na ausência de glicose e na presença de diazoxida 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (A) e 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (B). As linhas tracejadas delimitam o intervalo de tempo em que o tiopental esteve presente na perfusão. Os símbolos representam as médias (\pm epm), sendo $n=4$ para cada condição experimental.

diazoxida e tiopental, dando ênfase ao efeito da retirada do anestésico. A Figura 5A ilustra o efluxo do ^{86}Rb de ilhotas perfundidas na ausência de Ca^{2+} e glicose, e na presença de 20mM de TEA, mais 2mM de tiopental e 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de diazoxida. Durante a primeira fase, o efluxo foi de $1,7 \pm 0,05\%$ /minutos; contudo, com a retirada do tiopental do meio perfusor (40^o a 60^o minutos), notou-se um aumento abrupto e de grande magnitude no efluxo do ^{86}Rb , o qual atingiu a média de $4,9 \pm 0,5\%$ /minutos entre os 50^o e 60^o minutos do período de perfusão. Com a re-introdução do tiopental no meio, o efluxo do ^{86}Rb voltou a valores semelhantes aos da primeira fase.

A Figura 5B ilustra o efluxo do ^{86}Rb de ilhotas perfundidas na ausência extracelular de Ca^{2+} e de glicose, porém, na presença de 20mM de TEA e 2mM de tiopental. O efluxo do ^{86}Rb foi de $0,93 \pm 0,05\%$ /minutos entre o 30^o e 40^o minutos e não foi afetado pela introdução no meio perfusor de 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de diazoxida ($0,85 \pm 0,03\%$ /minutos, entre o 50^o e 60^o minutos). A retirada do diazoxida do meio (no 60^o minuto) não alterou o efluxo do ^{86}Rb .

DISCUSSÃO

As alterações na permeabilidade do K^+ na membrana das células beta, induzidas pela glicose, são fundamentais para o início da cascata de eventos que culmina com a secreção da insulina. O conhecimento detalhado da fisiologia dos canais de K^+ , em especial, daqueles canais modulados pelo ATP, se reveste de fundamental importância, considerando-se seu envolvimento no processo acima referido. Sua relevância é óbvia, ademais, considerando-se a sua efetiva implicação no controle clínico da manutenção de pacientes diabéticos não dependentes de insulina, através de hipoglicemiantes orais, tais como as sulfoniluréias, as quais atuam nesses canais.

Ho & Harris²³, analisando células nervosas, comprovaram que o tiobarbiturato tiopental modifica o potencial de membrana, além de exibir alta afinidade com o canal de K^+ , produzindo neste um efeito bloqueador e, com isso, estimulando o neurônio ao invés de inibi-lo. Da Silva²⁴, estudando o efeito do tiopental sobre a secreção de insulina e a permeabilidade ao K^+ em ilhotas isoladas, constatou

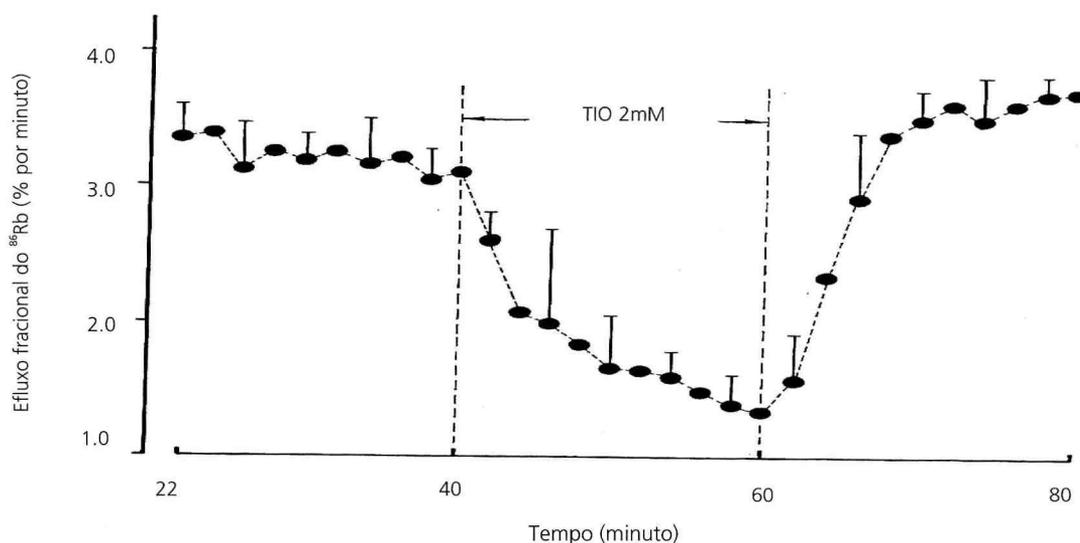


Figura 4. Efeito do tiopental (TIO) 2mM sobre o efluxo do ^{86}Rb de ilhotas perfundidas na presença de Tetraetilamonia (TEA) 20 mM, e na ausência de glicose. O barbitúrico (TIO) esteve presente no intervalo compreendido entre o 40^o e o 60^o minuto da perfusão. Os pontos representam as médias ($\pm\text{epm}$) $n=6$.

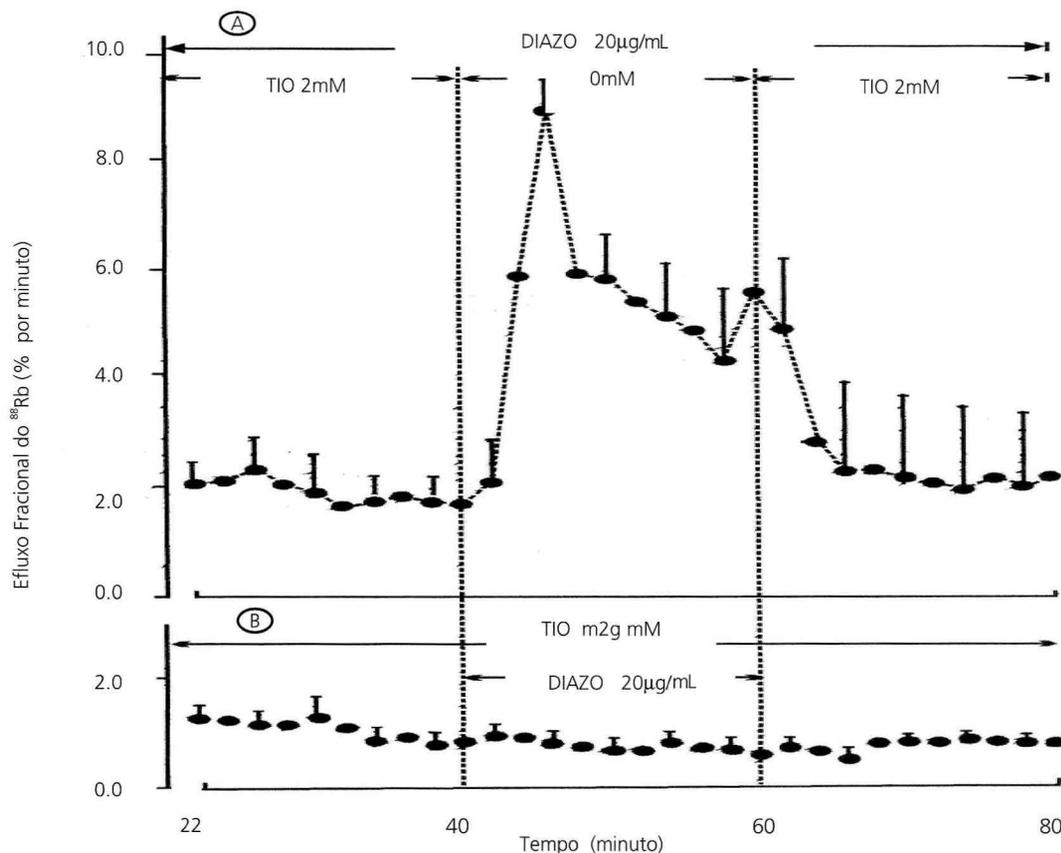


Figura 5. A Figura (A) ilustra o efeito da retirada do tiopental 2mM do meio perfusor, sobre o efluxo do ⁸⁶Rb de ilhotas perfundidas na ausência de glicose e de Ca²⁺ e na presença de 20mM de Tetraetilamonia (TEA), 20µg/mL de diazoxida, 0,5mM de EGTA. O barbiturato (TIO) esteve ausente no intervalo compreendido entre o 40º e o 60º minuto de perfusão, como delimitado pelas linhas verticais pontilhadas. A Figura (B), ilustra o efeito da adição de diazoxida 20µg/ml sobre o efluxo do ⁸⁶Rb de ilhotas perfundidas na ausência de glicose e de Ca²⁺, e na presença de TEA 20mM, tiopental 2mM, EGTA 0,5mM. A diazoxida foi adicionada ao meio perfusor entre o 40º e o 60º minuto da perfusão, como delimitado pelas linhas verticais pontilhadas. Os pontos representam as médias (±epm), n=4.

que o barbitúrico reduz o efluxo de ⁸⁶Rb, potencializando a secreção de insulina; verificou ainda que a redução também ocorreu na presença de menadione, um conhecido aceptor de hidrogênio, que atua reduzindo a formação de NAD(P)H em ilhotas isoladas²⁵. Na primeira parte deste trabalho compara-se a ação do barbiturato tiopental sobre o efluxo de ⁸⁶Rb, de ilhotas isoladas e perfundidas na presença e na ausência de glicose, além de verificar a ação complementar sobre o efeito produzido pela tolbutamida.

A glicose e a tolbutamida partilham de uma ação específica sobre os canais de K⁺ modulados pelo ATP. Note-se, na Figura 1A, que a tolbutamida

20µg/mL manteve reduzido o efluxo de ⁸⁶Rb na ausência de glicose, sendo que a adição de 2,8mM de glicose ao meio provocou redução suplementar no efluxo do radioisótopo, como já havia sido observado por outros autores²⁶. A Figura 1B mostra que a adição de tiopental ao meio contendo glicose e tolbutamida provocou maior redução adicional no efluxo de ⁸⁶Rb. Esse efeito foi rapidamente revertido com a retirada do anestésico do meio, registrada no 60º minuto de perfusão, indicando que o tiopental, enquanto glicosensor, não exerce ação tóxica sobre a fisiologia da células β.

Na mesma linha de raciocínio, analisou-se o efeito do tiopental na ausência de glicose, porém,

na presença de diferentes concentrações de tolbutamida. A ação do tiopental sobre o efluxo de ^{86}Rb sugere ser esta, dose-dependente, como ilustram as Figuras 2A e 2B. Ademais, como mostra a Figura 2C, na concentração de 2mM, o tiopental mostrou eficácia em reduzir o efluxo de ^{86}Rb , mesmo na presença de altas concentrações de tolbutamida (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Dentre as diferentes sulfoniluréias, a diazoxida exibe propriedades hiperglicemiantes, pois atua diretamente nas células beta, inibindo a secreção de insulina estimulada por vários agentes²⁶. Em contraste com os agentes hipoglicemiantes como a tolbutamida, a diazoxida produz ativação do canal de K-ATP modulável, não exercendo efeito sobre os demais canais de K^+ presentes na membrana das células β ^{26,27}.

Assim, tornou-se imperativo também estudar uma possível ação do tiopental sobre o efluxo do ^{86}Rb na presença da diazoxida. As Figuras 3A e 3B mostram que, mesmo na presença de 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de diazoxida, o tiopental reduziu significativamente o efluxo de ^{86}Rb , sendo mais evidente na concentração de 2,0mM. Por sua vez, a Figura 3C mostra que 0,2mM de tiopental também promoveu redução de efluxo de ^{86}Rb na presença de 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de diazoxida. Em princípio, embora não conclusivos, estes resultados afastam a idéia de uma ação competitiva entre as duas drogas.

Indiretamente, os dados indicam que o tiopental exerce sua ação sobre os canais de K^+ modulados pelo ATP. Neste sentido, os estudos eletrofisiológicos apresentados por Gonçalves e Silva²⁸, associados aos registros recentes de *patch-clamp*²⁹, confirmam tal hipótese. A propósito, é muito sugestivo o fato de que, em altas concentrações de glicose (16,7mM), quando os canais de K^+ modulados pelo ATP estão praticamente fechados, o tiopental pode não exercer ação significativa.

Tendo presente o aspecto discutido, a segunda parte deste trabalho analisa as possíveis influências do tiopental sobre os canais de K^+ bloqueados por Ca^{2+} ou voltagem dependente⁹. Quanto a este aspecto, verifica-se na Figura 4 que o

tiopental promoveu redução adicional no efluxo do radioisótopo, sugerindo ação sobre a permeabilidade ao potássio, que não foi afetada pela presença da tetraetilamônia (TEA). Finalmente, a Figura 5 ilustra dois protocolos, os quais são subsídios importantes para a hipótese de que o tiopental atua nos canais de K^+ modulados pelo ATP. A Figura 5B ilustra com clareza o efluxo do ^{86}Rb observado na presença do tiopental, efluxo que não foi alterado com a adição de diazoxida (do 40^o ao 60^o minutos) ao meio contendo tetraetilamônia e EGTA. Por outro lado, a Figura 5A mostra que, concomitante à retirada do anestésico do meio perfusor, houve uma elevação de 185% no efluxo do ^{86}Rb , o qual retornou aos valores da primeira fase, concomitantemente à reintrodução do anestésico tiopental.

Frente aos resultados obtidos em experimentos com sulfoniluréias, constatou-se que o tiopental atua bloqueando preferencialmente, de maneira dose-dependente e reversível, os canais de K^+ modulados pela relação ATP/ADP.

REFERÊNCIAS

1. Boschero AC, Kawazu S, Duncan G, Malaisse WJ. Effet of glucose on K^+ handling by pancreatic islets. *Febs Lett.* 1977; 83:151-4.
2. Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. Improved patch-clamp techniques for high resolution current recordings from cells and cell free membrane patches. *Pflugers Arch.* 1981; 391(2):85-100.
3. Aguilar BL, Clemente JP, Gonzalez G, Unjlwar K, Babenko A, Bryan J. Toward understanding the assembly and structure of K_{ATP} channel. *Physiol Rev.* 1998; 78(1):227-45.
4. Seino S. ATP sensitive potassium channels. *Annu Rev Physiol.* 1999; 61:337-62.
5. Petersen OH, Maruyama Y. Calcium-activated potassium channels and their role in secretion. *Nature (Lond).* 1984; 307(5953):693-6.
6. Ashcroft FM. Adenosine 5'-triphosphate sensitive potassium channels. *Annu Rev Neurosci.* 1988; 11:97-135.
7. Petersen OH, Findlay I. Electrophysiology of the pancreas. *Physiol Rev.* 1987; 67(3):1054-116.
8. Rinzel J, Lee YS. Dissection of a model for neuronal parabolic bursting. *J Math Biol.* 1987; 25(6):653-75.

9. Malaisse WJ. Meglitinide analogs: new insulinotropic agents for the treatment of non-insulin dependent diabetes. *Rev Med Brux.* 2003; 24(3):162-8.
 10. Ashcroft SJH. ATP-dependent K⁺ channels. *J Membrane Biol.* 2000, 176:187-206.
 11. Zünkler BJ, Wos-Maganga M, Panten U. Fluorescence microscopy studies with a fluorescent glibenclamide derivative, a high-affinity blocker of pancreatic-cell ATP-sensitive K⁺ currents. *Biochem Pharmacol.* 2004; 67(8):1437-44.
 12. Nenquin M, Szolowski A, Aguilar-Bryan L, Bryan J, Henquin JC. Both triggering and amplifying pathways contribute to fuel-induced insulin secretion in the absence of sulfonylurea receptor-1 in pancreatic beta-cells. *J Biol Chem.* 2004; 279(31):32316-24.
 13. Hastedt K, Panten U. Inhibition of ATP-sensitive K⁽⁺⁾-channels by a sulfonylurea analogue with a phosphate group. *Biochem Pharmacol.* 2003; 64(4):599-602.
 14. Sturgess NC, Kozłowski HZ, Carrington CA, Hales CN, Ashford MLJ. Effects of sulphonylureas and diazoxide on insulin secretion and nucleotide sensitive channels in an insulin-secreting cell line. *Br J Pharmacol.* 1988; 95(1):83-94.
 15. Ashford ML, Sturgess NC, Cook DL, Hales C. K⁺ channels in an insulin-secreting cell line: effects of ATP and sulphonylureas. In: Atwater I, Rojas E, Sonia B, editors. *Biophysics of the pancreatic β-cell.* New York: Plenum Press; 1986. p.69-76.
 16. Ashcroft FM, Rorsman, P. Electrophysiology of the pancreatic-cell. *Prog Biophys Mol Biol.* 1991; 54(1):87-143.
 17. Zunkler BJ, Lensen S, Manner K, Panten U, Trube G. Concentration dependent effects of tolbutamide, meglitinide, glipizide, glibenclamide, and diazoxide on ATP-regulated K⁺ currents in pancreatic B-cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1988; 337(2):225-30.
 18. Arkhammar P, Nilsson T, Rorsman P, Berggren PO. Inhibition of ATP regulated K channels precedes depolarization induced increase in cytoplasmic free Ca²⁺ concentration in pancreatic β-cells. *J Biol Chem.* 1987; 262(12):5448-54.
 19. Schwartz JR. The mode of action of phenobarbital on the excitable membrane of the node of ranvier. *Eur J Pharmacol.* 1979; 56:51-60.
 20. Sevcik C. Differences between the action of thiopental and pentobarbital in squid giant axon. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980; 214(3):657-63.
 21. Boschero AC, Delattre E, Dos Santos ML. Isolamento de ilhotas de Langerhans de rato. *Resumos do 22º Congresso de SBFis;* 1980; Ribeirão Preto, SP. p.117.
 22. Boschero AC, Malaisse WJ. Stimulus-secretion coupling of glucose induced insulin release. XXIX regulation of ⁸⁶Rb efflux from perfused islets. *Am J Physiol.* 1979; 236(2):E139-46.
 23. Ho IK, Harris RA. Mechanism of action of barbiturates. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 1981; 21:83-111.
 24. Silva CA. Permeability to K⁺ in pancreatic β cell [dissertação]. Campinas: Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas; 1997. 98p.
 25. Malaisse WJ, Boschero AC, Kawazu S, Hutton IC. The stimulus-secretion coupling of glucose-induced-insulin release. Effect of glucose on K⁺ fluxes in isolated islets. *Pflugers Arch.* 1978; 373:237-242.
 26. Henquin JC, Meissner HP. Opposite effects of tolbutamide and diazoxide on ⁸⁶Rb fluxes and membrane potential in pancreatic β cells. *Biochem Pharmacol.* 1982; 31(7):1407-15.
 27. Rossmann P, Trube G. Glucose dependent K⁺ channels in pancreatic beta cells are regulated by intracellular ATP. *Pflugers Arch.* 1985; 405:305-9.
 28. Gonçalves AA, Silva CA. Potassium permeability in pancreatic β-cell. The effect of thiopental. *Brazilian J Med Biol Res.* 1988; 21(2):365-8.
 29. Kozłowski RZ, Hales CN, Noble AL, Ashford MLJ. The ATP-K⁺ channel; a novel site of action for the barbiturates. *Diabetologia.* 1989; 32:506A.
- Recebido para publicação em 23 de abril e aceito em 9 de dezembro de 2004.

ESTRESSE EM PROFESSORES UNIVERSITÁRIOS NA ÁREA DE FONOAUDIOLOGIA

*STRESS AMONG UNIVERSITY TEACHERS OF SPEECH,
LANGUAGE AND HEARING SCIENCES*

Emilse Aparecida Merlin SERVILHA^{1,2}

RESUMO

Objetivos

Investigar a presença de estresse em professores universitários, definir a fase predominante e revelar quais os sintomas mais freqüentes.

Métodos

Aplicou-se o Inventário de Sintomas de *Stress* em 23 docentes universitários do sexo feminino, da área de Fonoaudiologia de uma universidade particular. A análise dos dados incluiu caracterização dos sujeitos quanto à faixa etária, ao sexo, ao estado civil e à formação profissional. Em relação à presença do estresse, à fase e aos sintomas, respeitaram-se os valores padronizados estatisticamente para o instrumento.

Resultados

Os sintomas de estresse foram assinalados em 47,82% das docentes, casadas e na faixa etária de 40 a 49 anos. A fase predominante foi a de resistência e os sintomas mais encontrados foram os físicos, evidenciando que é muito mais o corpo do professor que expressa as suas tensões emocionais do que a sua

¹ Curso de Fonoaudiologia, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n, Jardim Ipaussurama, 13060-904, Campinas, SP, Brasil. E-mail: <emilsem Merlin@uol.com.br>.

² Curso de Fonoaudiologia, Universidade Metodista de Piracicaba. Piracicaba, SP, Brasil.

cognição. Em muitos professores, apesar do predomínio do sintoma físico, o sintoma psicológico não estava totalmente ausente.

Conclusão

Evidenciou-se tanto a necessidade de estudos que desvelem os estressores que atingem o professor universitário, quanto a necessidade da implementação de ações protetoras da sua saúde, propiciando-lhe melhor qualidade de vida.

Termos de indexação: docentes, estresse, fonoaudiologia, sexo feminino.

A B S T R A C T

Objectives

To investigate the incidence of stress among university teachers, and to define the predominant stage in which symptoms were more frequent, specifying their types.

Methods

The Stress Symptoms Inventory was applied to 23 speech therapy teachers from a private university. Data analysis included the subjects' characterization, by age, gender, marital status, and educational background. The method considered statistically standardized values, regarding levels of stress, stages and symptoms.

Results

Stress symptoms were detected in 47.82% of the university teachers, who were married females, ages 40 to 49. The most found stage of stress was the resistance stage, and the most frequent symptoms were physical ones, indicating that the core of the teachers' tensions has been their body, not their cognition. In many of the teachers, despite the dominance of physical symptoms, some psychological aspects were also altered.

Conclusion

It became evident that more studies on stress and its causes, affecting university teachers, are as necessary as the implementation of measures that will protect the health of faculty members, providing them with a better quality of life.

Indexing terms: *university teachers, stress, speech language and hearing sciences.*

INTRODUÇÃO

O trabalho humano pode ser considerado uma atividade que traz realização, satisfação, prazer, inclusive forjando o processo de identidade do sujeito. No entanto, o trabalho pode adquirir um aspecto perverso, tornando-se nocivo à saúde, quando as especificidades de seu processo e organização resultam em desgaste do corpo e da mente¹.

No escopo dessa complexa relação entre o ser humano e sua atividade laboral, o estresse emerge como uma causa freqüente de desgaste, ocasionando agravos à saúde do trabalhador².

Portanto, considerando-se o contexto integral de saúde corporal e mental, o estresse constitui objeto de interesse aos profissionais da saúde.

Estresse foi primeiramente conceituado como "reação inespecífica do organismo perante qualquer exigência"³, a qual leva a alterações fisiológicas no indivíduo, quando este se vê compelido a enfrentar situações desencadeadoras de emoções fortes, tanto positivas quanto negativas.

Em relação à etiologia, apontam-se fontes externas representadas pelos acontecimentos que se sucedem no decorrer da vida do indivíduo e com os quais precisa conviver. São exemplos tanto o trabalho

em excesso ou desagradável, como os problemas familiares que, se forem constantes, irão predispor o indivíduo a sérios problemas de saúde. Por outro lado, há fontes internas de estresse, decorrentes da maneira de pensar, das crenças, dos valores e de como se interpreta o mundo. Tais fontes internas decorrem do modo como as situações são reconhecidas e sentidas; modo, muitas vezes, calcado em crenças irracionais adquiridas no decorrer da vida, as quais criam exigências difíceis de serem cumpridas, gerando a frustração e a depressão, a ansiedade e outros problemas emocionais⁴.

As reações ao estresse variam de acordo com a personalidade, a faixa etária e o sexo do indivíduo. As mulheres parecem sofrer mais de estresse, pois podem ser identificadas como um grupo social com existência permeada, em seu dia-a-dia, por condições opressivas, que perturbam sua saúde física e mental².

Pesquisas buscando relacionar o tipo A de comportamento e estresse revelam que pessoas deste tipo mostram-se altamente competitivas, muito alertas, organizadas, profundamente envolvidas com seu trabalho, mas são impacientes, irritam-se com facilidade, apresentam tendência para a hostilidade e encontram dificuldades para relaxar⁵. Assim, não só o trabalho, mas o modo como o indivíduo pensa, e também sua forma de ser e personalidade, influem em sua relação com o estresse.

No que concerne ao grande número de sintomas do estresse, observa-se que alguns são prontamente identificáveis, como suor nas mãos, alteração dos ritmos cardíaco e respiratório, acidez estomacal, cefaléia e falta de apetite. Já a falta de motivação para o desempenho das atividades cotidianas e, em consequência, a dificuldade de relacionamento interpessoal, além da sensação de estar doente sem a presença de um distúrbio físico, também constituem sintomas de estresse, porém, mais difíceis de serem percebidos.

Se o estresse, quando controlado, pode ser benéfico, colaborando no enfrentamento de situações difíceis, tanto pessoais quanto profissionais, quando fora de controle pode trazer sérias consequências para a saúde.

O processo de estresse é composto por três fases⁴. A primeira delas, denominada Reação de Alarme, é considerada benéfica, pois coloca o sujeito em prontidão para enfrentar os diferentes desafios do trabalho e da vida. Esta fase compreende várias mudanças no organismo diante de um estressor, surgindo sintomas como palidez, suor frio nas mãos e pés, aumento das frequências cardíaca e respiratória, lentidão da digestão, retesamento muscular, entre outros. Em seguida, tem-se a Fase da Resistência, que se manifesta quando o evento estressor é de longa duração: nesta fase, numa tentativa de o sujeito adaptar-se à situação, o organismo busca reequilibrar-se internamente e, para tanto, utiliza a energia necessária para outras funções vitais. Posteriormente, surge a Fase da Exaustão ou Esgotamento, em consequência do grande desgaste de energia do organismo, ao tentar reencontrar seu equilíbrio. Recentemente, observou-se existir uma fase anterior à da Exaustão: a Fase de Quase-Exaustão³, a qual é deflagrada pela persistência dos fatores estressantes, seja por sua frequência ou por sua intensidade, ocasionando a queda da resistência do organismo e o consequente adoecimento. Neste estágio, serão afetados os órgãos fragilizados por fatores genéticos ou adquiridos. Caso o estresse não seja eliminado ou enfrentado com estratégias específicas nesta terceira fase, seguir-se-á então como quarta fase, a Fase da Exaustão ou Esgotamento, já descrita, com o aparecimento de doenças graves.

Para os propósitos deste estudo, tendo sempre em vista as relações entre saúde e trabalho, cabe destacar o papel do estresse neste contexto específico da atividade humana, o trabalho.

Estresse Ocupacional

O estudo das relações entre saúde e trabalho deve contemplar a nocividade dos fatores físicos que podem estar presentes no ambiente, tais como cheiro, luminosidade, barulho, entre outros; assim como o trabalho desmotivante ou excessivo que podem levar à apatia ou fadiga corroborando para o

estresse físico e psicológico. Mais preocupante, ainda, é a constatação de que a necessidade financeira leva o trabalhador a negligenciar a fadiga, problemas nervosos ou distúrbios funcionais em seu corpo, que poderão desencadear as doenças psicossomáticas⁶.

Cada profissão detém especificidades quanto ao ambiente físico, às exigências e à organização do trabalho, as quais terão diferentes impactos sobre a saúde e a vida do trabalhador. As queixas relativas à saúde mental e ao estresse têm permeado as pesquisas nessa esfera da atividade humana^{2,7-10}.

Especificamente em relação à docência, foco deste estudo, as pesquisas com enfoque nas relações saúde e trabalho foram fomentadas a partir da década de 90¹¹⁻¹³, ressaltando a presença de estressores potenciais, tanto ambientais quanto ocupacionais, domésticos e sociais. Os ocupacionais podem ser psicológicos (como o relacionamento difícil com os colegas), ou físicos (como o ruído excessivo na sala de aula), ou ainda, podem ser uma combinação dos dois como, por exemplo, o número excessivo de provas para correção.

Na docência, há um predomínio de trabalhadores do sexo feminino, casadas, que assinalam a presença de sintomas relacionados à saúde mental, com alta frequência de queixas quanto ao cansaço mental, esquecimento, nervosismo e insônia, as quais podem estar relacionadas ao estresse¹.

É importante lembrar, ainda, que o trabalho para as mulheres cumpre, no mínimo, duas funções, ou seja, a possibilidade de projetar-se profissionalmente, e a de colaborar para cobrir as despesas da casa; além da função de manter seu papel de primeira provedora dos filhos. Estas funções e preocupações intensificam os estressores no cotidiano da mulher que exerce qualquer tipo de profissão fora do seu lar⁸.

Na universidade, o professor se depara com a responsabilidade de formar cidadãos que, além de críticos e comprometidos com as questões sociais de seu tempo, estejam também preparados para um mercado de trabalho cada vez mais exigente. Por outro lado, a necessidade de manter-se atualizado, capacitando-se e participando de eventos científicos,

gera sobrecarga de trabalho, pois o docente universitário tem de conciliar o ensino, a pesquisa e a extensão. Nem sempre as relações interpessoais são tranquilas e facilitadoras na universidade, ambiente considerado por muitos como palco de projeção de poucos, onde pode estabelecer-se um clima de insuportável competitividade e egocentrismo, em que tornam-se raros o companheirismo, a troca saudável de idéias e a interlocução.

O trabalho solitário, a falta de diálogo, as condições nem sempre adequadas para o desempenho do trabalho docente, além do excesso de atividades que invadem os períodos que deveriam ser de sono e lazer dos docentes, criam condições propícias ao estresse e ao comprometimento de sua saúde.

Apesar de estarmos falando em professores universitários, nem sempre há um conhecimento efetivo para as questões relacionadas à saúde: prevalece a pouca clareza no que se refere ao estresse, predominando certos mitos, os quais consideram o estresse como problema de fracos, incompetentes, desocupados, ou ainda, como algo que não precisa ser levado a sério¹⁴.

Justifica-se a importância desta pesquisa, não só pelo já exposto, mas especialmente, devido ao fato de haver também uma concepção equivocada sobre as atividades dos docentes universitários, difundindo-se a crença de que suas aulas são dirigidas para poucos alunos, em classes silenciosas, e que tais docentes, portanto, constituem uma elite, quando comparados aos professores de outros graus do ensino.

Esta pesquisa objetivou detectar a presença de estresse em professores universitários, definir a fase de estresse predominante e revelar os sintomas mais freqüentes e seus tipos.

MÉTODOS

Participaram dessa pesquisa 24 professores universitários da área de Fonoaudiologia, de uma

instituição de ensino superior do interior do Estado de São Paulo. Cada professor recebeu um código numérico para salvaguardar sua identidade.

Em contato pessoal com os professores, em seus locais de trabalho, a pesquisadora, inicialmente, elucidou-lhes os objetivos do estudo; após terem aceito a participação, procedeu-se à aplicação individual do Inventário de Sintomas de *Stress* (ISS)¹⁵, para verificar tanto a sua presença quanto ausência nos sujeitos, como a ocorrência de sintomas físicos e psicológicos e, ademais, qual a fase do estresse em que se encontrava cada entrevistado (Anexo).

Procedeu-se à caracterização dos sujeitos quanto à faixa etária, sexo, estado civil e nível de escolaridade; e, em seguida, a análise dos dados, respeitando-se os valores da tabela padronizada estatisticamente para o instrumento, proposta pelas autoras.

RESULTADOS

De um total de 24 professores, foram avaliados 23 (95,83%). Assim, a análise que segue considerou o número de 23 professores como a totalidade (100,00%) dos sujeitos (n=23), sendo este o referencial para cálculo das porcentagens e análises necessárias.

No que respeita ao sexo, 95,65% dos professores eram do sexo feminino e 4,35% do

masculino. Em relação à faixa etária, as idades variaram de 26 a 56 anos, com idade média de 41,08 anos. Já no que se refere ao estado civil, observou-se que 73,91% eram casados, 21,74% solteiros e 4,34% separados/divorciados. Quanto à escolaridade, por tratar-se de professores universitários, a formação mínima obtida foi a graduação, sendo 95,65% bacharéis em Fonoaudiologia e 4,34% formados em Medicina. Em relação à titulação, constatou-se que 4,34% eram doutores, 21,73% doutorandos, 13,04% mestres, 8,69% mestrands, 26,08% especialistas e 26,08% bacharéis.

As respostas dos professores ao Inventário de Sintomas de *Stress* mostraram a presença de estresse em 47,82% deles. Houve predomínio de estresse em mulheres; a faixa etária mais atingida foi a compreendida entre 40 e 49 anos (54,54 %) e casadas (47,82%).

Todos os professores nos quais se detectou a presença de sintomas de estresse encontravam-se na Fase de Resistência, sendo que 63,63% apresentavam sintomas físicos, 27,27% sintomas físicos e psicológicos, igualmente, e 9,09% apenas sintomas psicológicos. Prevaleram, desse modo, os sintomas físicos.

No que concerne aos sintomas mais freqüentes, as Tabelas 1, 2 e 3 mostram os principais sintomas físicos e psicológicos em cada uma das Fases do Estresse, citados pelos 11 docentes que se encontravam em Fase de Resistência.

Tabela 1. Distribuição dos sintomas mais assinalados referentes à fase de alerta.

Fase de alerta	Frequência	
	n	%
Sintomas físicos		
Tensão muscular	7	63,63
Nó no estômago/Aperto na mandíbula/Ranger de dentes/Mudança no apetite	4	36,36
Mãos e pés frios/Aumento da sudorese	3	27,27
Sintomas psicológicos		
Vontade súbita de iniciar novos projetos	6	54,54
Entusiasmo súbito	3	27,27
Aumento súbito da motivação	2	18,18

Tabela 2. Distribuição dos sintomas mais assinalados referentes à fase de resistência.

Fase de resistência	Frequência	
	n	%
Sintomas físicos		
Sensação de desgaste físico constante e cansaço constante	9	81,81
Problemas com a memória	8	72,72
Mudança no apetite	7	63,63
Tontura ou sensação de estar flutuando	6	54,54
Sintomas psicológicos		
Pensar constantemente em um só assunto	7	63,63
Dúvidas quanto a si próprio	6	54,54
Sensibilidade emotiva excessiva e irritação excessiva	5	45,45

Tabela 3. Distribuição dos sintomas mais assinalados referentes à fase de exaustão.

Fase de exaustão	Frequência	
	n	%
Sintomas físicos		
Insônia	7	63,63
Tontura freqüente	6	54,54
Excesso de gases	5	45,45
Sintomas psicológicos		
Cansaço constante e excessivo	9	81,81
Vontade de fugir de tudo	8	72,72
Perda do senso de humor	7	63,63

DISCUSSÃO

Os dados obtidos no estudo revelam a presença de estresse mais freqüente em sujeitos na faixa etária de 40-49 anos, do sexo feminino e casadas. As pesquisas envolvendo trabalho e saúde destacam as mulheres como imersas em uma situação peculiar concernente ao trabalho pois, usualmente, elas cumprem dupla jornada, ou seja, as exigências do trabalho doméstico, ademais do trabalho remunerado, acúmulo que gera desgaste e estresse^{8,9,16}. Além disso, em um sistema que privilegia o capital, somente é prestigiado o trabalho que gera valor ou mercadorias, tendo-se como improdutivo e carente de valor o trabalho de âmbito doméstico. Em acréscimo, no trabalho remunerado, cada processo de trabalho tem suas exigências específicas que, usualmente, se superpõem às tarefas reservadas para as mulheres, devido a tais exigências requisitarem dos trabalhadores características consideradas femininas, tais como ter abnegação, paciência, responsabilidade, além de ser incansável².

O número de mulheres é predominante na atividade de ensino, em especial na educação infantil e fundamental, com certo decréscimo nos ensinos médio e universitário. Nos estudos sobre condições de saúde e trabalho docente no ensino superior, a proporção de mulheres variou de 34,5% a 61,5%^{1,17}.

Esta predominância tem raízes históricas, marcada pela expansão do setor educacional no Brasil, a partir da metade do século XX, que requereu a inserção de muitos trabalhadores para a atividade de ensino. Por envolver o cuidado com os outros e por considerar-se a atividade pedagógica como continuidade das atividades da esfera doméstica, o ensino foi considerado atividade própria de mulheres, as quais foram requisitadas para ocupar o cargo de educadoras¹.

Em outros estudos, são numerosas as queixas dos professores sobre a saúde e, normalmente, referem-se a dores no corpo, em especial nas pernas, por ficarem muito em pé; ao cansaço mental, devido às longas jornadas de trabalho, e ainda, aos problemas decorrentes do uso intensivo da voz^{12,18,19}.

No que tange aos professores, sujeitos da presente pesquisa, suas queixas incluem a tensão muscular, a sensação de desgaste físico e o cansaço constantes, a insônia e a mudança no apetite; ou seja, sintomas de origem física, demonstrando que o alvo das tensões dos professores tem sido mais seu corpo que sua cognição. Quanto aos sintomas psicológicos, o mais assinalado foi o cansaço constante e excessivo, seguido pela vontade de fugir de tudo, pelo fato de se pensar constantemente em um único assunto e pela perda do senso de humor. A presença de sofrimento é evidenciada pela vontade de fugir de tudo; entretanto, esta vontade nem sempre se expressa em atitude passível de tornar-se realidade, dada a responsabilidade do professor em relação aos compromissos assumidos.

As preocupações geradas pelo excesso de trabalho decorrente do final de semestre, mais os inúmeros trabalhos e provas a serem corrigidos e entregues em prazo específico, podem levar o professor a dispensar um grande número de horas ao trabalho. É comum o docente cansar-se em excesso, não se permitindo, inclusive, momentos de lazer para se refazer da fadiga.

O fato de os professores que relataram estresse encontrarem-se na Fase de Resistência é um dado preocupante: nesta fase, sabe-se que o estresse é de longa duração e que o organismo, entretanto, está utilizando sua energia para tentar obter a homeostase, com prejuízo de algumas funções, resultando em sofrimento para o indivíduo.

Os professores, ao se depararem com a perspectiva de submeter-se à aplicação do ISS, logo se auto-diagnosticaram como estressados. Na avaliação das respostas, verificou-se que os sintomas indicados na auto-avaliação coincidiam com os sintomas presentes na fase de resistência. Muitos professores apontaram a cefaléia como um dos seus sintomas, apesar de esta não integrar a lista dos sintomas constantes no instrumento utilizado.

Coincidentemente com o final do ano letivo, a aparência dos professores exterioriza fadiga, por meio de contrações faciais que endurecem a fisionomia. Além disso, há falta de tempo e a falta de humor é usual.

Os dados encontrados convergem para o que se define como *burnout* do professor, sofrer de exaustão, ou seja, uma síndrome em que ocorre a perda da relação de sentido desse profissional e seu trabalho, surgindo um sentimento de apatia e desânimo e, como consequência, a dificuldade de vislumbrar estratégias que retomem a motivação, o prazer e a saúde¹². Nessa situação, não só a saúde do professor fica comprometida, mas também a relação que o mesmo estabelece com seus alunos, na construção e socialização do conhecimento.

Como professora universitária, a própria autora pôde também observar as questões acima delineadas, nas atividades do cotidiano da sua vida acadêmica.

CONCLUSÃO

A pesquisa ora exposta insere-se no âmbito das relações entre saúde e trabalho, tendo privilegiado focalizar, por meio de um instrumento específico, o estresse presente em professores universitários. Este estudo almejou contribuir para elucidar as questões do processo saúde-doença que afetam essa categoria específica de trabalhadores.

A partir do referencial teórico-metodológico utilizado, este estudo evidenciou a presença significativa de sintomas de estresse em 47,82% dos docentes universitários pesquisados: mulheres casadas, na faixa etária de 40 a 49 anos, confirmando estudos realizados anteriormente^{1,11,13,17}.

A freqüência do estresse foi bastante alta, com queixas de sintomas físicos e psicológicos, sendo os primeiros mais evidentes, desvelando o sofrimento do professor universitário, apesar de o mesmo ser referido na literatura como um professor de elite.

Dos dados resultantes desta pesquisa, deriva-se um alerta em relação à saúde do docente: este, se não for orientado e não tiver cuidado, pode ter sua saúde seriamente ameaçada, com graves repercussões em seu desempenho profissional e na qualidade de sua vida.

Fica patente a necessidade de urgência em se desenvolverem trabalhos de conscientização sobre

o estresse e seu controle, junto aos docentes universitários. Isto, tendo em vista a valorização do docente, tanto como profissional da educação, cujo trabalho é essencial para um país que pretende ser democrático e desenvolvido, quanto como ser humano e cidadão, cujos direitos à vida, à saúde e ao bem-estar devem ser respeitados.

Como desdobramento deste estudo, seria interessante aplicar-se o instrumento nele utilizado, em um maior número de professores universitários, considerando-se então, diferentes áreas do conhecimento e sujeitos do sexo masculino. Ademais, uma pesquisa longitudinal, com verificação do nível de estresse em várias épocas do ano letivo, poderia ser útil para destacar momentos mais específicos, nos quais a saúde do professor estaria mais fragilizada.

Estabelecer os fatores estressores do professor universitário, inclusive para posterior estabelecimento de comparação com professores dos ensinos fundamental e médio, por certo mostraria similitudes e diferenças envolvendo as condições de trabalho e o processo saúde-doença desses professores.

Todas estas propostas vêm ao encontro de compreender de forma mais ampla como vive e trabalha o professor, como profissional de ensino, a fim de planejar ações de saúde que visem concientizá-lo da necessidade de cuidar de sua saúde e de gerenciá-la, interferindo nos fatores que a perpassam e determinam.

Cabe ressaltar que, ao término deste estudo, os professores participantes receberam orientação e um manual para controle do estresse.

REFERÊNCIAS

1. Delcor NS, Araújo TM, Reis EJFB, Porto LA, Carvalho FM, Silva MO, et al. Condições de trabalho e saúde dos professores da rede particular de ensino de Vitória da Conquista, Bahia, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2004; 20(1):187-96.
2. Garduño MA, Marquez MS. El estrés en el perfil de desgaste de las trabajadoras. *Cad Saúde Pública*. 1995; 11(1):65-71.
3. Meleiro AMAS. O *stress* do professor. In: Lipp M, organizador O *stress* do professor. Campinas: Papirus; 2002; 11-27.
4. Lipp MN, Romano ASPF, Covolan MA, Nery MJGS. Como enfrentar o *stress*. 3.ed. São Paulo: Ícone; 1990.
5. Rosenman RH. Type a behavior pattern and its implications for health and Life. In: Anais do Simpósio sobre *Estresse* e suas Implicações. Campinas: PUC-Campinas; 1996.
6. Coelho MABC. Da relação entre *stress* e distúrbios da voz [dissertação]. São Paulo: Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo; 1994.
7. Lipp MN, Rocha JC. *Stress*, hipertensão arterial e qualidade de vida. Campinas: Papirus; 1995.
8. Rocha LE, Debert-Ribeiro M. Trabalho, saúde e gênero: estudo comparativo sobre analistas de sistemas. *Rev Saúde Pública*. 2001; 35(6):539-47.
9. Barros MVG, Nahas MV. Comportamento de risco, auto-avaliação do nível de saúde e percepção de estresse entre trabalhadores da indústria. *Rev Saúde Pública*. 2001; 35(6):554-63.
10. Spindola T, Santos RS. Mulher e trabalho: a história de vida de mães trabalhadoras de enfermagem. *Rev Latinoam Enf*. 2003; 11(5):593-600.
11. Reinhold HH. O *stress* do professor primário. In: Anais do Simpósio sobre *Stress* e suas Implicações, Campinas: PUC-Campinas; 1996. p.54-61.
12. Codo W, Vasquez-Menezes I. O que é *burnout*? In: Codo W, coordenador. Educação: carinho e trabalho. Petrópolis: Vozes; 1999. p.237-54.
13. Lipp M, organizador. O *stress* do professor. Campinas: Papirus; 2002.
14. Lipp MN. Mitos & verdades sobre o *stress*. São Paulo: Contexto; 1996.
15. Lipp MN, Guevara AJH. Validação empírica do inventário de sintomas de *stress* (ISS). *Est Psicol*. 1994; 11(3):43-9.
16. Sparrenberger F, Santos I, Lima RC. Epidemiologia do *distress* psicológico: estudo transversal de base populacional. *Rev Saúde Pública*. 2003; 37(4): 434-9.
17. Codo W, coordenador. Educação: carinho e trabalho. 2.ed. Petrópolis: Vozes, 1999.
18. Servilha EAM. Caracterização do perfil vocal em professor do terceiro grau. In: Lacerda CBF, Panhoca I. Tempo de Fonoaudiologia II. Taubaté: Cabral; 1998. p.95-117.
19. Souza TMT, Ferreira LP. Caracterização vocal dos professores do município de São Paulo - DREM 5. In: Ferreira LP, Costa HO. Voz ativa: falando sobre o profissional da voz. São Paulo: Roca; 2000. p.145-61.

Recebido para publicação em 15 de setembro de 2004 e aceito em 6 de janeiro de 2005.

ANEXO

**PROJETO DE PESQUISA: STRESS EM PROFESSORES UNIVERSITÁRIOS NA ÁREA DE FONOAUDIOLOGIA
INVENTÁRIO DE SINTOMAS DE STRESS (ISS) DE LIPP & GUEVARA¹⁵**

Código _____ Idade _____ (anos) Sexo _____ Estado Civil _____

PARTE 1

A) Marque com F1 os sintomas que tem experimentado nas últimas 24 horas

- 1. Mãos e pés frios
- 2. Boca seca
- 3. Nó no estômago
- 4. Aumento da sudorese
- 5. Tensão muscular
- 6. Aperto da mandíbula/ranger de dentes
- 7. Diarréia passageira
- 8. Insônia
- 9. Taquicardia
- 10. Hiperventilação
- 11. Hipertensão arterial súbita e passageira
- 12. Mudança no apetite

Some 1 ponto para cada F1 que assinalou: F1 =

B) Marque com P1 os sintomas que tem experimentado nas últimas 24 horas

- 13. Aumento súbito de motivação
- 14. Entusiasmo súbito
- 15. Vontade súbita de iniciar novos projetos

Some 1 ponto para cada P1 que assinalou: P1 =

PARTE 2

A) Marque com F2 os sintomas que tem experimentado na última semana:

- 1. Problemas com a memória
- 2. Mal-estar generalizado, sem causa específica
- 3. Formigamento nas extremidades
- 4. Sensação de desgaste físico constante
- 5. Mudança no apetite
- 6. Aparecimento de problemas dermatológicos
- 7. Hipertensão arterial
- 8. Cansaço constante
- 9. Gastrite, úlcera ou indisposição estomacal muito prolongada
- 10. Tontura ou sensação de estar flutuando

Some 1 ponto para cada F2 que assinalou: F2 =

B) Marque com P2 os sintomas que tem Experimentado na última semana

- 11. Sensibilidade emotiva excessiva
- 12. Dúvida quanto a si próprio
- 13. Pensar constantemente em um só assunto
- 14. Irritação excessiva
- 15. Diminuição da libido

PARTE 3

A) Marque com F3 os sintomas que tem experimentado no último mês

- 1. Diarréia freqüente
- 2. Dificuldades sexuais

- () 3. Insônia
- () 4. Náusea
- () 5. Tiques
- () 6. Hipertensão arterial continuada
- () 7. Problemas dermatológicos prolongados
- () 8. Mudança extrema de apetite
- () 9. Excesso de gases
- () 10. Tontura freqüente
- () 11. Úlcera, colite ou outro problema digestivo sério
- () 12. Infarto

Some 1 ponto para cada F3 que assinalou: F3 =

B) Marque com P3 os sintomas que tem experimentado no último mês

- () 13. Impossibilidade de trabalhar
- () 14. Pesadelos freqüentes
- () 15. Sensação de incompetência em todas as áreas
- () 16. Vontade de fugir de tudo
- () 17. Apatia, depressão ou raiva prolongada
- () 18. Cansaço constante excessivo
- () 19. Pensar e falar constantemente em um só assunto
- () 20. Irritabilidade freqüente sem causa aparente
- () 21. Angústia, ansiedade, medo, diariamente
- () 22. Hipersensibilidade emotiva
- () 23. Perda de senso de humor

Some 1 ponto para cada P3 que assinalou: P3 =

AVALIAÇÃO

Total Horizontal	A) F1 ()	P1 ()
	B) F2 ()	P2 ()
	C) F3 ()	P3 ()

Total Vertical	F3 ()	P3 ()
-----------------------	---------------	---------------

Linha A. Sintomas F (Físicos) e P (Psicológicos) da Fase de Alerta

Linha B. Sintomas F (Físicos) e P (Psicológicos) da fase de Resistência

Linha C. Sintomas F (Físicos) e P (Psicológicos) da fase de Exaustão

CONFERÊNCIA NACIONAL DOS BISPOS DO BRASIL,
AIDS E CAMPANHAS INSTITUCIONAIS¹

*NATIONAL CONFERENCE OF THE BISHOPS OF BRAZIL,
AIDS AND INSTITUTIONAL CAMPAIGNS*

José TRASFERETTI²

Maria Érica de Oliveira LIMA³

RESUMO

Objetivo

As campanhas educativas e preventivas contra a AIDS, através da mídia, patrocinadas pelo Ministério da Saúde no período do carnaval, sempre foram cercadas de polêmicas, principalmente por parte da Igreja Católica. Neste artigo publica-se parte da pesquisa “O pensamento da Conferência Nacional dos Bispos do Brasil frente às campanhas de prevenção a AIDS” e aponta uma reflexão histórica sobre as referidas campanhas e discussões entre o Ministério e a Igreja Católica, sob os parâmetros advindos das disciplinas de Comunicação e Teologia Moral.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica e documental completa nas áreas de Teologia Moral, Ciências Sociais Aplicadas e Comunicação, através de procedimentos qualitativos, com técnicas de pesquisa bibliográfica e documental, ademais de entrevistas semi-estruturadas.

¹ Artigo extraído da pesquisa “O pensamento da CNBB frente às campanhas de prevenção à AIDS”. Apoio da Unesco e Ministério da Saúde, Coordenação Nacional DST/AIDS e Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Texto apresentado no Grupo de Trabalho *Comunicación y Salud*, da *Asociación Latinoamericana de los Investigadores de La Comunicación -ALAIIC*, Universidad Nacional de La Plata, em outubro de 2004. Argentina.

² Programa de Mestrado em Filosofia, Centro de Ciências Humanas. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Rod. Dom Pedro I, km 136, Parque das Universidades, 13086-900, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: J. TRASFERETTI.

³ Doutoranda em Comunicação Social, Universidade Metodista de São Paulo e Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal. Bolsista da Alban Office (Programa de Bolsas de alto nível da União Européia para América Latina – bolsa no I04D00004BR).

Resultados

Introduz uma discussão reflexiva sobre o desempenho do Ministério da Saúde e da Conferência Nacional dos Bispos do Brasil quanto à questão das campanhas educativas e preventivas contra a AIDS, apresentadas anualmente à população brasileira. Através de uma análise histórica, demonstra as estratégias usadas e as polêmicas suscitadas pelas campanhas, enfatizando sobretudo a possibilidade do diálogo entre as instituições. A pesquisa completa será publicada, posteriormente, em livro.

Conclusão

Apresenta sugestões a ambas as instituições, o Ministério da Saúde e a Conferência Nacional dos Bispos do Brasil, estendendo-as também às agências de publicidade que, geralmente, são responsáveis pela organização, composição e promoção das campanhas nacionais de educação e prevenção contra a AIDS. Tais sugestões são reconhecidas como desafios para as políticas públicas, tanto no campo da moral como na prática.

Termos de indexação: comunicação, Conferência Nacional dos Bispos do Brasil, Ministério da Saúde, síndrome de imunodeficiência adquirida, teologia moral.

ABSTRACT

Objective

The educational and preventive campaigns against AIDS, sponsored annually by the Health Department, during the festivities of carnival -or Mardi-Gras- in Brazil, are, always surrounded by polemics, engaged mainly by the Catholic Church. This article is part of a research project entitled "The thought of National Conference of the Bishops of Brazil about the AIDS-prevention campaigns". It points toward a reflection on the historical nature of the campaigns and discussions that took place between the Health Department and the Catholic Church in Brazil, under the parameters of disciplines such as Communication and Moral Theology.

Methods

Besides applying semi-structured interviews in the areas of Moral Theology, Applied Social Sciences and Communication, a comprehensive bibliographical and documental research was completed, following qualitative procedures in the use of bibliographical and documental research techniques.

Results

The researched material revealed a reflexive discussion between the Health Department and the National Conference of the Bishops of Brazil on issues related to the educational and preventive campaigns against AIDS, directed to the Brazilian population. The historical analysis examines the strategies used, and the polemics raised around certain issues, but, above all, it asserts that the dialogue between the institutions is possible. The complete research will be published as a book in the near future.

Conclusion

This article presents suggestions, not only to both institutions; the Health Dept. and the National Conference of the Bishops of Brazil, but also, to the advertising agencies, which are, generally, responsible for the organization, composition, and promotion of the national campaigns against AIDS. Such suggestions constitute challenges to public policies, in moral and in practical terms.

Indexing terms: communication, National Conference of the Bishops of Brazil, Health Department, acquired immunodeficiency syndrome, moral theology.

INTRODUÇÃO

O carnaval é tradição no Brasil; também as campanhas educativas e preventivas contra a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), desencadeadas no período do carnaval e patrocinadas pelo Ministério da Saúde (MS), já possuem sua história. Desde os anos 80 que o MS procura informar as massas populacionais sobre o perigo da AIDS e como preveni-la, através de campanhas em formato de peças televisivas, folhetos, cartazes, *outdoors*, ou apresentações nas rádios.

Depois que o vírus HIV ficou conhecido pela população, por conta de várias matérias na imprensa, o MS vem cumprir o papel do poder público na orientação e informação à população, através de campanhas e incentivos a projetos de pesquisa.

Contudo, a situação epidemiológica foi agravada na metade da década de 80. De acordo com Paz, em parte, deveu-se isto à desinformação da população em geral e à ausência de um programa organizado de educação e prevenção, dada:

(...) a demora da resposta do governo em iniciativas mais claras e incisivas no campo da saúde. Por outro lado, os registros dos casos começaram a se tornar mais rigorosos, dando maior visibilidade a uma epidemia até então silenciosa, que se espalhava pelas transfusões de sangue e relações sexuais e entre os usuários de drogas. Naturalmente, a população exigiu esclarecimentos sobre a sua fragilidade diante da AIDS. Época da proliferação de mitos sobre a epidemia e a eminente possibilidade de um pânico brasileiro nos moldes americanos¹ (p.29).

A partir da década de 80, o MS utilizou os meios de comunicação na sua abordagem de prevenção à AIDS e experimentou dois importantes momentos: o primeiro, de silêncio, seguido de pronunciamento. Hoje, são 17 anos de campanhas em seu currículo e seu programa contra a AIDS é reconhecido no mundo todo.

No que concerne às estratégias de campanha, as matérias são bastante diversificadas e pontuadas

de questões polêmicas; entretanto, as campanhas do MS vêm cumprindo, ao longo dos carnavais, seu objetivo enquanto estratégia e “conjunto de ações” que visam informar a sociedade sobre os perigos da AIDS e os modos de prevenção contra a síndrome.

As polêmicas

Para compreendermos tecnicamente o objetivo do MS, através das campanhas no período do carnaval, devemos entender o termo campanha. Este pode designar um conjunto de peças e estratégias publicitárias, cujo objetivo é levar a mensagem comercial ou institucional de um determinado cliente aos meios de comunicação de massa, dirigindo-a à população. Ademais, pode designar um conjunto de ações, ou de idéias, cujo objetivo comum seja a informação e/ou o incitamento à população a uma forma de ação ou atitude. No caso da campanha contra a AIDS, os primeiros anúncios já buscaram atingir o objetivo “publicitário” fundamental: informar a sociedade sobre a existência de algo novo, neste caso um problema, e conscientizá-la sobre os riscos de infecção pelo HIV.

Neste ponto, devemos reconhecer os esforços do MS em relação às campanhas publicitárias:

A luta contra a AIDS é tão difícil, complexa, desafiadora que exigiu do Ministério da Saúde a realização de um grande plano de ação, nunca realizado. A compreensão dessa necessidade resultou na Coordenação Nacional de DST e AIDS. Através de inúmeras atividades, como financiamento de projetos, eventos, publicações e campanhas publicitárias, a Coordenação é a instância que viabiliza a contemplação das especificidades regionais da epidemia de AIDS no Brasil, sem perder a unidade administrativa necessária para que sejam somados os esforços de ONGs, associações de bairro, iniciativas privadas, escolas, postos de saúde, Forças Armadas, entidades internacionais, como a ONU e o Banco Mundial, e todas as instituições que, ao longo de duas décadas, se tornaram parceiras do governo¹ (p.36).

As polêmicas levantadas sobre as campanhas do MS já fazem parte de um complemento de *marketing* e, se não houver polêmica, algo fica diferente. Tivemos a campanha em que a genitália masculina foi chamada de "Bráulio", irritando muita gente. Entretanto, para o Ministério da Saúde não há nenhuma conotação pejorativa. O nome Bráulio pode ser compreendido de forma bem humorada, é de fácil assimilação e possui uma conotação de masculinidade.

Tivemos depois, em 2001, a modelo negra que causou furor em comunidades raciais no país; a CNBB conferiu, na época, à sociedade, suas opiniões contrárias ao estilo de campanha adotado naquele ano, principalmente, por conta do uso de símbolos morais: (bem) anjo e (mal) diabo.

Ao longo das campanhas, o MS sempre foi alvo de críticas. Entretanto, o Ministério da Saúde estava preocupado em realizar uma campanha educativa para dissociar a doença do medo, do preconceito e orientar a população sobre como se prevenir, sobretudo, nesta época do ano. De todo modo a polêmica faz parte da estratégia do Ministério, pois as pessoas podem debater o assunto e; através desta discussão, podem adquirir conhecimentos.

Por outro lado, a mídia deflagrou a discussão entre a Conferência Nacional dos Bispos do Brasil (CNBB) e o MS. De acordo com a revista *Veja*, numa sutil crítica que se estende à CNBB, confirma-se que a Igreja Católica levou a campanha de 2001 muito a sério:

A Igreja Católica levou a campanha a sério demais e a recebeu mal. Entenderam os bispos católicos que a propaganda estaria tratando em tom de deboche dois valores sagrados do cristianismo. Um deles é a distinção clara entre o bem e o mal, que habitam mundos opostos. Quem poderia imaginar o Satanás preocupando-se em proteger alguém?² (p.98).

A CNBB questionou alguns pontos no campo da moral e da ética. Também argumentou que o MS defendeu (e estimulou) o uso do preservativo, o

que é terminantemente contrário ao pensamento da Igreja:

O Ministério da Saúde defendeu o uso da camisinha, mas nós somos contra porque achamos que usar preservativo se opõe aos ensinamentos morais² (p.98).

Nesta discussão entre CNBB e MS, em que se questionam valores morais, conteúdos e estratégias das mensagens - o quê e como informar ou não informar, maneiras de se divulgar conhecimentos sobre a AIDS etc., muitas vezes, o comentário da mídia contribui para o equilíbrio das críticas entre o pensamento clerical e o leigo:

(...) É diferente no caso da campanha anti-AIDS. Ao opinar sobre a propaganda feita pelo governo e sugerir que as pessoas não devem usar camisinha, a Igreja começa a pisar em território minado. A AIDS é uma doença letal, vitima milhões de pessoas em todo mundo e o tratamento dos doentes consome cifras bilionárias. A camisinha é a proteção mais eficaz que se conhece contra a doença² (p.99).

Segundo deixam claro as declarações da mídia e do MS, os pronunciamentos da CNBB não ajudam a sociedade a discernir como deve agir e como se prevenir contra a AIDS. Em matéria na *Veja*, a Igreja Católica declara abertamente qual a sua opinião sobre os conceitos embutidos por trás das campanhas do MS, afirmando-se contrária ao uso do preservativo. No entanto, a revista, declarando que nem sempre as opiniões, quer seja a clerical, quer seja a laica, correspondem às necessidades da realidade, salienta qual o papel de cada uma destas instituições.

(...) o papel do Ministério da Saúde é alertar a população sobre a camisinha como prevenção contra a doença. E o da Igreja, em vez de criticar campanhas positivas como essa, é pregar sua visão de mundo, não para o governo brasileiro, mas sim para seu rebanho² (p.99).

O que geralmente se observa é a falta de um diálogo entre o poder público, representado neste caso pelo MS, e as instituições sociais, sejam estas

religiosas ou Organização Não-Governamental (ONG). Por conta disso, as polêmicas sobre as campanhas do MS acabaram sendo um caminho de diálogo entre tais instâncias, tendo a mídia, de fato, como principal mediadora.

Outro exemplo vem da campanha de 2003 do MS contra a AIDS, com a escolha da cantora Kelly Key, considerada pelos críticos mais como um símbolo de mídia e marketing para a Indústria Cultural do que símbolo de credibilidade. De fato, a participação da cantora provocou polêmica, como há muito não se via nas campanhas do MS. ONGs ligadas a portadores de HIV reclamaram do uso de sua imagem de “mulher-objeto”, enquanto educadores argumentavam que a cantora - mãe aos 17 anos - seria um contra-exemplo para os jovens. Para certas ONGs e outras instituições e membros da sociedade civil, a cantora Kelly Key não tinha credibilidade para pregar o “sexo seguro”:

A imagem de Kelly Key não respeita ‘uma visão política do mundo e suas relações de gênero’ e defende uma ‘pseudo-liberdade sexual, em que o homem é o oprimido e a mulher é a opressora’³ (p.81).

Contudo, não nos esqueçamos que competia ao Estado a mobilização e a informação sobre prevenção da AIDS, portanto, quando o MS, em sua campanha, busca divulgar a informação, parece não se importar com as eventuais polêmicas. De fato, o objetivo parece ter sido alcançado na campanha de 2003, como se dependesse da polêmica.

Para uma campanha publicitária funcionar bem, é preciso que a mesma tenha instrumentos consideráveis, com os quais o público-alvo se identifique. Não podemos, nem é nosso objetivo, discutir a qualidade das músicas da referida cantora; mas é inegável o sucesso de mídia que a mesma possui junto aos jovens:

Ela vendeu mais de meio milhão de discos. Kelly Key chama a atenção de meninos e meninas de todo o Brasil, e é isso que importa. Neste carnaval, no *jingle* inspirado na música ‘Baba’, ela decreta: ‘sem camisinha não vai dar’³ (p.81).

A escolha de Kelly Key pelo MS justifica-se pela preocupação com o crescente índice de adolescentes infectados pelo HIV, principalmente as meninas:

Ao longo de 22 anos de história da Aids, o perfil da epidemia mudou. Em 1985, para cada 25 homens contaminados, havia uma mulher na mesma situação. Hoje, as relações heterossexuais são a principal forma de transmissão do vírus, e a proporção de infectados é de dois homens para uma mulher. A única faixa etária em que o sexo feminino ultrapassou o masculino em número de soropositivos é dos 13 aos 19 anos. Para cada menino portador do HIV, duas meninas estão com vírus. Em 1991, por exemplo, a relação de contaminados era de quatro garotos para uma garota. O fenômeno se explica pelo fato de a idade da primeira relação sexual das brasileiras ser cada vez mais baixa³ (p.81).

Na época, o Coordenador Nacional do Programa de DST/AIDS, Teixeira⁴, explica que “com pouca ou nenhuma experiência, elas não se sentem à vontade para impor o uso do preservativo”. Por isso, apenas 44% dos jovens brasileiros usam camisinha no primeiro encontro sexual. Além disso, os cuidados preventivos tendem a arrefecer conforme a relação do casal se estabiliza - como se o compromisso os protegesse contra a AIDS³. Ainda, segundo Neiva³:

(...) a campanha com Kelly Key revela uma evolução na linguagem das propagandas anti-AIDS feitas no Brasil. As peças publicitárias estão cada vez mais objetivas e direcionadas a um público específico. Só para lembrar: a primeira campanha do governo sobre o tema é de 1987. Nela, um grupo de jovens gritava, como numa passeata: ‘Camisinha! Camisinha!’ Mais vago impossível. Kelly Key é bem mais direta: ‘sexo sem camisinha? Só olhe e babe, *baby*’ (p.81).

Por que uma campanha para jovens? Os últimos dados sobre a AIDS revelam que, desde o ano 2000, está ocorrendo uma inversão na relação da doença entre homem e mulher, na faixa etária

de 13 a 19 anos de idade, com um número maior de casos em adolescentes do sexo feminino. Em 2000, foram 191 casos em meninas de 13 a 19 anos, contra 151 casos em rapazes da mesma idade. Em 2001, foram notificados 152 casos de AIDS em adolescentes do sexo feminino, e 91 em adolescentes homens. Entre os jovens até 24 anos, esta correlação homem / mulher vai se equiparando, mas o número de mulheres afetadas ainda tende a superar o de homens⁵.

Portanto, os novos números da AIDS indicam uma maior 'feminilização' da epidemia ano a ano, isto é, apontam as mulheres como o segmento da população no qual a epidemia de AIDS mais cresce no País. Enquanto que no período de 1980-1990 havia uma média de 6,5 casos de AIDS em homens, para cada caso observado em mulheres; no período entre 1991-2001 a relação média é de 2,4 casos em homens para cada caso na população feminina. A tendência da epidemia é avançar entre as classes menos favorecidas e, entre estas, as mulheres jovens. Este quadro parece aclarar qual o critério que orientou a escolha da cantora Kelly Key para protagonizar a campanha, uma vez que ela atinge os segmentos mais populares da juventude brasileira.

Ao promover uma campanha especialmente para jovens, com o objetivo de atingir principalmente as meninas, o MS se justifica com argumentos baseados em pesquisas⁵. Os resultados da pesquisa encomendada pelo próprio órgão governamental à socióloga Ana Camarano indicam que a primeira relação sexual acontece, em média, aos 15 anos de idade (homens: 14,5; mulheres: 15,2). Segundo Camarano:

- As meninas, geralmente, têm suas primeiras relações sexuais com parceiros mais velhos que elas;
- O abandono do uso do preservativo está relacionado com a presença da afetividade e do entendimento do casal de que estão vivendo um relacionamento de confiança ("estável");
- As meninas associam o preservativo à prevenção da gravidez e os meninos à prevenção da AIDS e de outras DST;

- Entre os 16 e os 19 anos, as mulheres têm mais relações sexuais que os homens da mesma idade, por julgarem estar em relacionamentos "estáveis";

- Nessa mesma idade, os homens têm maior número de parceiras. A relação estável para o homem acontece mais tarde;

- A proporção de jovens com idades entre 15 e 24 anos que descontinuaram o uso do preservativo por "conhecerem" o parceiro ("relação estável"): homens (72,6%); mulheres (43,8%).

Portanto, para o Ministério da Saúde a Kelly Key vende uma imagem de mulher jovem bonita e atraente que tem poder de decisão numa relação a dois. De qualquer forma, poucas propagandas do MS de prevenção contra a AIDS, no período de carnaval, foram recebidas sem polêmicas. Cristina Gutemberg, coordenadora da produção das campanhas do governo desde 1994, se lembra de duas que ganharam a "simpatia" de todos: "a de 99, que mostrava Regina Casé cantando marchinhas carnavalescas, e a de 97, em que perus dançavam ao som da música "bota a camisinha nele".

O MS teve suas campanhas criticadas desde o começo, "inclusive por ONG", por abordarem a morte como peça fundamental associada à AIDS: "Mas as críticas não interferiram, de modo perceptível, na linha de comunicação do governo até o começo dos anos 90"¹ (p.29). Contudo, o MS precisou acompanhar a evolução da percepção que a sociedade tinha do próprio vírus HIV para, a partir daí, traçar estratégias mais eficientes de informação ao público-alvo.

Eis que então surge um paradoxo: a prioridade do MS está em combater o crescente índice de contaminação pelo HIV e informar a população sobre prevenção. As campanhas do governo se apresentam no patamar do discurso publicitário, levando em consideração a estética, a ética publicitária, a polêmica. Contudo, isso não parece ser suficiente aos olhos de instituições sociais e religiosas, principalmente, a CNBB.

Porém, é certeza que, cada vez mais, o combate ao HIV precisa de um forte programa de

informação e de prevenção. Se a Coordenação Nacional de DST/AIDS, do MS cumpre ou não seu papel, não nos cabe aqui julgar, mas sim, analisar. E, para tanto, não podemos deixar de contextualizar e apontar que, neste cenário, devemos levar em consideração a questão educacional no Brasil, a distribuição de renda, o acesso à informação, e outros dados correlatos.

Como foi acima referido, no período do carnaval de 2001, o material publicitário usado pelo MS em sua campanha nacional de prevenção contra a AIDS suscitou polêmica com a Igreja Católica. O filme televisivo mostrava um baile de carnaval, em que um rapaz aborda uma moça. Surge o “diabinho” que estimula o rapaz a ir adiante, para conversar com a moça e mais... Entretanto, um “anjo” lembra ao rapaz que ele esqueceu a camisinha em casa e o detém. O “diabo” (para surpresa dos telespectadores) concorda com o anjo e a mensagem termina com o *slogan*: “Não importa de que lado você está, use camisinha”. Devido à polêmica causada por sua estratégia publicitária, merece uma análise especial.

Esta campanha, por utilizar símbolos religiosos, como o “anjo” representando o bem, o sensato, e o “diabinho” representando o mal, o insensato, provocou mal-estar nos membros da Igreja Católica, principalmente, nos membros-representantes da CNBB. Portanto, nos perguntamos: será que os publicitários não sabiam dos riscos de uma campanha contra a AIDS tendo como protagonistas tais símbolos religiosos, sendo que no Brasil, um país predominantemente católico, tal Igreja é tida como formadora de opinião? Ou será que foram os representantes-membros da CNBB os que não compreenderam as estratégias utilizadas nesta peça publicitária, os seus objetivos, o seu estilo e a sua mensagem direcionada à massa, na qual se utilizaram símbolos que (julgou-se) pudessem ser compreendidos por todos?

O conceito publicitário

Quando falamos em campanha publicitária, remetemo-nos à propaganda. Historicamente, a

propaganda só conheceu sua expansão no final do século XIX. A tecnologia e as técnicas de produção em massa já tinham atingindo um nível de desenvolvimento em que um maior número de empresas produzia mercadorias de qualidade, por preços mais ou menos iguais. Com isso, veio a superprodução, tornando necessário estimular o mercado “de modo que a técnica publicitária mudou da proclamação para a persuasão”⁶ (p.4). Por fim, com o correr dos últimos anos, a propaganda se tornou uma área profissional definida, com técnicas, estilos, publicitários e agências desempenhando o papel da atividade de promoção de venda, mas também, informando e educando, como nas chamadas campanhas institucionais. Uma junção eficiente: mensagem publicitária direcionada à massa, sendo veiculada nos meios de comunicação para chegar ao público-alvo.

Até hoje, na disciplina de Comunicação, área de Propaganda, alguns tópicos norteiam a reflexão e a discussão dos teóricos como, por exemplo, a defesa de que a propaganda deveria ser mais fiel, ou seja, mais informativa e menos persuasiva. Ao que outros teóricos, os chamados apologistas, respondem afirmando que a propaganda é “franca e legitimamente persuasiva”, mas que persuade exatamente “pelo fato de ser informativa”⁶ (p.4). Discussões teóricas à parte, o que queremos demonstrar é que, para os publicitários, seja em campanhas de produtos de consumo ou em campanhas institucionais, como a de prevenção contra a AIDS, a sedução, a persuasão, a polêmica e o “chamar a atenção” da massa são os principais requisitos para que o material da campanha seja visto e lembrado. O objetivo final de uma campanha, apesar das discussões e polêmicas intermediárias, é que de fato a mensagem seja compreendida pela massa e em seguida, absorvida, quer dizer, que se faça o que se propõe no anúncio ou na campanha. O objetivo das campanhas do MS, em se tratando de AIDS, é que a sociedade ao ver ou ouvir sua mensagem veiculada na TV, nos *outdoors*, nos *spot* de rádio, saiba (e então, lembre-se) que a AIDS pode e precisa ser evitada, prevenida, e que a partir da informação veiculada, os índices de contaminação sejam diminuídos.

As pessoas não vivem isoladas. Nós precisamos de amor, de amizade, de diálogo, de segurança, do reconhecimento de nossos semelhantes; precisamos pertencer a grupos, ter consciência dessa lógica social, desse pertencimento, e de nós mesmos, como individualidades em relação aos grupos sociais. Nesse ponto, evidenciamos as nossas necessidades sociais.

Isso significa dizer, de antemão, que é difícil saber qual a necessidade mais importante para qualquer um enquanto indivíduo na sociedade. Quer dizer, se não tivermos nossas necessidades materiais satisfeitas poderemos morrer de sede, de fome, de frio; se não tivermos as necessidades sociais também satisfeitas, tenderemos aos sofrimentos e aos vários problemas de relacionamento entre os pares, problemas psicológicos, dificuldades na existência. A questão crucial está no fato de que, ao consumir bens, estamos satisfazendo, ao mesmo tempo, necessidades materiais e sociais:

Os vários grupos sociais identificam-se por suas atitudes, maneiras, jeito de falar e hábitos de consumo – por exemplo, pelas roupas que vestem.(...) Dessa forma, os objetos que usamos e consumimos deixam de ser meros produtos de uso para se transformar em veículos de informação sobre o tipo de pessoa que somos ou que gostaríamos de ser⁶ (p.5).

É nesse contexto e nessas condições reais que caminham a sociedade e o indivíduo. E é nesse quadro que o MS, órgão do poder público, em estância federal, deve perceber como vai a estrutura social.

Para uma propaganda comercial, o objetivo final é vender a mercadoria. Para uma publicidade institucional, é que sua mensagem seja compreendida e que, a partir daí, se modifiquem os comportamentos. Existem os desafios que o publicitário enfrenta quanto à estratégia a ser usada para montar a campanha. Primeiro, definir o que fará com que o anúncio, a campanha, sejam notados, percebidos pelo público-alvo. Depois, uma vez captada a atenção do público, o anúncio deverá mantê-la e

convencer o público de que o tema daquele anúncio específico é do seu próprio interesse. Para tanto, terá que tentar convencer o público de que a mensagem ou o produto vai satisfazer alguma necessidade – mesmo que esta seja uma necessidade criada, uma necessidade que até então não fora sentida. Em suma, “a tarefa do publicitário com sua mensagem é: chamar a atenção; despertar interesse; estimular o desejo; criar convicção; induzir a ação”⁷ (p.83).

Portanto, nos remetendo ao período de carnaval de 2001 e à campanha do MS contra a AIDS, cujos símbolos “anjo” e “diabo” causaram polêmicas entre a Igreja Católica, o MS e, conseqüentemente, a sociedade em geral, por divulgação através da mídia, vemos que a campanha cumpriu as tarefas de objetivos publicitários: **chamar a atenção**, pois a campanha fez isso com grande impacto escolhendo a utilização de símbolos conhecidos da população, símbolos religiosos, do nosso “inconsciente coletivo”; **despertar interesse** da sociedade em geral, tanto pela divulgação mesma através da mídia, como pelas polêmicas que suscitou entre a Igreja Católica e MS; **criar convicção**, pois a campanha demonstrou que não importa de que lado os indivíduos estejam, se do bem, do mal, ou de ambos, se não se prevenirem, poderão contaminar-se com o vírus HIV; **induzir à ação** - a partir da convicção criada sobre a possibilidade de contaminação, as pessoas são informadas de que é preciso prevenir-se contra a AIDS e de como fazê-lo (grifos nossos).

Nesse raciocínio lógico, compreendemos a estratégia dos publicitários, que em 2001, desenvolveram a campanha utilizando símbolos conhecidos por todos, além da criatividade e mensagem rápida. O cartaz do MS da campanha Carnaval 2001 mostra duas camisinhas uma ao lado da outra: a primeira, de anjinho com asas brancas do lado e a auréola na cabeça; a outra camisinha representa o diabinho, com rabinho vermelho e chifres na cabeça. As cores usadas também são chamativas e simbólicas: azul celeste para o cenário do anjinho, evocando o ambiente celestial do imaginário popular associado aos anjos, e para o

diabinho, a cor mais forte, entre o vermelho e laranja, evocando as cores do imaginário associado ao inferno. No fundo das cores, bolinhas que emprestam ao todo uma característica festiva de carnaval. O *slogan*, “Não importa de que lado você está. Use camisinha”, aproveita as mesmas cores utilizadas no cartaz em geral, dando equilíbrio e harmonia estética ao material da campanha. De acordo com o MS, essa campanha evidenciou, ademais, a responsabilidade para consigo mesma de cada pessoa em situação de risco e vulnerabilidade, portanto, estimulando a prevenção através do uso do preservativo.

Mas, para a Igreja Católica, esta campanha veio “debochar” dos conceitos e símbolos religiosos; afinal, trata-se do bem e do mal, trata-se de figuras que representam o “anjo” e o “diabo”, entidades-símbolo utilizadas pela própria Igreja. Devemos lembrar também que, na campanha, as figuras representando o “anjo” e o “diabo” estão em formato de camisinhas. Ou seja, objetos que a Igreja Católica não aceita, pois além de serem contraceptivos, não lhe parecem ser totalmente seguros para a prevenção contra a Aids.

Contudo, em depoimento, o então Coordenador Nacional de DST/AIDS, Teixeira⁴, afirma que:

Deixar de usar o preservativo porque ele supostamente não oferece uma segurança total seria o mesmo que defender a extinção de vacinas, como, por exemplo, contra a coqueluche e difteria, porque elas não evitam que todas as pessoas estejam livres da enfermidade contra a qual foram vacinadas (p.27).

Para compreender as campanhas do MS, no período do carnaval, tendo como foco maior a prevenção contra a AIDS, buscamos entender, historicamente, a evolução das estratégias de propaganda e o aprendizado levado a cabo pelos publicitários. Rapidamente, as agências publicitárias tiveram que adaptar-se à realidade desta nova epidemia, e ao desafio de campanhas que, sem causar pânico, informassem à população quais os riscos de contrair o vírus HIV e as formas de prevenção.

Porém, hoje, o “mercado AIDS” para os publicitários está consolidado, e ainda podemos dizer que já se aponta como tradição nas campanhas no período do carnaval.

O Ministério da Saúde e as agências de publicidade são os grandes expoentes do ‘mercado ainda’ que se constituiu ao longo de duas décadas, mas desse mercado também fazem parte as ONG¹ (p.75).

A breve leitura de uma campanha publicitária, como a de 2001 citada anteriormente, ilustra de modo eficiente o desenvolvimento e aperfeiçoamento das técnicas de propaganda das agências em relação à comunicação sobre o vírus HIV e a forma de prevenção contra ele. O que podemos apontar como crucial na discussão entre o MS e a Igreja Católica gira em torno do uso do preservativo: o MS o indica como meio principal para prevenção contra o vírus, sem fazer considerações morais; por seu lado, a Igreja Católica é contrária ao uso da camisinha, tanto por razões que alega decorrerem de suas posições éticas, religiosas e morais, como pela dúvida em relação à eficiência de tal medida na prevenção contra a infecção por HIV; daí a crítica de que o MS só faz campanhas insistindo no uso do preservativo, como se apenas isso fosse assegurar totalmente a não contaminação. Paz aponta a importância da publicidade para o MS, já que:

A cada nova campanha, o Ministério da Saúde parece descobrir que a competência da linguagem publicitária para falar do objeto em questão sem dizer-lhe deve ser mais e mais explorada. Cada vez mais as suas campanhas reproduzem o discurso padrão publicitário e, ao fazerem isso, garantem que, supostamente, seja possível prevenir a aids sem a necessidade da relação com a realidade social da epidemia¹ (p.79).

Certamente, é este “padrão publicitário” que a Igreja Católica critica. Para ela, as campanhas deveriam estar voltadas à educação e à informação reais, integradas e em profundidade, com seriedade ao discutir o complexo vírus HIV/AIDS, e os mecanismos e estratégias da prevenção segura,

efetiva. Na época, representantes da CNBB, como, o Secretário-Geral, Dom Raymundo Damasceno Assis, em entrevista, deixou claro o desejo de participação em um diálogo com relação às campanhas do MS, entre membros da Igreja Católica, da própria CNBB, e os publicitários. Para Damasceno, essa aproximação seria muito rica, pois seria uma tentativa de ambos, membros da Igreja Católica e publicitários, de compreender a natureza e o mútuo pensamento sobre a AIDS.

Mas para os publicitários, o que significam as campanhas de prevenção à AIDS? Como a publicidade pode ser ferramenta importante na prevenção contra a AIDS? Que AIDS é essa passada pelas campanhas?

Na dissertação de Paz¹, publicitários da agência que fizeram as campanhas do MS de prevenção contra a AIDS, da área de *Atendimento* (responsáveis pela manutenção do canal de comunicação da agência com o anunciante); *Criação* (profissionais que elaboram as peças de comunicação: cartazes, anúncios, filmes); *Mídia* (os que administram a veiculação de uma campanha, negociando com os meios de comunicação os períodos de cada exibição do filme publicitário); *Produção* (publicitários que atuam na concretização das idéias de criação), foram entrevistados sobre a questão das campanhas, AIDS, sociedade.

Para a pesquisadora:

Os publicitários de Criação **enfatizaram as dificuldades na aprovação das campanhas e a interferência direta e indireta de diversas instituições para a composição das mensagens** (grifos nossos). Os publicitários da Mídia e do Atendimento enfocaram a importância do uso da televisão e das pesquisas de recall para o Ministério da Saúde. As entrevistas sobre a Produção, tanto Gráfica quanto Eletrônica, talvez por estarem menos expostas às decisões sobre o conteúdo, discutiam a questão da AIDS e da publicidade de modo mais superficial. As conversas mais informativas aconteceram junto aos publicitários de Criação e de Mídia¹ (p.82).

O detalhe referido, de que nas campanhas do MS existem muitas interferências de outras instituições, demonstra dois aspectos importantes: primeiro, os publicitários possuem limitações quanto à aplicabilidade das técnicas publicitárias e quanto às técnicas de criação; ou seja, as campanhas nem sempre refletem as potencialidades de uma abordagem da mensagem, a mais agressiva ou de impacto, como se poderia pretender; segundo, a interferência, mesmo não sendo direta, induz os publicitários a fazer uma campanha pensando na reação de grupos mais conservadores, como no caso da Igreja Católica.

Quanto ao primeiro ponto, os publicitários reconhecem as dificuldades. Essas não são conhecidas pelo público-alvo, mas comprometem o resultado final de uma campanha.

Quanto ao segundo ponto, os publicitários afirmam que a AIDS é um tema global e por isso, muitas instituições e setores da sociedade acabam assumindo uma opinião sobre os caminhos da campanha, principalmente, sendo esta financiada pelo poder público.

De AIDS todo mundo fala. AIDS se tornou um tema que todo mundo se sente responsável por ele. Todo mundo se sente meio pai dele: **ONG, padre, Arcebispo, o diabo... todo mundo se sente responsável por ele**. Ou seja, pelo que a sociedade tá fazendo para lutar contra a aids. (...) E **essas pessoas que estão nos policiando**, eles olham segundo a sua cabeça¹ (p.102).

Quanto aos publicitários do Departamento de Criação, possivelmente por ser esse o departamento que dá forma e sentido à campanha, às especificidades para a aprovação da idéia de prevenção contra a AIDS pelo MS nas entrevistas, eles concordam que existe muitas dificuldades para atingir-se o consenso nas discussões que levam à aprovação de uma campanha. Os publicitários reconhecem os empecilhos, a questão de precisar "agradar" outras instituições com suas ideologias mais conservadoras ou doutrinas religiosas. Condição difícil, porque em geral o publicitário não está muito preocupado com ideologias, nem com preceitos religiosos.

Isso ficou demonstrado na campanha de Carnaval 2001 quando foram utilizados os símbolos religiosos: o “anjo” e o “diabo”. Os publicitários desejam que o público-alvo de sua campanha compreenda o que deve ser dito, através dos *slogans* e dos símbolos da mensagem. Por isso, não é muito fácil trabalhar com limitações de pensamentos, imagens, formas e conceitos estéticos; e os publicitários, sentindo-se “vigilados” por certas instituições, precisam imaginar e desenvolver os materiais e conteúdo da campanha já pensando no comportamento de grupos setoriais.

(...) Isso [interferência de outros grupos, além do Ministério da Saúde, na aprovação de campanhas] gera o fator que as pessoas que estão atrás da comunicação da aids são sensíveis demais às pressões dos meios de imprensa, etc. Durante muitos anos isso foi muito forte. Então, isso faz com que as pessoas que estão por trás da campanha de aids, **a patrulha da Igreja** (grifo nosso), a patrulha de etc. Existe uma tendência a fugir da campanha. Entendeu? Existe uma tendência a você chocar menos a ala conservadora da sociedade quando você fala num comercial de aids. Ao passo que, talvez, se você fosse direto, na realidade, você conseguiria resultados melhores! (p.106).

Em outro momento, evidenciamos que os publicitários não se importam muito com as opiniões sobre as campanhas, vindas de certos setores da sociedade, tais como as instituições religiosas, por exemplo. Para eles, simplesmente, pessoas que não entendem de publicidade acabam “falando demais”. Contudo, quando os publicitários reclamam das limitações, não utilizam como estratégias próprias ouvir, ao menos, o que a Igreja, por meio de seus membros representantes, teria a dizer sobre idéias e conceitos associados à prevenção da AIDS. Compreendemos que, em alguns pontos, estariam indefinidamente discordantes. Por exemplo, quanto ao uso do preservativo. Como referido acima, as

últimas campanhas do MS vêm insistindo no uso do preservativo, e a Igreja Católica contestando essa prática. Por conta disso, os publicitários não “conversam”, não dialogam com a Igreja, mesmo que, ao fazer a campanha, tenham que pensar na reação do clero. Segundo Paz, a parte reacionária da sociedade são as

(...) forças externas ao anunciante que pressionam o anunciante que, por ser governo, **tá sujeito ao Arcebispo encher o saco. O cara pensa no Arcebispo enchendo o saco toda vez que ele vai brifar⁴ uma campanha. Tem um Arcebispo que pula da cadeira** (grifo nosso) e “onde já se viu”? Pujaria! Blá, blá, blá! (p.107).

Por fim, os publicitários, principalmente, da área de Criação, sabem o quanto é delicado ter a AIDS como tema, posto que esta não é um produto, como uma marca de refrigerante, perfume, automóvel ou cartão de crédito. A AIDS é uma trágica realidade humana, um mal natural, com tal força destrutiva que nos deixa vulneráveis, colocando sempre em questão nossa existência, e exigindo reflexão sobre nossa relação com a vida e com a morte.

Por conta da importância de seus efeitos sobre a existência humana, e por tratar-se de um tema tão delicado pelos desafios que apresenta em termos sociais, médicos e morais, o tema da AIDS exige uma comunicação entre os diversos setores da sociedade. Nesta pesquisa, o objetivo foi mostrar o tênue fio de comunicação que se estabeleceu entre a agência de publicidade, através dos publicitários seus representantes, o MS, seu cliente, e outras instituições sociais e religiosas - dentre as quais enfocamos especificamente, neste estudo, a Igreja Católica, através dos seus representantes, membros da CNBB. Certamente, os publicitários enfrentam grandes desafios ao tratar a AIDS como tema de campanha. Nas próprias palavras do publicitário do Departamento de Criação, não sendo a AIDS um produto, não é possível ver-se de imediato o resultado

⁴ “Brifar” é uma expressão do jargão publicitário que significa o ato de “passar o *briefing*”, ou seja, comunicar para os diversos setores da agência de publicidade o resumo das orientações e informações colhidas junto ao anunciante que deverão direcionar a realização da campanha.

final da campanha. Além de tudo, para o publicitário, a propaganda como ele a tem projetado não está envolvida imediata e diretamente com o problema, pois nem os publicitários estão necessariamente vivenciando, na realidade, os efeitos do vírus e a convivência com ele, nem sua propaganda contra a AIDS chega a tratar desses aspectos ou, se os insinua, não se aprofunda neles.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De todo modo, este estudo nos levou a algumas sugestões a serem encaminhadas às diversas instituições que, em comum, têm a prevenção contra a AIDS como alvo de investimento de políticas públicas, como fonte de desafio moral, como trabalho: em especial, o MS, a CNBB e as agências de publicidade envolvidas. Apontamos aqui as sugestões:

1. Que os membros da Igreja Católica, representantes da CNBB, compreendam e entendam as estratégias da publicidade, tanto no campo teórico, quanto no prático. Compreendam a natureza da estética publicitária, do discurso competente da área, da essência do conteúdo da mensagem que se quer passar, as características do público-alvo, e conseqüências em relação ao objetivo final: a prevenção contra a AIDS. Neste ponto, surge o impasse: esbarra-se na questão do preservativo, o qual, para o MS e para os publicitários, aparece como o símbolo de alerta e de prevenção contra a ameaça para a sociedade. Entretanto, seu uso não é aceito pela Igreja Católica. Um longo estudo sobre esta questão pode-se encontrar no artigo do teólogo moralista José Trasferetti publicado no livro *Catholic Ethicists on HIV/AIDS Prevention*⁸.

2. Que os publicitários, responsáveis pelas "Campanhas de Carnaval" do MS, compreendam e entendam as manifestações ideológicas e doutrinárias de algumas instituições, neste caso, em especial, da Igreja Católica. Não se deve alimentar a idéia de que uma campanha deva necessariamente ser feita com limitações, pelo fato de que certas

mensagens não iriam agradar o clero. Neste caso, a criatividade ficaria limitada ou bloqueada. O que se sugere é que, através do diálogo, do contato assíduo, da reflexão entre os pares, os publicitários tenham conhecimento dos interesses e conceitos morais, sociais e religiosos, os considerados valores pelos quais tais instituições pautam a conduta humana e social, e norteiam a própria conduta. Que, para chegar-se à amenização de conflitos, as entidades responsáveis pelas campanhas procurem conhecer as idéias dos que são vistos, às vezes, como estando do outro lado da questão. Isto, inevitavelmente, porque instituições tais como a Igreja Católica têm profundas raízes em nossa constituição social e histórica e, portanto, na constituição de nossa mentalidade.

3. Que o MS leve em consideração as ramificações sociais e institucionais dessa questão e seja a ponte de aproximação entre os publicitários e a Igreja.

REFERÊNCIAS

1. Paz JA. Aids anunciada [dissertação]. Brasília: Faculdade de Comunicação, Universidade de Brasília; 2000. p.29, 75-107.
2. Sem camisinha, só com milagre. Rev Veja. 2001; (21 fev.): 98-9.
3. Neiva P. Use, baby, use. Rev Veja. 2003; (19 fev.): 81.
4. Teixeira PR. Acesso ao preservativo faz a diferença. Revista Resposta: a experiência do Programa Brasileiro de Aids. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. p.27.
5. Ministério da Saúde [Internet]. Brasília; 2003 [citado 2003 fev 17]. Por que uma campanha para jovens. *Clipping*. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>
6. Vestergaard T. Linguagem da propaganda. São Paulo: Martins Fontes; 2001. p.4-5.
7. Lund JV. Newspaper advertising. New York: Prentice-Hall; 1947. p. 83.
8. Trasferetti J. Encountering a Brazilian man abandoned in his illness. In Keenan J, editor. *Catholic ethicists on HIV/AIDS prevention*. New York: Continuum; 2000. p.57-62.

Recebido para publicação em 16 de junho e aceito em 17 de novembro de 2004.

ARGININA: BIOQUÍMICA, FISIOLOGIA E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS EM PACIENTES COM CÂNCER GASTROINTESTINAL

ARGININE: BIOCHEMISTRY, PHYSIOLOGY, AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS IN GASTROINTESTINAL CANCER PATIENTS

Maria Rita Carvalho Garbi NOVAES^{1,2}
Cristiane de Melo PANTALEÃO³

RESUMO

Recentes avanços na nutrição têm focalizado as ações farmacológicas de aminoácidos e as reações órgão-específicas. A arginina é um aminoácido semi-essencial que, suplementado à dieta dos pacientes com câncer gastrointestinal, tem estado associada a efeitos benéficos no sistema imunológico, tempo de sobrevivência, ganho ponderal, além da redução do crescimento tumoral e da incidência de metástase em portadores desses tipos de cânceres. O objetivo deste trabalho foi realizar uma análise crítica das pesquisas que avaliaram os efeitos farmacológicos e metabólicos da arginina em pacientes com câncer gastrointestinal, publicadas em periódicos indexados nas bases de dados do *Medline*, Lilacs e NCBI. Foram selecionados estudos randomizados, controlados, duplo-cego. Os resultados sugerem que, embora tenha melhorado o prognóstico dos pacientes que usaram a arginina como um elemento coadjuvante no tratamento, ainda não foram estabelecidas as dosagens e a posologia deste aminoácido para pacientes com câncer gastrointestinal.

Termos de indexação: arginina, bioquímica, farmacologia, neoplasias gastrointestinais.

¹ Faculdade de Medicina, Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde.

² Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana e Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Campus Universitário Darcy Ribeiro, 70910-900, Brasília, DF, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: M.R.C.G. NOVAES. E-mail: <ritanovaes@ig.com.br>.

³ Mestranda em Nutrição Humana, Programa de Mestrado do Departamento de Nutrição, Universidade de Brasília. Brasília, DF, Brasil. E-mail: <crisnutri@brturbo.com>.

ABSTRACT

Recent advances in nutrition have focused on the pharmacologic actions of individual amino acids and the organ-specific reactions to them. Arginine is a semi-essential amino acid which, used as a supplement by patients with gastrointestinal cancer, has been associated to beneficial effects in the immunological system, in time of survival, weight gain, and reduction of both, tumor growth and metastasis. The aim of this work was to perform a critical analysis of research studies, published in periodicals indexed in Medline, Lilacs and NCBI databases, which evaluated pharmacological and metabolic effects of arginine in patients with gastrointestinal cancer. The studies selected for this analysis were clinical researches of randomized, controlled, and double blind nature, followed by statistical treatment with significance of $p < 0.05$. The results of such analysis suggest that, although the use of arginine has improved patients' prognosis, this amino acid's posology and dosage are not yet defined for patients with gastrointestinal cancer.

Indexing terms: arginine, biochemistry, pharmacology, gastrointestinal neoplasms.

INTRODUÇÃO

A interação entre a infecção e o estado nutricional do hospedeiro é de conhecimento antigo. O sistema imune humano possui diferentes células que produzem substâncias destinadas a defender o organismo contra agentes infecciosos ou suas toxinas; morbidades, como o câncer, ativam este sistema, possibilitando a produção de substâncias pró-inflamatórias¹. Atualmente, a relação entre nutrição e imunidade tem sido muito discutida e estudada. A desnutrição protéico-calórica grave diminui a função imunológica humoral e celular². A redução de frações do sistema complemento, do número, proliferação e função dos linfócitos T circulantes, e alterações do reconhecimento de antígenos, estão presentes nesta condição³.

A desnutrição é associada à alteração do sistema imune, à correção entre a inibição das

defesas e da morbidade, e à mortalidade pós-operatória dos pacientes com câncer, como já foi demonstrada - uma redução da contagem dos linfócitos circulantes é associada com um pior prognóstico. Observa-se (Quadro 1), a disfunção do sistema imune dos pacientes⁴.

Recentemente observou-se, em estudos experimentais e clínicos em portadores de câncer, que o uso de combinações dietéticas, especialmente nutrientes imunomoduladores, como os ácidos graxos de cadeia média e curta, os nucleotídeos e os aminoácidos arginina e glutamina, podem melhorar a resposta imunológica e promover redução na frequência de infecções e suas complicações, além da diminuição do tempo de internação^{2,3,5-8}.

Neste estudo, foi realizada uma análise crítica das pesquisas que, publicadas em revistas indexadas nas bases de dados Medline, Lilacs e NCBI, avaliaram

Quadro 1. Disfunção imune em pacientes com câncer.

Prejuízo na resposta da mitogênese dos linfócitos
Prejuízo na resposta dos antígenos
Redução do número de células T circulantes, T helper e T supressoras/ células citotóxicas
Diminuição da atividade das células Natural Killer (NK)
Redução da função das células B
Redução da circulação dos complementos do sistema complementar
Prejuízo da função dos monócitos e polimorfos

os efeitos farmacológicos e metabólicos da arginina em pacientes com câncer gastrointestinal.

Nutrição do paciente com câncer

A perda de peso e a desnutrição são freqüentemente observadas em pacientes com câncer. Estima-se que 40% a 80% dos pacientes com câncer apresentam algum grau de má nutrição, podendo chegar a um estágio de caquexia que, em conseqüência, altera o metabolismo, levando ao catabolismo com perda de massa muscular e adiposa⁹. Mas a freqüência da desnutrição depende do tipo e do estágio do câncer, do órgão envolvido e do desenrolar quimioterápico⁸.

A desnutrição energético-protéica causa dificuldade de cicatrização da ferida operatória, fístulas, além do aumento de infecções e de anormalidades no metabolismo energético e protéico e no sistema imune¹⁰. Vários estudos do metabolismo protéico estão sendo desenvolvidos, mostrando que a síntese e degradação protéica são elevadas em pacientes com vários tipos de câncer.

Certos tipos de tumor são mais associados com a perda de peso do que outros. Por exemplo, menos de 10% dos pacientes com câncer de mama, mas aproximadamente 40% dos pacientes com câncer gástrico e pancreático, irão perder mais que 10% do seu peso usual. Isto é clinicamente relevante pelo fato de a perda de peso ser conseqüência da desnutrição, que causa maiores complicações pós-operatórias e aumenta a mortalidade⁴.

A desnutrição grave afeta de forma adversa as defesas do hospedeiro e afeta também a função imunológica pela deficiência funcional dos linfócitos, granulócitos e macrófagos^{8,10}. O desenvolvimento de um estado catabólico persistente, ocasionado pela desnutrição protéico-calórica, compromete a defesa imunológica do hospedeiro, com alteração dos componentes da imunidade específica e não específica⁴.

A má nutrição resulta, ainda, na alteração do metabolismo da musculatura esquelética, com prejuízo da função muscular, redução do tecido muscular cardíaco e de sua contração, prejuízo do músculo respiratório, atrofia de intestino, e disfunção do sistema imune⁴.

Além da depleção protéica, a desnutrição no câncer está associada à caquexia, tendo como manifestações clínicas anorexia, perda tecidual, atrofia da musculatura esquelética, miopatia, perda rápida de tecido gorduroso, atrofia de órgãos viscerais e anergia⁵. A terapia anti-neoplásica é também uma das causas de anorexia e perda de peso, além de outros efeitos colaterais como náuseas, vômitos, dor abdominal e má-absorção⁸ (Tabela 1).

A origem da desnutrição em pacientes oncológicos é multifatorial⁴. Está relacionada à caquexia, à liberação de citocinas, peptídeos e hormônios moduladores, à debilidade imunológica e à reação inflamatória no tumor⁸. A maior perda de peso normalmente está associada ao câncer gastrointestinal, como tumores de pâncreas, língua, esôfago, faringe e estômago (Tabela 2), que podem

Tabela 1. Prevalência de desnutrição em pacientes com neoplasia maligna gastrointestinal.

Autor	Casos (n)	Localização	Perda de peso (%)		
			0	0 a 10	> 10
Daly et al.	140	mista		19	
De Wys et al.	307	Cólon*	46	40	14
		Pâncreas	17	56	26
		Gástrica	15	51	34
Waitzberg et al.	50	Cólon	47	21	32
Belghiti et al.	75	Esôfago	-	54	46
Fein et al.	131	Junção esofagogástrica	-	6	46

Fonte: Adaptado de: Waitzberg³; * Casos avançados.

causar obstrução e diminuição da ingestão de alimentos⁵⁻⁸.

No Brasil, a incidência de desnutrição em pacientes com câncer foi verificada pelo Inquérito Brasileiro de Avaliação Nutricional (IBRANUTRI), realizado com a participação de 4 mil pacientes hospitalizados na rede pública, dos quais 20,1% apresentavam câncer. Destes, 66,4% apresentaram-se com desnutrição, sendo esta moderada em 45,1% dos pacientes desnutridos e, grave, em 21,3%¹¹ deles. Nesta população hospitalizada, identificou-se o câncer como fator de risco para a ocorrência de desnutrição, sendo a ocorrência de desnutrição 3,7 vezes mais freqüente em doentes com neoplasia maligna.

Bioquímica da Arginina

A L-arginina é o ácido (L)-2-amino-5-guanidinovalérico. É um sólido de aspecto cristalino e branco, praticamente sem odor, de alto ponto de fusão, solúvel em água e sensível à luz¹¹ (Figura 1). É um aminoácido semi-essencial produzido no organismo, porém em quantidade insuficiente para todas as necessidades, pois todos os tecidos utilizam arginina no citoplasma e na biossíntese protéica nuclear. Além de utilizada no ciclo da uréia, a arginina

é utilizada na síntese de creatina e fornece ornitina para a síntese de poliaminas^{3,8,12-15}.

Como há uma solicitação metabólica continuada da L-arginina, existe uma neo-síntese da L-arginina nos túbulos proximais renais a partir da citrulina. Proteínas ingeridas são degradadas até a arginina, que pode ser diretamente absorvida e utilizada no ciclo da uréia no tecido hepático, ou transformadas no epitélio intestinal em ornitina que, juntamente com a glutamina secretada como glutamato, são convertidas em citrulina. A citrulina absorvida se transforma em arginina no ciclo renal. A citrulina também pode ser convertida diretamente em L-arginina no citoplasma das células endoteliais e dos macrófagos^{14,15}. A arginina é absorvida diretamente ou pode ser transformada em ornitina e citrulina. A arginina absorvida diretamente vai para o ciclo da uréia. A citrulina é transportada para os rins, onde é substrato da neo-síntese de arginina. Em algumas células, como os macrófagos, a citrulina é transformada em arginina^{16,17}.

A arginina tem múltipla e potente atividade secretagoga sobre várias glândulas endócrinas. É importante secretagogo do hormônio do crescimento, prolactina e insulina. Estimula a liberação de glucagon, polipeptídeo pancreático e catecolaminas adrenais⁸. Além de atuar estimulando

Tabela 2. Porcentagem de perda de peso em diferentes tumores.

Tipo de câncer	Perda de peso (%)
Pâncreas, estômago:	83 a 87
Cólon, próstata e pulmão	48 a 61
Mama, leucemia, sarcoma: Linfoma não-Hodgkin's	31 a 40

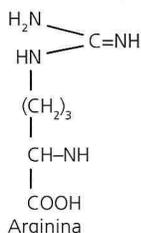


Figura 1. Fórmula química da L-arginina.



Figura 2. Síntese do Óxido Nítrico a partir da L-arginina.

o metabolismo do nitrogênio e efeitos benéficos na cicatrização, no mecanismo das defesas anti-tumor e no metabolismo e crescimento tumoral^{13,18}. É descrita como estimuladora do hormônio do crescimento hipofisário, e tem sido relacionada ao aumento da atividade das células *killer* e células *T-helper* e ao estímulo da produção das citocinas: interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), receptor IL-2, interleucina-6 (IL-6), e o fator alfa de necrose do tumor (TNF-alfa), que são importantes mediadores na gênese da caquexia¹⁹.

A L-arginina é precursora de nitritos, nitratos e Óxido Nítrico (ON)¹. O ON é produzido no interior das células, através da reação entre L-arginina e oxigênio, utilizando como catalizador a ON sintetase (Figura 2)^{12,13,20}. No sistema imune, o ON é responsável pela citotoxicidade dos macrófagos ativados e pela inibição da agregação dos neutrófilos⁸.

O ON está envolvido em vários fenômenos fisiológicos e fisiopatológicos incluindo a regulação da pressão arterial, a neuro-transmissão, a síntese de proteínas hepáticas, o transporte de elétrons na mitocôndria, a redução do crescimento bacteriano e tumoral (por mediação da enzima óxido nítrico sintetase)¹, a imunidade medida por células, a redução da hipotensão arterial induzida por septicemia e de algumas doenças neuro-degenerativas, além de ter importante participação na redução da imunossupressão induzida-por-tumor^{2,4,9,21-23}. Também aumenta os níveis de L-citrulina, que pode ser convertida para L-ornitina por fibroblastos, a qual é usada para formação da prolina e para síntese de colágeno. Assim, níveis adequados de L-citrulina podem acelerar os estágios de cicatrização¹⁵. O óxido nítrico promove a retenção nitrogenada e participa nos metabolismos do nitrogênio e da creatina e na síntese de poliaminas, processos importantes na transcrição do DNA e transdução do RNA²¹.

A ocorrência do ciclo da arginina/óxido nítrico vem sendo demonstrada na maioria das células do sistema imune, levando a supor que o ON seja a molécula bioativadora do sistema imunológico, importante na manutenção da homeostase. Verificou-se que um aumento da produção de células imunes

pode ser um resultado de mudanças fisiopatológicas em certas condições, tais como a doença inflamatória intestinal. Nestas condições, o aumento da produção de ON é diminuído e o processo inflamatório é estimulado. Assim, a administração de inibidores de ON pode ter um potencial terapêutico²²⁻²⁴.

O aminoácido L-arginina é bem absorvido no trato gastrointestinal, produzindo níveis plasmáticos máximos em aproximadamente 2 horas após administração oral⁸. Em uma alimentação equilibrada, a arginina não é requerida para manutenção do balanço nitrogenado, mas durante o crescimento e na doença e estresse, ocorre uma síntese endógena a partir da citrulina que é suficiente para a demanda corporal. É sabido que a dieta no Ocidente contém, aproximadamente, 5 gramas/dia de L-arginina, que provém principalmente da carne, do peixe, de aves domésticas e da síntese endógena da L-arginina pelos rins, a partir da L-citrulina; não havendo, por isso, a necessidade de suplementação em casos de homeostase^{15,21,24}.

Em animais, altas doses de arginina parecem apresentar efeitos tóxicos; mas, em humanos não há registro de nenhum caso de reação anafilática ou mesmo de efeitos colaterais, exceto eventuais desconfortos gástricos, após a administração da arginina nas concentrações descritas nos estudos citados⁴. A arginina, portanto, não provoca efeitos tóxicos, sendo bem tolerada em doses farmacológicas de até 500mg/kg/dia²⁵. Alguns estudos sugerem a administração de doses diárias de 30 a 60g de arginina oral, bem toleradas em pacientes com funções hepáticas e renais normais. Sugerem ainda a suplementação oral ou intravenosa de 10 a 30g de arginina por dia^{3,26}.

A proposição do uso de quantidades suplementares de arginina no suporte nutricional do portador de câncer tem sido avaliada não apenas como simples implemento de substrato nitrogenado, mas especialmente pelos seus efeitos farmacológicos, que possivelmente, ampliam os mecanismos de defesa imunológicos envolvidos e, conseqüentemente, melhoram o prognóstico do paciente^{19,27-29}.

Suplementação de L-arginina em pacientes com câncer gastrointestinal

Resultados benéficos foram encontrados, por Senkal et al.³⁰, com a administração de dieta enteral suplementada com arginina (13g), RNA e ácidos graxos Omega-3, em pacientes com câncer gastrointestinal (n=42) no período pós-operatório. Foi observada a estimulação da resposta imunológica e a diminuição da produção das citocinas, que são importantes mediadoras no aparecimento da caquexia: a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-2 (IL-2), o receptor IL-2, a interleucina-6 e o fator alfa de necrose do tumor (TFN-alfa)³⁰.

Braga et al.³¹ encontraram resultados positivos com a administração pré-cirúrgica de dieta enteral suplementada com arginina (12,5g), RNA e ácidos graxos Omega-3, em pacientes com neoplasia de colo-retto, estômago ou pâncreas. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: o grupo controle (n=104), que recebeu dieta enteral padrão, e o grupo suplementado (n=102), que recebeu dieta enriquecida. Verificou-se que a dieta suplementada aumentou a síntese de proteínas viscerais e significativamente reduziu a taxa de infecção pós-operatória e, também, a sua duração.

Outros resultados positivos foram encontrados por Kemen et al.³², com a administração de dieta enteral suplementada com arginina (12,5g), RNA e ácidos graxos Ômega-3 em pacientes com câncer gastrointestinal (n=42) após cirurgia. No pós-operatório dos pacientes que receberam dieta enteral suplementada, verificou-se uma melhora da resposta imunológica, pois tais pacientes superaram mais rapidamente a depressão imunológica após trauma cirúrgico.

May et al.³³ realizaram um estudo em pacientes (n=32) com tumor sólido, submetidos à suplementação oral líquida. Os pacientes foram divididos em grupo controle (n=14) e grupo suplementado (n=18), este recebendo suplementação de b-hidroxi-metilbutirato -HMB- (3g/dia), arginina (14g/dia) e glutamina (14g/dia). Os resultados demonstraram que a suplementação diária com

HMB/arg/gln propiciou o ganho de peso e de massa corporal livre de gordura em pacientes com câncer avançado e caquexia.

Wu et al.³⁴ avaliaram pacientes (n=48) com câncer gastrointestinal em uso de dieta enteral, divididos em dois grupos: o grupo controle (n=23) recebeu dieta enteral padrão; o outro grupo (n=25) foi alimentado com dieta enteral suplementada com glutamina, arginina e ácidos graxos Ômega-3. Foram observadas diferenças estatísticas significativas nas respostas pós-operatórias inflamatórias e imunológicas entre os dois grupos. O grupo suplementado apresentou níveis elevados de ON, linfócitos T, células T helper, linfócitos totais e células *natural-killer*. No pós-operatório, os níveis de IL-6 e TNF foram menores.

Gianotti et al.³⁵ desenvolveram um estudo com pacientes com câncer de estômago e colo-retal. Os pacientes do grupo controle (n=25) receberam, no pré-operatório, dieta enteral padrão; o outro grupo (n=25) recebeu no pré-operatório dieta enteral suplementada com arginina (12,5g), RNA e ácidos graxos Ômega-3. Ao término do estudo, notou-se que a alimentação enteral suplementada no pré-operatório modulou a produção de citocinas, realçou as células mediadoras da imunidade e a produção de proteínas viscerais, além de alterar, efetivamente, a resposta inflamatória.

Daly et al.³⁶ realizaram um estudo em pacientes selecionados, com câncer de esôfago (n=22), estômago (n=16) ou de pâncreas (n=22) e submetidos à dieta enteral. O grupo controle (n=30) recebeu dieta enteral padrão; o outro grupo (n=30) recebeu dieta enteral suplementada com arginina (13g), RNA e ácidos graxos Ômega-3. Os pacientes que receberam dieta enteral suplementada tiveram diminuição estatisticamente significativa da produção das PGE₂, além da redução de infecções pós-operatórias e de complicações com cicatrização da cirurgia.

Braga et al.³⁷ em estudo realizado com 40 pacientes com neoplasma de estômago e colo-retto, 7 dias antes da cirurgia dividiram os pacientes em grupo controle (n=20), que recebeu dieta enteral padrão, e outro grupo (n=20), que recebeu a mesma

dieta enriquecida com arginina, RNA e ácidos graxos Ômega-3. Após a cirurgia, ambos os grupos receberam as mesmas fórmulas respectivas por mais 7 dias. Ao serem avaliadas a função intestinal e as respostas imunes e inflamatórias, observou-se que a dieta enteral enriquecida melhorou significante-

mente a função intestinal e os mecanismos de defesa, ajudando positivamente na modulação das respostas imunes e inflamatórias pós-cirúrgicas.

Senkal et al.³⁸ encontraram resultados positivos em pacientes de pós-operatório de câncer gastrointestinal, submetidos à dieta enteral. O grupo

Quadro 2. Sumário de estudos clínicos com arginina em pacientes oncológicos.

Referência	Tipo estudo	Sujeitos	Dose de arginina e tipo de administração	Grupo controle	Resultados no grupo suplementado
Daly et al. ³⁹	Randomizado	85 adultos com câncer do trato gastrointestinal alto cirúrgico	12,5g/L com RNA, W3. Via enteral	Fórmula padrão	Redução na infecção e complicações na cicatrização
Daly et al. ⁴⁰	Randomizado	60 adultos com câncer do trato gastrointestinal alto cirúrgico	12,5g/L com RNA, W3. Via enteral	Fórmula padrão	Redução na infecção e complicações na cicatrização
Braga et al. ⁴¹	Randomizado, duplo-cego	60 adultos com câncer do trato gastrointestinal alto cirúrgico	12,5g/L com RNA, W3. Via enteral	Fórmula padrão	Diminuição das complicações pós-operatórias, de sepse, aumento nas proteínas viscerais e diminuição da IL-6
Gianotti et al. ⁴²	Randomizado	260 adultos com câncer do trato gastrointestinal alto cirúrgico	12,5g/L com RNA, W3. Via enteral	Fórmula padrão	Diminuição do tempo de internação e da concentração de IL-6, maiores concentrações de pré-albumina
Heys et al. ⁴³	Randomizado	18 adultos com câncer do trato gastrointestinal baixo cirúrgico	30g/d por 3 dias no pré-operatório adicionado a fórmula enteral padrão	Fórmula padrão	Maior percentagem de células CD16 ⁺ e CD56 ⁺ no tumor
Braga et al. ⁴⁴	Randomizado	30 adultos com adenocarcinoma gástrico	12,5g/L com RNA, W3 no pré-operatório por 7 dias e por 7 dias no pós-operatório	Mesma fórmula oferecida apenas por 7 dias no período pós-operatório	Maior concentração plasmática de pré-albumina e menor concentração de IL-6 no pós-operatório
Sigal et al. ⁴⁵	Randomizado, duplo-cego	30 adultos com câncer do trato gastrointestinal baixo cirúrgico	20g/d via parenteral	Parenteral padrão	Não apresentou diferenças
Schilling et al. ⁴⁶	Randomizado	41 adultos com câncer do trato gastrointestinal alto e baixo cirúrgico	12,5g/L com RNA, W3. Via enteral	Fórmula padrão	Não foram verificadas diferenças
Braga et al. ⁴⁷	Randomizado	166 adultos com câncer do trato gastrointestinal alto cirúrgico	12,5g/L com RNA, W3. Via enteral	Fórmula padrão	Não foram verificadas diferenças

controle (n=77) recebeu dieta enteral padrão; o grupo suplementado (n=77) recebeu dieta enteral suplementada com arginina (12,4g), nucleotídeos e ácidos graxos Ômega-3. Os pacientes que receberam a dieta suplementada, tiveram uma significativa redução da taxa de infecções pós-operatórias e de complicações na cicatrização.

Vários estudos clínicos foram realizados sobre a utilização da arginina (Quadro 2), cujos resultados verificaram que a utilização de arginina diminuiu as complicações referentes à internação e cirurgias, levando a uma otimização e diminuição do tempo de internação dos pacientes com câncer gastrointestinal³⁹⁻⁴⁴.

Senkal et al.⁴⁸ avaliaram a administração de dieta enteral com imunonutrientes no pré-operatório de pacientes com neoplasia do trato gastrointestinal. O grupo controle (n=89) recebeu dieta enteral padrão; o outro grupo (n=89) recebeu dieta enteral com arginina (12,4g), RNA e ácidos graxos Ômega-3. No grupo que recebeu, no pré-operatório, a dieta enteral suplementada com os nutrientes citados, verificou-se uma diminuição na ocorrência de infecções pós-operatórias e redução substancial no custo do tratamento.

Di Carlo et al.⁴⁹ avaliaram 100 pacientes com câncer de cabeça de pâncreas. Os pacientes foram divididos em três grupos: o grupo controle (n=35) recebeu dieta enteral padrão; o segundo grupo (n=33) recebeu dieta enteral enriquecida com arginina (12,4g), RNA e ácidos graxos Ômega-3; o terceiro grupo (n=32) recebeu nutrição parenteral total. A alimentação pós-operatória reiniciou-se após 12 horas. Ao final, foi observado que o grupo com a dieta enteral enriquecida apresentou menor tempo de internação hospitalar e menor taxa de complicações.

Gianotti et al.⁵⁰ avaliaram 212 pacientes com câncer no pâncreas no período pós-operatório de pancreatoduodenotectomia (PD). Os pacientes foram divididos randomicamente em 3 grupos: o grupo controle (n=73) recebeu dieta enteral padrão; o segundo grupo (n=71) recebeu dieta enteral enriquecida com arginina (12,4g), RNA e ácidos

graxos Ômega-3; o terceiro grupo (n=68) recebeu nutrição parenteral total. Na análise dos resultados, verificou-se que, os pacientes alimentados com dieta enteral enriquecida, apresentaram melhor recuperação nos parâmetros metabólicos imunológicos que os pacientes dos outros dois grupos. Os mesmos pacientes com dieta enteral enriquecida apresentaram uma taxa menor de complicações pós-operatórias, além de apresentarem menor tempo de internação hospitalar.

Braga et al.⁵¹ avaliaram 305 pacientes com câncer no trato gastrointestinal; estes foram divididos nos seguintes grupos, recebendo, antes da cirurgia: grupo (1), suplementação oral de fórmula contendo arginina (12,5g), ácidos graxos Ômega-3 e RNA (n=102); grupo (2), suplementação oral utilizando a mesma fórmula enriquecida, também com infusão jejunal no pós-operatório (n=101); grupo (3), dieta oral sem suplementação, também infundida após a cirurgia (n=102). Foi verificado que os grupos (1) e (2) suplementados com dieta enriquecida apresentaram menor taxa de infusão pós-operatória em comparação ao grupo 3, com 13,7%, 15,8% e 30,0% respectivamente.

Braga et al.⁵² avaliaram 150 pacientes desnutridos com câncer gastrointestinal submetidos à cirurgia eletiva. Um grupo (n=50) recebeu, no pós-operatório, dieta enteral padrão; outro grupo (n=50) recebeu por via oral 1L/dia, durante 7 dias antes da cirurgia, uma dieta enriquecida com arginina (12,5g), ácidos graxos Ômega-3 e RNA. Após a cirurgia, este grupo recebeu a mesma dieta enteral padrão, oferecida ao grupo controle. O terceiro grupo (n=50) recebeu, antes da cirurgia, por via oral a dieta líquida enriquecida (1L/dia); após a cirurgia, estes pacientes receberam dieta enteral com a mesma fórmula enriquecida. Os resultados demonstram que o grupo 3 apresentou a menor taxa de complicações e o menor tempo de internação. Segundo concluíram os pesquisadores, a imunonutrição no período pré-operatório foi importante na melhoria do prognóstico dos pacientes desnutridos com câncer.

Entretanto, também foram obtidos resultados sem significância estatística, em estudos de pacientes

com câncer gastrointestinal após suplementação nutricional com arginina. Heslin et al.⁵³ realizaram um estudo com 195 pacientes com diagnóstico pré-operatório de câncer de esôfago, de estômago, pancreático ou das vias biliares, submetidos à dieta enteral. O grupo controle (n=98) recebeu dieta enteral padrão; o outro grupo (n=97) recebeu dieta enteral suplementada com arginina (12,5g), RNA e ácidos graxos Ômega-3. Após o estudo, não foram observadas diferenças significativas entre as condições dos grupos.

McCarter et al.⁵⁴ também encontraram resultados sem significância estatística após a utilização da arginina. Usou suplementação líquida oral, pré-cirúrgica, em pacientes portadores de câncer gastrointestinal (n=38), os quais foram separados em 3 grupos. O grupo 1 recebeu suplemento oral padrão; o grupo 2 recebeu suplemento similar com adição de arginina (20g); o grupo 3 recebeu suplemento similar, adicionado de arginina (20g) e ácidos graxos Omega-3. Ao final do estudo, verificou-se que a suplementação não aumentou a proliferação de linfócitos ou função dos monócitos nos pacientes com câncer pré-cirúrgico.

CONCLUSÃO

Os estudos revisados sugerem que a suplementação de L-arginina no suporte nutricional de pacientes oncológicos pode ter um papel importante no prognóstico, devido à participação da L-arginina no metabolismo nitrogenado, na estimulação do sistema imunológico, e na melhora dos processos de cicatrização.

Mas deve-se observar que, na maioria dos estudos analisados, a suplementação constituía-se de arginina acompanhada de outros componentes, também considerados imunoestimulantes, concluindo-se que estes estariam atuando em conjunto com a arginina para chegar aos efeitos positivos encontrados. Além disso, os efeitos clínicos da suplementação de L-arginina ainda não estão completamente elucidados no que se refere à dosagem que traria efeito farmacológico quando suplementada na terapia nutricional. Contudo, pode-se inferir, segundo

os estudos clínicos avaliados, que valores acima de 12g de arginina já causariam efeitos positivos durante a suplementação.

A análise crítica dos resultados de tais estudos indica serem necessários mais estudos clínicos, placebo-controlados e randomizados, para se estabelecer a relação dose-efeito benéfica da suplementação com arginina.

REFERÊNCIAS

1. Loss SH. Nutrição e imunidade. Rev HCPA. 1999; 19 (3):388-95.
2. David CM, Kortebe E, Fonte JCM, Ribeiro P, Rocha RGA. Terapia nutricional no paciente grave. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.
3. Waitzberg DL, et al. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3a.ed., São Paulo: Atheneu; 2001.
4. Heys SD, Gough DB, Eremin O. Is nutritional support in patients with cancer undergoing surgery beneficial? Eur J Surg Oncol. 1996, 22(3):292-7.
5. Novaes MRCG, Lima LAM. Suplementação nutricional com L-arginina: uma terapêutica coadjuvante em portadores de câncer. Rev Metab Nutr. 1998; 5(3-4):40-4.
6. Cuppari L, et al. Guia de nutrição: Nutrição clínica no adulto. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar. UNIFESP/Escola Paulista de Medicina. São Paulo: Manole; 2002.
7. Imoberdorf R. Immuno-Nutrition: Designer diets in cancer. Support Care Cancer. 1997; 5:381-6.
8. Ileyland D K, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. JAMA. 2001; 286(8): 944-53.
9. Wilkes G. Nutrition: The forgotten Ingredient in Cancer Care. AJN. 2000; 100(4):46-51.
10. Heslin MJ, Brennan MF. Advances in perioperative nutrition: Cancer. World J Surg. 2000; 24(12): 1477-85.
11. Soares EC, Câmara R. Imunomoduladores nutricionais em neoplasias. Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo. 1993; 48(6):261-3.
12. Garlick PJ, McNurlan MA. Protein metabolism in the cancer patient. Biochimie. 1994; 76:713-7.
13. Waitzberg DL, et al. Proposta para tratamento da desnutrição hospitalar no Brasil: inquérito brasileiro de avaliação nutricional hospitalar (IBRANUTRI).

- Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral; 1997.
14. American Society of Hospital Pharmacists ASHP. Technical Assistance Bulletin on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products. *Am J Hosp Pharm.* 1993; 50:2386-98.
 15. Filho RF, Zilberstein B. Óxido Nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. *Metabolismo, síntese e funções.* *Rev Ass Med Bras.* 2000; 46(3):265-71.
 16. Neilly PJD, Kirk SJ, Gardiner KR, Rowlands BJ. The L-arginine/nitric oxide Parthway: Biological properties and therapeutic applications. *Ulster Med J.* 1994; 63(2):193-200.
 17. Shinde UA, Mehta AA, Goyal RK. Nitric oxide: A molecule of the millennium. *Ind J Exp Biol.* 2000; 38:201-10.
 18. Heys SD, Gough DB, Khan L, Eremin O. Nutritional pharmacology and malignant disease: A therapeutic modality in patients with cancer. *Br J Surg.* 1996; 83(5):608-19.
 19. Novaes MRCG, Lima LAM, Souza MV. Efeitos farmacológicos da suplementação dietética com L-arginina a 6% em tumores experimentais. *Rev Metab Nutr.* 2003; 7(2):52-6.
 20. Brittenden J, Heys SD, Ross J, Park KGM, Eremin O. Nutritional pharmacology: Effects of L-arginine on host defences, response to trauma and tumor growth. *Clin Sci (Lond).* 1994; 86(2):123-32.
 21. Novaes MRCG, Lima LAM, Souza MV. Maillard's reaction in parenteral solutions supplemented with arginine. *Arch Latinoam Nutr.* 2001; 5(3):265-8.
 22. Brittenden J, Heys SD, Eremin O. L-arginine and malignant disease: A potential therapeutic role? *Eur J Surg Oncol.* 1994; 20(2):189-92.
 23. Novaes MRCG. Efeitos da suplementação nutricional com L-arginina no tumor de Walker 256 [tese]. Brasília: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília; 1999.
 24. Ruiz AP, Calzadilha AR, Gómez VMS, Chacón RP. El papel de Óxido Nítrico en la hemodinámica, hemostasia e inflamación. *Rev. Cubana Estomatal.* 1997; 34(2):84-6.
 25. Novaes MRCG, Lima LAM. Efeitos da suplementação dietética com L-arginina no paciente oncológico. Uma revisão da literatura. *Arch Latinoam Nutr.* 1999; 49(4):301-8.
 26. O'Flaherty L, Bouchier-Hays DJ. Immunonutrition and surgical practice. *Proc Nutr Soc.* 1999; 58:831-7.
 27. Novaes MRCG, Lima LAM, Ribeiro JEG, Magalhães AV, Souza MV, Morhy L. Efeitos farmacológicos da suplementação dietética com arginina em ratos com tumor sólido de Walker 256. *Arch Latinoam Nutr.* 2000; 50(3):230-6.
 28. Novaes MRCG, Beal F. Suporte nutricional com arginina: perspectivas terapêuticas em portadores de câncer. *SBRA FH.* 2003; (1):14-9.
 29. Novaes MRCG, Pantaleão CM. Efeitos farmacológicos da suplementação nutricional de L-arginina em pacientes com câncer gastrointestinal. *Rev Bras Nutr Clin.* 2004; 19(1):26-31.
 30. Senkal M, et al. Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with a Diet Enriched with Arginine, RNA and Omega-3 Fatty Acids in Patients with Upper Gastrointestinal Cancer. *Eur J Surg.* 1995; 161:115-22.
 31. Braga M, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery. *Arch Surg.* 1999; 134:428-33.
 32. Kemen M, et al. Early postoperative enteral nutrition with arginine- W-3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: An immunologic evaluation of Impact®. *Crit Care Med.* 1995; 23(4):652-9.
 33. May PE, Barber A, D'Olimpio JT, Houriheme A, Abumrad NN. Reversal os cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of b-hydroxy-b-methylbutyrate, arginine and glutamine. *Am J Surg.* 2002; 183:471-9.
 34. Wu GH, Zang YW, Wu ZH. Inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2001; 7(3):357-62.
 35. Gianotti L, et al. A prospective, randomized clinical trial on perioperative feeding with an Arginine, Omega-3 Fatty Acid and RNA Enriched Enteral diet: Effect on host response and nutritional status. *JPEN.* 1999; 23(6):314-20.
 36. Daly JM, Weintraub MSN, Shou J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg.* 1995; 221(4):327-38.
 37. Braga M, et al. Gut function and immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas. *Arch Surg.* 1996; 131:1257-65.
 38. Senkal M, et al. Early postoperative enteral immunonutrition: Clinical outcome and cost comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med.* 1997; 25(9):1489-96.
 39. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine A. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA and omega3 fatty acid in patients after operation: Immunologic,

- metabolic and clinical outcome. *Surgery*. 1992; 1(2):56-67.
40. Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg*. 1995; 221:327-38.
41. Braga M, Vignali A, Gianotti L, Cesari A, Profili M. Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations. *Eur J Surg*. 1996;162:105-12.
42. Gianotti L, Braga M, Vignali A. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. *Arch Surg*. 1997;132: 1222-30.
43. Heys SD, Segar A, Payne S, Bruce DM, Kernohan N, Eremin O. Dietary supplementation with L-arginine: Modulation of tumourinfiltrating lymphocytes in patients with colorectal cancer. *Br J Surg*. 1997; 84:238-41.
44. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Cesari A, Bisagni P, Di Carlo V. Artificial nutrition after major abdominal surgery: Impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med*. 1998; 26:24-30.
45. Sigal RK, Shou J, Daly JM. Parenteral arginine infusion in humans: Nutrient substrate or pharmacologic agent? *JPEN*. 1992;16:423-8.
46. Shilling J, Vranjes N, Fierz W. Clinical outcome and immunology of postoperative arginine, omega-3 fatty acids, and nucleotide enriched enteral feeding: A randomized prospective comparison with standart enteral and low calorie/low fat i.v. solutions. *Nutrition*. 1996;12:429.
47. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Di Carlo V. Immunonutrition in gastric cancer surgical patients. *Nutrition*. 1998; 14:831-5.
48. Senkal M, et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery. *Arch Surg*. 1999; 134:1309-16.
49. Di Carlo V, Gianotti L, Balzano G, Zerbi A, Braga M. Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. *Dig Surg*. 1999; 16:320-6.
50. Gianotti L, Braga M, Gentillini O, Balzano G, Zerbi A, Di Carlo V. Artificial nutrition after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas*. 2000; 21(4):344-51.
51. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V: A Randomized Controlled Trial of Preoperative Oral Supplementation with a Specialized Diet in Patients with Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology*. 2002; 122(7):1763-70.
52. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional Approach in Malnourished Surgical Patients: A prospective randomized study. *Arch Surg*. 2002; 137:174-80.
53. Heslin MJ, et al. A prospective, randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. *Ann Surg*. 1997; 226(4): 567-80.
54. McCarter MD, Gentilini OD, Gomez ME, Daly JM. Preoperative oral supplement with immunonutrients in cancer patients. *JPEN*. 1998; 22(4): 206-11.

Recebido para publicação em 19 de dezembro de 2002 e aprovado em 12 de agosto de 2004.

FISIOLOGIA DOS ADRENOCEPTORES CARDÍACOS

PHYSIOLOGY OF CARDIAC ADRENOCEPTORS

Wagner Jesus PINTO¹Silvana Maria GUIDA-CARDOSO¹Miguel Arcanjo AREAS¹

RESUMO

Adrenoceptores (receptores adrenérgicos ou AR.'s) são proteínas de sete alças ancoradas à membrana plasmática, que respondem a estímulos catecolaminérgicos. São classificados em α -adrenoceptores e β -adrenoceptores, sendo que há dois subtipos principais de α receptores adrenérgicos (α_1 e α_2) e três subtipos de β -adrenoceptores (β_1 , β_2 e β_3), embora se especule sobre a existência de um receptor β_4 . Os receptores adrenérgicos- α_1 ativam a maquinaria da fosfolipase C, gerando inositol trifosfato (IP₃) e diacilglicerol como segundos mensageiros intracelulares, enquanto que os receptores adrenérgicos- α_2 estão acoplados à adenilato ciclase e, no meio intracelular, reduzem a formação de adenosina monofosfato cíclico, inibindo o canal de cálcio, de maneira que a ativação dessa subclasse de receptores promove efeitos inibitórios na célula onde está presente. Em contrapartida, todos os receptores adrenérgicos β aumentam a formação de adenosina monofosfato cíclico intracelular. Na vigência de estímulos prolongados, os receptores adrenérgicos sofrem dessensibilização, assim como vários outros sistemas biológicos de sinalização. A dessensibilização pode se dar pelos seguintes meios: fosforilação via cinases específicas; fosforilação por cinases efetoras; por endocitose do receptor; *down-regulation*, via fosforilação da subunidade α da proteína G; e, finalmente, por redução da transcrição intracelular de RNA-mensageiro. A integridade fisiológica dos receptores adrenérgicos é dependente de um meio ideal que pode sofrer alterações em função de diversos fatores, tais como a hipercolesterolemia e o estresse oxidativo.

Termos de indexação: colesterol, fisiologia, fisiologia cardiovascular, receptores adrenérgicos.

¹ Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas. Caixa Postal 6109, 13083-970, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: WJ. PINTO. E-mail: <wagnerjp70@directnet.com.br>.

ABSTRACT

Adrenoceptors (adrenergic receptors, AR.'s) are seven-loop proteins which, docked in the plasmatic membrane, respond to catecholaminergic stimuli. They are classified in alpha-adrenergic receptors (α -adrenoceptors or α AR.'s) e beta-adrenergic receptors (β -adrenoceptors or β AR.'s). There are two main subtypes of alpha-adrenergic receptors (α_1 and α_2) and three subtypes of beta-adrenergic receptors (β_1 , β_2 and β_3); besides, there's speculation about the existence of the receiver β_4 . The α_1 - adrenergic receptors activates the intracelular mechanism of phospholipase C, generating inositol triphosphate (IP3) and diacylglycerol as intracellular second-messengers, while the α_2 - adrenergic receptors is coupled to the adenylate cyclase generating mechanism and, in intracellular milieu, reduce the formation of adenosine monophosphate cyclic, inhibiting the calcium channel, so that the activation of this subclass receptor promotes inhibitory effects in the cell where it is present. Nevertheless, all β -adrenoceptors increase the formation of intracellular adenosine monophosphate cyclic. When there are prolonged stimuli, they trigger desensitization of adrenergic receptors, as well as of several other biological signaling systems. The desensitization may happen by the following mechanisms: phosphorylation by specific kinase, phosphorylation by effectory kinase, endocytosis of the receptor; down-regulation, by phosphorylation of the G protein subunity and, finally, by reduction of the RNA-messenger intracellular transcription. The physiologic integrity of adrenergic receptors is dependent on an ideal environment, which may, however, undergo alterations due to diverse factors, such as hypercholesterolemia and exposure to free radicals.

Indexing terms: cholesterol, physiology, cardiovascular physiology, adrenergic-receptors.

INTRODUÇÃO

Os adrenoceptores (receptores adrenérgicos ou AR.'s) fazem parte da superfamília de receptores de sete alças transmembrânicas acopladas à proteína G. Os receptores desta superfamília apresentam um segmento N-terminal-extracelular, 7 domínios transmembranares (TMs), 3 alças extracelulares, 3 alças intracelulares, mais um segmento C-terminal-intracelular¹. Uma quarta alça citoplasmática é formada quando o segmento C-terminal é palmitoilado numa cisteína, função necessária no fenômeno de dessensibilização. Cada uma das 7 TMs é geralmente composta por 20-27 resíduos de aminoácidos; o segmento N-terminal, de 7 a 595 resíduos; as alças, de 5 a 230; e os segmentos C-terminal, de 12 a 359². Esses domínios variam muito no seu tamanho, indicando estruturas e funções diversas. Curiosamente, há alguma correlação positiva entre o comprimento do segmento N-terminal e o tamanho do ligante,

sugerindo um papel ativo deste segmento no acoplamento do agonista, especialmente para grandes polipeptídeos e hormônios glicoprotéicos.

Os efeitos biológicos das catecolaminas são mediados por dois tipos de receptores adrenérgicos, α e β . As catecolaminas são compostos que apresentam um núcleo catecol (um anel benzênico com dois grupamentos hidroxilas adjacentes) e uma cadeia lateral contendo um radical amina. Do ponto de vista farmacológico, as principais catecolaminas são: adrenalina, noradrenalina, dopamina e isoprenalina (Figura 1).

A noradrenalina é liberada por terminações simpáticas pós-ganglionares, enquanto que a adrenalina é liberada pela medula da glândula supra-renal. Já a dopamina é um precursor metabólico da noradrenalina e da adrenalina, o qual atua como neurotransmissor no cérebro e possivelmente também no sistema nervoso periférico. A isoprenalina é uma catecolamina sintética, derivada

da noradrenalina. Os receptores adrenérgicos podem ser classificados em termos de potência do agonista, a saber:

Receptores do tipo $\alpha \rightarrow$ Noradrenalina > Adrenalina > Isoprenalina

Receptores do tipo $\beta \rightarrow$ Isoprenalina > Adrenalina > Noradrenalina

Existem dois subtipos principais de receptores adrenérgicos do tipo α (α_1 e α_2) e três subtipos de receptores β -adrenérgicos (β_1 , β_2 e β_3) embora se especule sobre a existência de um receptor β_4 . Estudos de clonagem comprovam que todos pertencem à superfamília dos receptores acoplados à proteína G, sendo que os receptores α_1 ativam a maquinaria da fosfolipase C gerando assim inositol trifosfato (IP₃) e diacilglicerol (DAG) como segundos mensageiros, enquanto que os receptores α_2 estão acoplados negativamente à adenilato ciclase, promovendo sua inibição e reduzindo assim a formação de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) no meio intracelular e inibindo o canal de cálcio, de maneira que a ativação dessa subclasse de receptores, promove efeitos inibitórios na célula onde está presente.

Em contrapartida, todos os receptores do tipo β aumentam a formação de AMPC intracelular. No coração, os adrenoceptores respondem às catecolaminas geralmente de forma oposta: enquanto os adrenoceptores deprimem a atividade cardíaca, os β -adrenérgicos a estimulam. Estão

distribuídos em diversos tecidos e órgãos, exercendo efeitos inibitórios ou estimuladores em função da maquinaria bioquímica enzimática que acionam no meio intracelular (Quadro 1).

Configuração espacial dos adrenoceptores

Os adrenoceptores apresentam sete alças transmembrânicas (TMs) por uma razão estrutural e funcional. Sete alças podem ser o mínimo necessário para se formarem 6 alças e um núcleo transmembranar, com tamanho e versatilidade suficientes para oferecer um grande repertório de especificidades, mecanismos de regulação e locais de contato para proteínas G e outras moléculas sinalizadoras, como por exemplo, cinases, fosfolipase C, cinases acopladas às proteínas G, arrestina, calmodulina, e/ou proteína cinase C.

Em contraste, cinco alças TMs podem ser insuficientes para formar um núcleo transmembranar estável e flexível, enquanto que nove seria mais que o necessário.

Algumas \bullet -hélices TM estão inclinadas na membrana. Por exemplo, o domínio TM-3 da rodopsina animal é o mais inclinado ($\sim 30^\circ$) enquanto que os TMs 4, 6 e 7 são os menos inclinados. Os TMs 3, 5 e 6 são projetados da bicamada lipídica para a superfície extracelular mais que os outros. Os adrenoceptores estão arranjados como uma estrutura fechada no sentido anti-horário desde o TM1 até

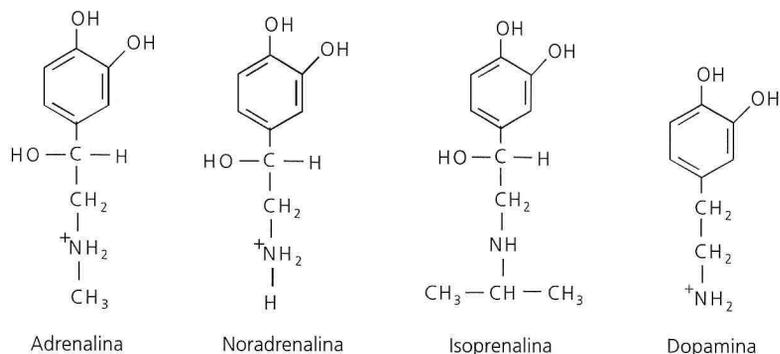
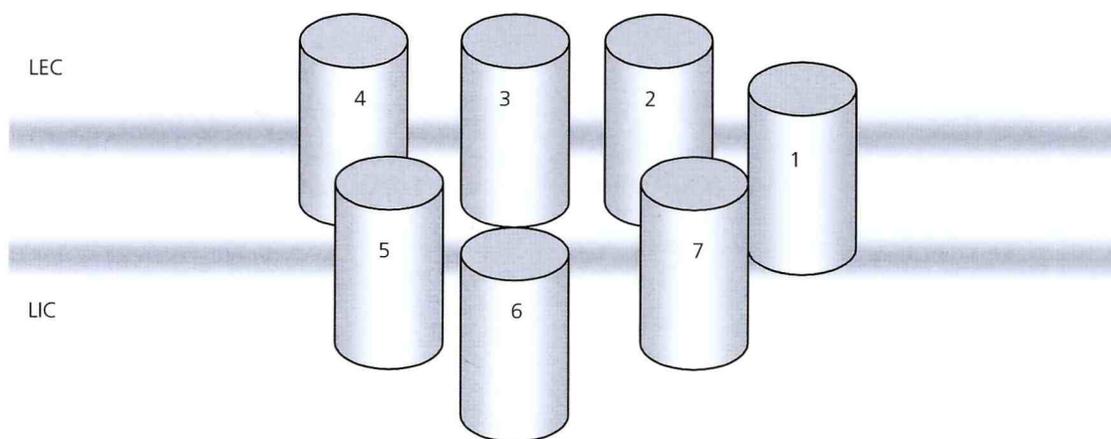


Figura 1. As principais catecolaminas, adrenalina, noradrenalina, dopamina e isoprenalina.

Quadro 1. Efeitos desencadeados em função da estimulação de diferentes tipos de receptores adrenérgicos.

Efeitos sobre	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	$\beta 3$
Vasos sanguíneos	Vasoconstrição	Vasoconstrição		Vasoconstrição	
Pulmões	Broncoconstrição			Broncodilatação	
Musculatura do TGI	Relaxamento	Relaxamento			
Míométrio	Contração			Relaxamento	
Músculo deturor				Relaxamento	
Íris	Contração				
Freqüência cardíaca			Aumento		
Inotropismo cardíaco			Aumento		
Músculos esqueléticos				Tremor	Termogênese
Glicogênio hepático	Glicogenólise			Glicogenólise	
Tecido adiposo					Lipólise
Secreção de insulina		Redução			
Terminações adrenérgicas		Redução da extrusão de vesículas	Aumento da extrusão de vesículas		
Terminações colinérgicas		Redução da extrusão de vesículas			
Saliva	Aumento da concentração de K^+		Aumento da concentração de ptialina		
Agregação plaquetária		Aumento			
Liberação de histamina via mastócitos				Inibição	

**Figura 2.** Disposição de um receptor de sete alças transmembrânicas. Arranjo anti-horário dos domínios transmembrânicos.

TM7, quando observados a partir da face extracelular (Figura 2). Tal orientação dos domínios TMs impõe especificidades estereoquímica e geométrica por parte do ligante, tanto ao núcleo TM, como à sua

ligação. Neste arranjo, o núcleo é constituído principalmente pelas porções TM-2, 3, 5, 6, e talvez 7, enquanto que os TM-1 e 4 são mantidos na periferia. Este arranjo é consistente com a percepção

de que, quanto mais hidrofílicos os domínios (TM-1, 4 e 7), mais expostos à bicamada lipídica, em contraste com os domínios mais hidrofóbicos (TM-2, 3, 5 e 6).

Desconhece-se a existência de proteínas de sete alças cujas porções TM assumam uma configuração aberta de TM-1 a TM-7. Arranjos diferentes podem prover mecanismos distintos para a interação agonista-receptor. Por exemplo, se o domínio TM-7 se associar, mais fortemente com o TM-2 do que com o TM 1, um espaço profundo surgirá entre TMs 1 e 7. Este espaço pode fornecer um local de ligação para a cadeia de ácido graxo do ácido lisofosfatídico.

Adicionalmente, os TMs 1 e 7 de um receptor TM de sete alças podem associar-se com os TMs 1 e 7 de outro receptor para formar um dímero. Assim, ao que parece, a evolução direcionou o desenvolvimento estrutural dos adrenoceptores para um arranjo que fosse mais energeticamente adequado.

Os β -Adrenoceptores

O gen que expressa o β -adrenoceptor humano (AR- β) localiza-se no braço longo do cromossomo 5, apresentando aproximadamente 1200 pares de bases. O β -adrenoceptor apresenta cerca de 413 resíduos de aminoácidos em sua seqüência, com um peso de 46 mil daltons. No coração, sua estimulação promove taquicardia e inotropismo positivo, aumentando a demanda de oxigênio e nutrientes para os demais tecidos e órgãos. β_1 , β_2 e β_3 encontram-se no átrio, enquanto que β_1 está mais presente nos ventrículos.

Especula-se que um quarto subtipo de receptor β , denominado β_4 (ainda não clonado), parece também estar presente no coração. Os adrenoceptores β_1 , β_2 e β_3 diferem entre si principalmente quanto à afinidade pelas catecolaminas; enquanto o receptor β_1 apresenta a mesma afinidade tanto para adrenalina quanto para noradrenalina, o receptor β_2 tem muito mais afinidade pela adrenalina do que pela noradrenalina.

Diversos autores demonstraram que o adrenoceptor β_2 apresenta dois domínios principais: o

primeiro é constituído pelo terminal amina até o centro da terceira hélice transmembrânica; o segundo, compreende o intervalo que vai do centro da terceira hélice transmembrânica até a porção carboxiterminal intracelular (Figura 3). Quando sintetizadas separadamente, essas duas porções podem ser unidas de forma não covalente, dando origem a um receptor β_2 funcional.

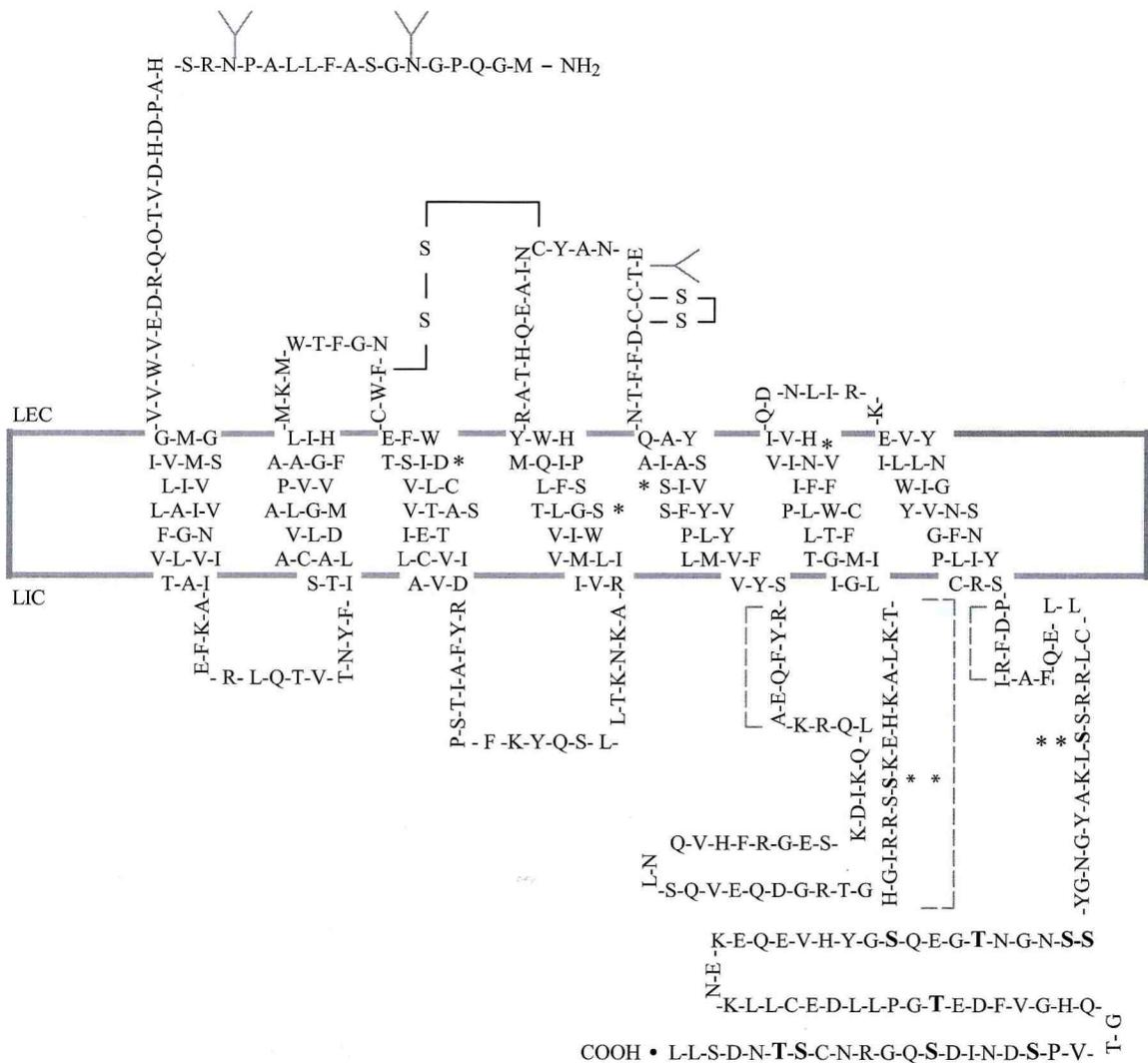
Assim sendo, supunha-se que a presença do agonista, por interagir com aminoácidos específicos do receptor, promoveria uma condição conformacional que seria reconhecida pela proteína G. Em contrapartida, o antagonista estabeleceria um arranjo conformacional que não viabilizaria esse reconhecimento, tornando o receptor irresponsivo. Contudo, recentemente surgiram evidências de que, na ausência do ligante, a conformação espacial do receptor poderia alternar entre duas formas ativa e inativa, privilegiando porém, a forma inativa³.

No caso do receptor β_2 , por exemplo, estaria na forma ativada quando seu domínio intracelular estivesse associado à subunidade α da proteína G, juntamente com a molécula de guanosina trifosfato (GTP). Assim, o complexo subunidade α -GTP, ativando a adenililciclase, converteria o ATP em AMPc, ao passo que, neste momento, o GTP ligado à subunidade α da proteína G é convertido a GDP. O aumento intracelular dos níveis de AMPc causaria redução da afinidade da subunidade α da proteína G para com a adenilciclase, culminando com o retorno do receptor β_2 a seu estado inativo. É provável que o agonista β_2 exerça seus efeitos, não através da mudança conformacional do receptor, mas sim por meio da alteração temporária do estado inativo para o estado ativo do receptor.

Assim, a função do agonista seria amplificar o estado ativo inerente do receptor. Há muitas evidências de que esse mecanismo realmente ocorra, uma vez que as mutações em aminoácidos específicos na seqüência do receptor β_2 , conduzem a alterações do estado de equilíbrio do receptor. Este passa a permanecer no estado ativado, apresentando aumentos intracelulares de segundos mensageiros (AMPc), ainda que na ausência do agonista.

Mutações em determinados sítios do receptor β_2 nos possibilitam identificar regiões de importância na ligação agonista-receptor e receptor-proteína G. Alguns resíduos são de importância capital no

acoplamento do agonista ao sítio ativo do receptor β_2 , são eles: o aspartato (Asp), resíduo 29 contado a partir do grupamento amina extracelular, dois resíduos de serina (Ser), 204 e 207, ambos presentes



[] = Destaca as regiões onde o receptor liga-se à proteína G; * Indica os sítios de ligação do agonista; ** Sítios de fosforilação pela PKA;
 Y = indica glicosilação; T-S.... resíduos em destaque (letras maiores e em negrito) são locais de fosforilação pela β ARK.

Figura 3. Topologia do adrenoceptor β_2 com suas regiões ou domínios relevantes indicados. O receptor adrenérgico- β_2 apresenta sete domínios transmembrânicos em α -hélice com 24 resíduos hidrofóbicos cada, apresenta no segmento extracelular amino-terminal dois sítios de glicosilação. As alças hidrofílicas que conectam os sete domínios hidrofílicos não são necessárias para a conexão com o ligante (adrenalina), uma vez que o acoplamento se dá no núcleo hidrofóbico do receptor. A ligação da adrenalina com o receptor adrenérgico- β_2 inicia a cascata da proteína G ativando a adenilciclase e com isso gerando AMPc como segundo mensageiro intracelular. A substituição do aminoácido Asp 113 no terceiro domínio transmembrana por um Asn ou Gln resulta em um dramático efeito de redução de afinidade do receptor para com o agonista. Esse resíduo de Asp parece ser conservado em todos os receptores que ligam a aminas biogênicas e que são modulados por mecanismo de proteína G, mas encontra-se ausente nos receptores cujos ligantes não são aminas. Adaptado de Johnson⁴.

no quinto domínio transmembrânico, e duas fenilalaninas (Phe), resíduos 259 e 290, presentes no sexto domínio transmembrânico³.

Assim sendo, estabeleceu-se que o agonista liga-se ao receptor β_2 em sítios hidrofóbicos localizados no terceiro, quarto e quinto domínios transmembrânicos. O resíduo de aspartato liga-se ao nitrogênio do agonista do receptor β_2 , enquanto que os dois resíduos de serina interagem com o radical hidroxil, do anel de fenil. Outros resíduos podem também ser importantes no reconhecimento do agonista, como é o caso do aspartato (79) presente na segunda hélice transmembrânica e da treonina (164). Os antagonistas β_2 por sua vez não interagem com os mesmos resíduos de aminoácidos que os agonistas. Embora especule-se que os agonistas possam estar ligados ao aspartato-113, parece que não interagem com os dois resíduos de serina no quinto domínio transmembrânico, mas sim com a asparagina, resíduo 312 no sétimo domínio transmembrânico⁴.

Embora a fisiologia dos adrenoceptores β_3 não esteja completamente estabelecida, parecem estar acoplados a uma proteína G a qual modula o influxo de potássio, visto que, sob estímulo de agonistas seletivos, promove cardiodepressão com redução da amplitude do potencial de ação. O adrenoceptor β_3 é uma proteína de 408 resíduos de aminoácidos, que não apresenta sítios intracelulares de fosforilação pela PKA ou β ARK, como é o caso do β_1 e β_2 .

Estudos comparativos mostram que o receptor β_3 apresenta seqüência de aminoácidos similar à dos adrenoceptores β_1 e β_2 , sendo que as porções homólogas entre esses três receptores restringem-se à região das hélices transmembrânicas, próximas das alças intracelulares. Tem-se demonstrado que é nessas regiões que ocorre tanto o acoplamento do agonista ao receptor como a interação do receptor com a proteína G⁵. Os aminoácidos envolvidos no acoplamento com o ligante foram identificados; são eles: (a) Asp-117, presente na terceira hélice transmembrânica, um resíduo essencial para a ligação de todas as aminas biogênicas (a porção acíclica da cadeia, provavelmente forma uma ponte

salina como o grupamento básico do ligante); (b) Ser-169, presente na quarta hélice, parece formar uma ponte de hidrogênio com o radical hidroxil da etanolamina; (c) Ser-209 e Ser-212 na quinta hélice, também encontradas em diversos receptores de aminas biogênicas, formam pontes de hidrogênio com o radical hidroxil do catecol; e, (d) Fen-309, localizada na sexta hélice, estaria envolvida em uma interação hidrofóbica com o anel aromático da catecolamina (Figura 4). Dois domínios transmembrânicos estão envolvidos na ativação da subunidade α da proteína G: o segundo, o qual apresenta um resíduo de Asp-83, e o sétimo, que apresenta a Tyr-336⁴.

Busca-se ainda uma explicação razoável do porquê vários antagonistas β_2 comportam-se como agonistas β_3 (Figura 5). Modelos elaborados em computadores mostraram que o receptor β_3 apresenta um maior sítio de ligação ao agonista em relação aos receptores β_1 e β_2 , em função da menor quantidade de resíduos de aminoácidos que formam esse sítio. Assim sendo, o β_3 seria capaz de acomodar agonistas que para β_1 e β_2 seriam muito grandes⁷. A região de interação do receptor β_3 com a subunidade α da proteína G muito provavelmente deve estar situada no mesmo local proposto para o receptor β_2 , ou seja, entre a segunda e terceira alça intracelular e também no domínio carboxiterminal.

Embora todos os receptores do tipo β estejam ligados à proteína G e deflagrem a cascata da adenililciclase, tem-se proposto que os receptores do tipo β possam também interagir com diferentes subtipos de subunidades α da proteína G ou com algum dos cinco ou doze gens que codificam a subunidade β ou γ , respectivamente, dessa proteína.

Outros estudos propõem ainda que o receptor β_3 possa desencadear mais que um segundo mensageiro intracelular. No caso do tecido adiposo de ratos, foi demonstrado que o receptor β_3 pode interagir com as subunidades Gs e Gi. Gauthier e et al.⁸ demonstraram, no septo de corações humanos, a presença do receptor β_3 acoplado à Gi, resultando em efeito inotrópico negativo. Portanto, em contraste com observações anteriores por parte

de Kaumann⁹, que descreveu inotropismo positivo no coração quando há estimulação do receptor adrenérgico β_3 . O adrenoceptor β_3 é também sensível à toxina pertussis secretada pela bactéria *Bordetella pertussis* que causa coqueluche. A toxina pertussis é uma proteína homóloga à toxina do cólera e liga um ADP-ribose a um resíduo específico de cisteína na porção α da proteína G. Por sua vez, o grupamento α modificado, é incapaz de trocar seu GDP por GTP, sendo que nessa condição não consegue inibir a adenilato ciclase⁹.

Discute-se ainda a existência de adrenoceptores β_4 (Figura 6) que, quando estimulados, desencadeariam efeitos cardio-estimulantes, utilizando o AMPc como segundo mensageiro. A

responsividade do coração às catecolaminas é dependente da concentração da mesma, da população de receptores e também da sensibilidade desses receptores ao agonista.

Os α -Adrenoceptores

Os adrenoceptores α -1 ($AR\alpha$ -1) são subdivididos em $AR\alpha$ -1_A, $AR\alpha$ -1_B e $AR\alpha$ -1_D e suas formas clonadas são representadas por $AR\alpha$ -1 α , $AR\alpha$ -1b e $AR\alpha$ -1d respectivamente. Os $AR\alpha$ -1 mediam várias ações cardiovasculares de aminas simpaticomiméticas tais como: vasoconstrição, inotropismo cardíaco positivo, hipertrofia, metabolismo e remodelamento cardíaco. Os subtipos α -1 são decorrentes da expressão de diferentes gens,

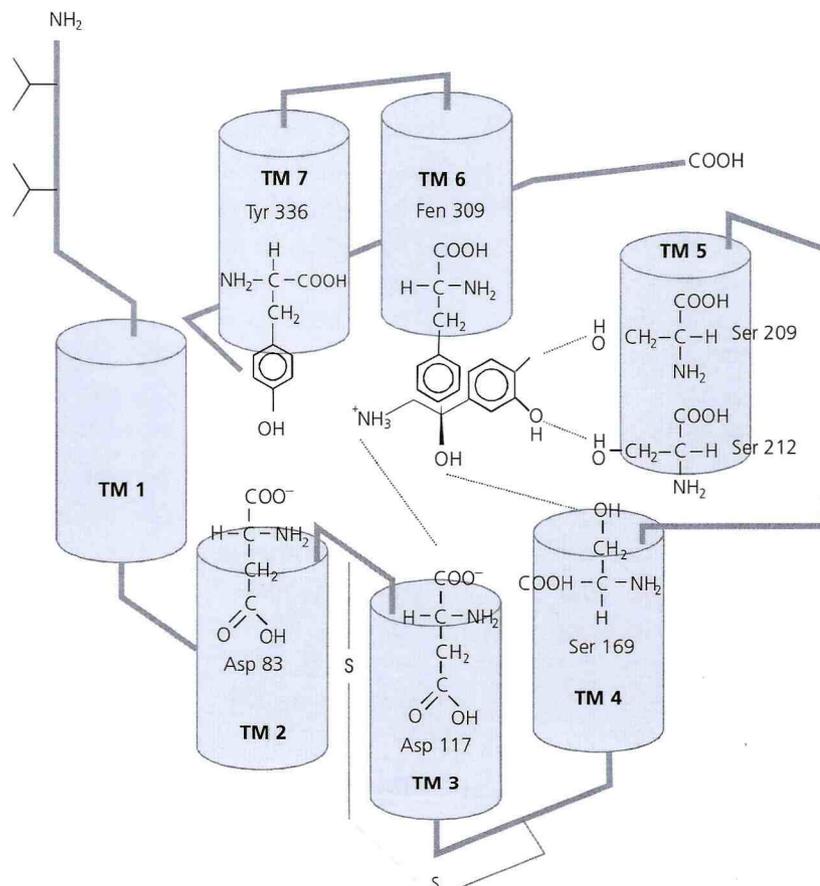


Figura 4. Modelo da região de acoplamento do agonista com o receptor adrenérgico β_3 . O agonista (noradrenalina) é mostrado envolvido por diversos aminoácidos que compõem o sítio de acoplamento do receptor formado por: Asp-117, em TM3; Ser-209 e Ser-212 em TM5; Tyr-336 em TM7. Note a suposta ponte dissulfeto (-S-S-) que conecta o resíduo de Cis-110 presente no domínio extracelular 2 a outro resíduo de Cis-189 presente no domínio extracelular 3. TM=região transmembrânica do receptor. Adaptado de Nagamoto⁶.

sendo, portanto, diferentes quanto à estrutura, acoplamento à proteína G, distribuição tissular, afinidades com antagonistas e agonistas, regulação e sistema de sinalização. $AR\alpha-1_A$ e $AR\alpha-1_B$ mediam

respostas inotrópicas positivas, mas, a hipertrofia cardíaca está relacionada principalmente a $AR\alpha-1_A$. Quanto ao $AR\alpha-1_D$, a única função relacionada a ele é a vasoconstrição.

Substâncias agonistas β_1 , β_2 e antagonistas β_3

Nome	Estrutura química	Nome	Estrutura química
Noradrenalina		Adrenalina	
Isoproterenol		Salbutamol	
Clenbuterol		SR 58611 A	
BRL 37344			

Substâncias agonistas β_1 , β_2 e antagonistas β_3

Nome	Estrutura química
Bupranolol	
ICI 118551	
CGP 20712A	

Figura 5. Comparação das várias estruturas antagonistas β_1 e β_2 com os agonistas seletivos β_3 .

Continuação

Substâncias agonistas β_1 , β_2 e antagonistas β_3

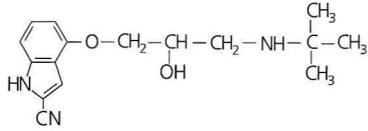
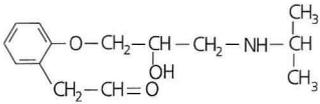
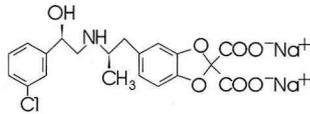
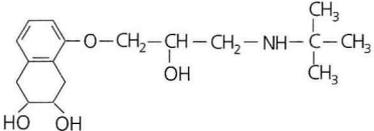
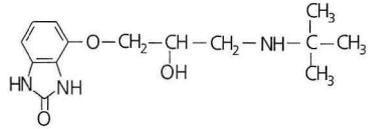
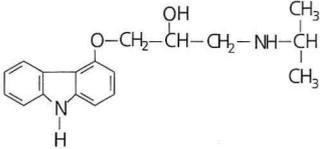
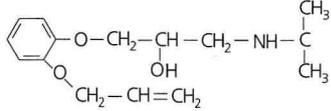
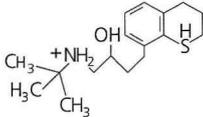
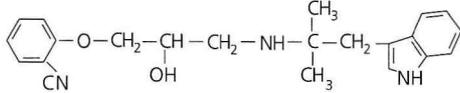
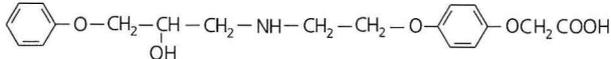
Nome	Estrutura química	Nome	Estrutura química
Cyano-Pindolol		Alprenolol	
CL 316243		Nadolol	
CGP 12177 A		Carazolol	
Oxprenolol		Tertatolol	
Bucindolol			
ICI 201651			

Figura 5. Comparação das várias estruturas antagonistas β_1 e β_2 com os agonistas seletivos β_3 .

Os adrenoceptores α -1 apresentam certo grau de homologia entre si (Figura 7) e dispõem de cerca de 20 a 25 aminoácidos hidrofóbicos que correspondem às 7 alças transmembrânicas; estas, por sua vez, estão conectadas por 6 domínios hidrofílicos, sendo 3 presentes no meio intracelular

e 3 no meio extracelular¹¹. Essas alças são muito similares entre os subtipos em relação ao tamanho; a primeira e a segunda alça extracelular apresentam um único resíduo de cisteína, conservado em todos os receptores de sete alças acoplados à proteína G¹¹. Ao que parece, esse resíduo é importante no

processo de glicosilação e enovelamento protéico, em função da ponte dissulfeto que se forma entre duas cisteínas.

A porção amino-terminal (extracelular) do AR α -1b dispõe de vários sítios para N-glicosilação e varia consideravelmente quanto ao tamanho. O AR α -1_D apresenta a porção mais longa, com 90 resíduos de aminoácidos; já o AR α -1_{A/c} apresenta 25 resíduos, enquanto que AR α -1_B tem 42 resíduos de aminoácidos na seqüência¹². É provável que a

longa cadeia amino-terminal do AR α -1_D dificulte sua inserção na membrana plasmática, visto que esse subtipo é o menos presente na membrana, apesar da abundante produção¹³ de RNAm- α -1_D. O segmento carboxiterminal¹⁴ (intracelular) apresenta sítios de fosforilação, sendo que esse segmento está envolvido na dessensibilização dos AR's- α -1. A região de acoplamento de catecolaminas e outros ligantes adrenérgicos é conservada em todos os receptores adrenérgicos (β_2 , α_1 , α_2), uma vez que todos

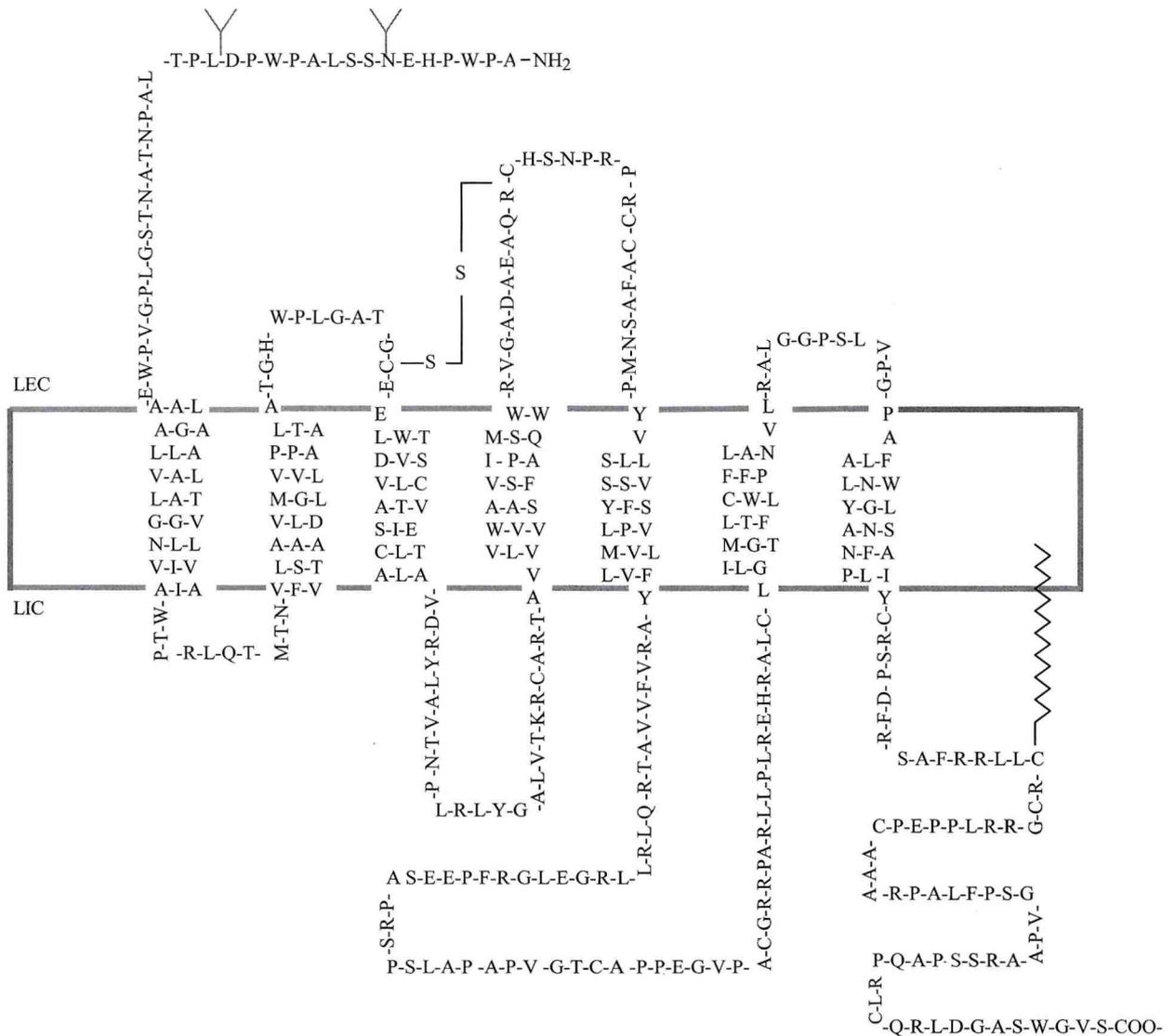


Figura 6. Topologia da estrutura primária do adrenoceptor humano β_3 . A seqüência de aminoácidos é representada pelo código de uma só letra. A suposta ponte dissulfeto essencial para a atividade da Cys-111 e Cys-109 está representada por -S-S- assim como a palmitoilação presente no resíduo de Cys-360 na quarta hélice transmembrânica. Note que a alça amino-terminal extracelular apresenta dois sítios de glicosilação indicado pela linha ondulada. Adaptado de Strosberg¹⁰.



Figura 7. Seqüência de aminoácidos das formas clonadas dos adrenoceptores α 1. Os resíduos que são homólogos nos três subtipos estão em destaque nas caixas com linhas descontínuas, os espaços entre os resíduos foram colocados para otimizar a organização. Os traços entre os resíduos indicam que o aminoácido daquela posição não foi ainda identificado. TM=domínio transmembrânico I= alça intracelular E=alça extracelular. Adaptado de Graham¹¹.

Mecanismos moleculares de dessensibilização dos adrenoceptores

Uma característica dos sistemas biológicos de sinalização consiste na adaptação a estímulos de longa duração, por meio da redução da resposta a eles desencadeada, um processo chamado dessensibilização. Esses sistemas, portanto, respondem a alterações nos níveis de estimulação, e não aos seus valores absolutos. O processo de dessensibilização pode ser dividido quanto ao estímulo causal, quanto à duração e quanto ao mecanismo envolvido. Divide-se, quanto ao estímulo causal, em heterólogo (ou receptor generalizado) e homólogo (ou receptor específico); quanto à duração, em rápido (minutos) ou lento (horas ou dias); e, finalmente, quanto ao mecanismo envolvido, perda da função sinalizadora receptora, redução do número de receptores ou *down-regulation*.

A dessensibilização homóloga envolve a fosforilação do receptor por cinases acopladas à proteína G, aumentando a afinidade do receptor às moléculas de β -arrestina, cuja ligação ao receptor impede a interação deste com a proteína G, estabilizando o estado inativo (Figura 8). Em adição, a β -arrestina, uma proteína citoplasmática, liga-se com alta afinidade às moléculas de clatrina, iniciando a internalização do receptor fosforilado em uma vesícula de clatrina, cuja formação é regulada por uma GTPase¹⁷. Embora a fosforilação seja o passo principal da dessensibilização do receptor via internalização, recentes dados mostram que a arrestina pode ligar-se à proteína G do receptor, constituindo assim uma via de dessensibilização independente da fosforilação do receptor¹⁸.

Muitos receptores acoplados às proteínas G sofrem dessensibilização via retroalimentação negativa por segundos mensageiros desencadeados por cinases, tais como proteínas cinase A (PKA) e proteína cinase C (PKC). Este tipo de fosforilação é heteróloga, uma vez que, qualquer estímulo que seja capaz de aumentar níveis intracelulares de AMPc ou diacilglicerol, apresenta potencial para induzir dessensibilização. Assim sendo, na dessensibilização

homóloga, a redução da responsividade está relacionada exclusivamente com o agente que promoveu o estímulo na célula (agonista), enquanto que na dessensibilização heteróloga, essa redução se dá por agentes não-relacionados com o estímulo inicial, sendo que podem ser afetados o receptor e outras vias posteriores de sinalização. Contudo, essa aparente divisão entre os processos, resulta apenas de uma estratégia descritivo-operacional, pois ambos os processos podem ocorrer simultaneamente na célula.

Entre os adrenoceptores, β_2 foi o melhor estudado uma vez que foi o primeiro receptor dessa classe a ser purificado em quantidades significativas e a ter a sua seqüência elucidada^{16,19,20}. Devido a isso, muitas das hipóteses de dessensibilização dos receptores acoplados à proteína G são baseadas nos estudos efetuados no AR- β_2 . Os mecanismos individuais que têm sido propostos para a dessensibilização do AR- β_2 estão listados na Tabela 1, juntamente com seu tempo de ocorrência ($t_{1/2}$), a extensão de sua dessensibilização e sua sensibilidade ao agonista. Vários desses mecanismos operam também em outros receptores acoplados à proteína G, embora existam também muitos receptores que não estão sujeitos a todos esses mecanismos regulatórios.

Dessensibilização via cinases específicas

O mais rápido e quantitativamente mais importante mecanismo de inativação do receptor é sua fosforilação por meio de uma proteína cinase ligada à proteína G, genericamente denominada *cinase do receptor β -adrenérgico*, ou β ARK. A fosforilação aumenta a afinidade do receptor para a proteína β -arrestina. A ligação da β -arrestina ao receptor fosforilado inibe a interação do receptor com a proteína G, criando, portanto, um estado desacoplado ou dessensibilizado do receptor.

Diversos autores identificaram isoformas de β ARK e de β -arrestina²², concluindo que possivelmente existam variantes de β -arrestina; entretanto, desafortunadamente, a especificidade dessas

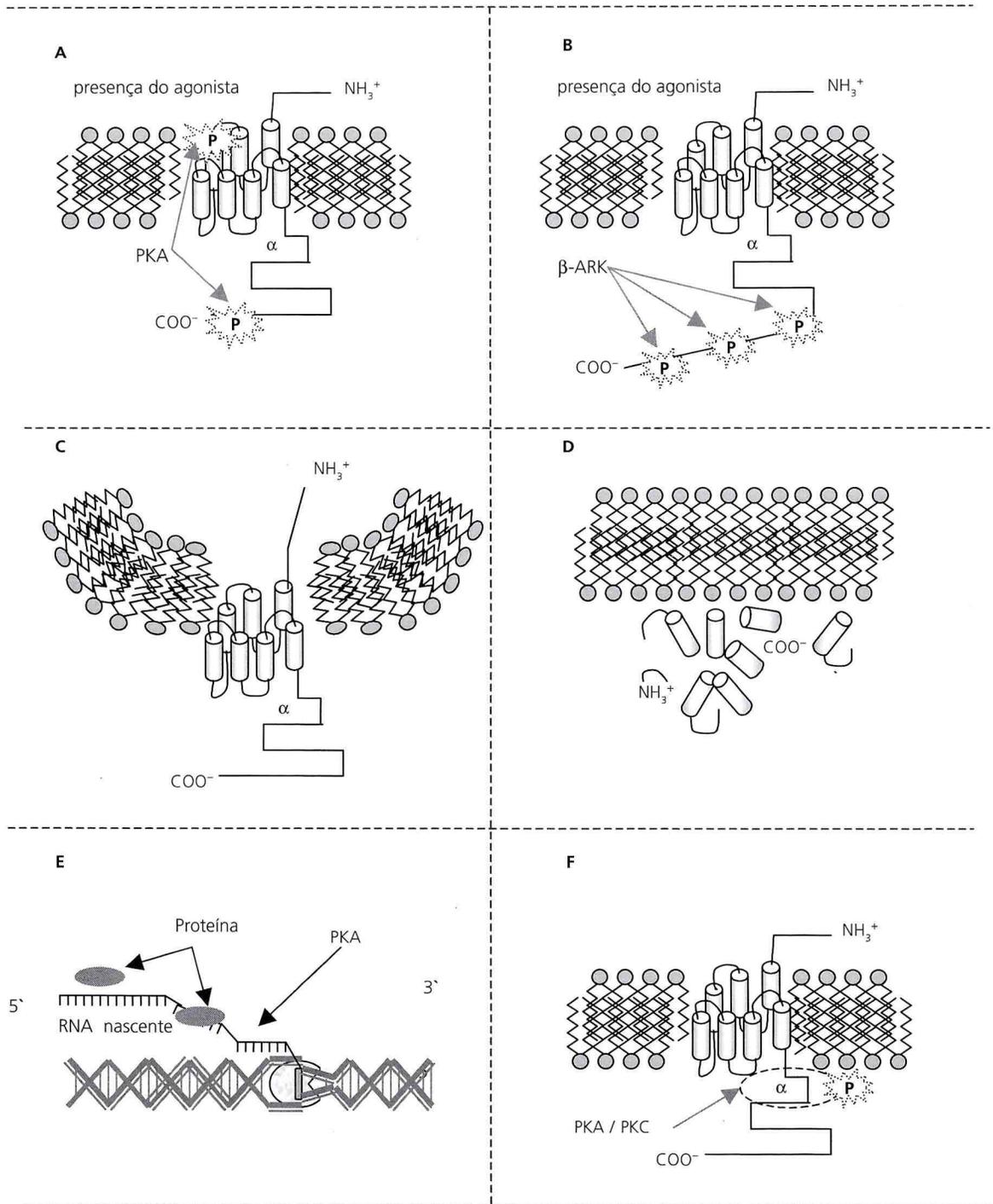


Figura 8. Mecanismos de dessensibilização dos adrenoceptores. Modelos propostos para o receptor β_2 . Em "A" dessensibilização via PKA, que fosforila preferencialmente a terceira alça transmembrânica e não é seletiva em sua fosforilação, também apresenta a propriedade de reduzir a capacidade do receptor em ativar a cascata de proteína G. Em "D" dessensibilização via endocitose do receptor, esse evento pode ser facilitado pela fosforilação mas pode ocorrer sem que essa se processe. Em "D" dessensibilização via *down regulation* por meio de degradação lisossomal. Em "E" mecanismo de dessensibilização de adrenoceptores por meio da desestabilização da molécula de RNA mensageiro. Em "F" dessensibilização via fosforilação de subunidades da proteína G.

Tabela 1. Mecanismos propostos para a dessensibilização do receptor adrenérgico β_2 .

Mecanismo	t 1/2	% de receptores funcionantes	Sensibilidade (EC ₅₀ para isoproterenol)	Especificidade
<i>Desacoplamento</i>				
β -AR/ β -arrestina	0.1 – 1 min	50 – 70	30 – 1000 nM	Homólogo
PKA	1 – 3 min	20 – 50	1 – 30 nM	Heterólogo
Seqüestro	1 – 60 min	10 – 60	30 – 1000 nM	Homólogo
<i>Down-regulation</i>				
Degradação do receptor				
Agonista-específico	0.5 – 24 h	20	1 – 100 nM ?	Homólogo
PKA-mediada	0.5 – 24 h	20	1 – 100 nM ?	Heterólogo
Desestabilização do RNAm	0.5 – 24 h	50	?	Heterólogo ?

Fonte: Lohse²¹.

isoformas não são conhecidas. A meia vida do mecanismo β ARK/ β -arrestina foi estimada em cerca de 15 segundos, de maneira que esse mecanismo é bastante lento para cessar o sinal por parte do receptor²³, o que deve ocorrer pela própria dissociação do complexo agonista-receptor. De fato, em muitos sistemas receptores, essa dissociação é bastante frágil em função da afinidade fisiológica do agonista com o receptor (da ordem de 10^{-6} M) e a taxa de dissociação é tão rápida que não pode ser mensurada por meio de técnicas convencionais.

No caso dos receptores β -adrenérgicos, a exposição contínua às catecolaminas, provoca a fosforilação de um ou mais resíduos de serina do receptor por diversas cinases, incluindo a PKA. Essa fosforilação atua somente sobre o complexo ligante-receptor e reduz a afinidade do receptor pelo agonista. Tanto o receptor β_1 quanto o β_2 apresentam sítios de fosforilação em seu domínio citosólico, os quais são reconhecidos por duas cinases: PKA e β ARK. A cinase PKA não é seletiva em sua fosforilação, ela tem a propriedade de reduzir a capacidade do receptor de ativar a cascata de proteína G, entretanto, a segunda cinase (β ARK) é seletiva, visto que fosforila somente os receptores ocupados por agonistas. Esse evento inclui a fixação da β -arrestina no receptor, resultando no desacoplamento do receptor do complexo da proteína G.

Os adrenoceptores não são todos igualmente sensíveis à dessensibilização; o mais sensível é o β_2 , depois o β_1 que, em relação ao β_2 , não apresenta

tantos sítios de fosforilação e ainda lhe faltam resíduos de tirosina relacionados à *down-regulation*. No caso do β_3 , pode-se dizer que é quase resistente à dessensibilização, pois não sofre fosforilação induzida por nenhuma das cinases PKA ou β -ARK, visto que não apresenta sítios para serem fosforilados no domínio C-terminal²⁴.

Dessensibilização via cinases efetoras

Muitos receptores acoplados à proteína G são também fosforilados via cinases efetoras, as quais são: cinase A e cinase C (PKA e PKC respectivamente).

Esse tipo de fosforilação promove um *feedback* negativo direto por meio da enzima efetora (PKA), ao mesmo tempo em que permite uma dessensibilização generalizada e não específica do receptor. Uma vez que mais estudos foram conduzidos no receptor β_2 , há consenso sobre dois sítios para a fosforilação via PKA²⁵: o primeiro, localizado na terceira alça transmembrânica, e o outro, no domínio C-terminal intracelular²⁶. Ao que parece, a PKA opta por fosforilar preferencialmente o sítio presente na terceira alça transmembrânica, o que *per se* é suficiente para abolir a ativação da proteína G por parte do receptor; isto foi comprovado por meio de experimentos com seqüências de peptídeos correspondentes ao segmento C-terminal da terceira alça transmembrânica²⁶.

A PKC também pode fosforilar o $AR\beta_2$, talvez nos mesmos sítios utilizados pela PKA e, igualmente à PKA, a PKC prefere o sítio presente na terceira alça transmembrânica, desencadeando efeitos similares aos descritos para a PKA²⁷. Em resumo, dois diferentes mecanismos fosforilativos desencadeiam dessensibilização dos receptores acoplados à proteína G: O primeiro, é mediado por uma cinase específica, é rápido, estritamente homólogo e possivelmente limitado a receptores sinápticos. O segundo, mediado por cinases efetoras, PKA ou PKC, é mais lento que o primeiro, é geral e heterólogo. O grau em que esses dois mecanismos irão operar em uma determinada célula, dependerá de múltiplos fatores, tais como o número de sítios de fosforilação presentes no receptor para diferentes cinases, os níveis celulares das diferentes cinases e β -arrestinas, e o grau de estimulação sofrida pelo receptor.

Modulação da sensibilidade do receptor via endocitose

Há vários motivos para crer que o seqüestro de receptores não constitui um mecanismo de dessensibilização: (a) o seqüestro de receptores é muito lento, comparado à fosforilação; (b) Em muitas células onde se observa o seqüestro de receptores, a extensão desse mecanismo é muito discreta, quando comparada com a magnitude da dessensibilização observada.

Assim sendo, tem-se atribuído ao mecanismo de seqüestro de receptores a função de "ressensibilização", uma vez que receptores adrenérgicos β_2 captados, quando submetidos à estimulação por agonistas, são menos fosforilados do que aqueles presentes na membrana, que não sofreram captação²⁸. Em contrapartida, quando se inibe a captação de $AR\beta_2$ por diversos meios, observa-se ressensibilização do receptor após a remoção do agonista³. Os subtipos de receptores podem apresentar distinta capacidade para serem seqüestrados: por exemplo, o $AR\beta_2$ sofre captação enquanto que $AR\beta_1$ e $AR\beta_3$ não estão sujeitos a esse evento²⁹. Dentre os subtipos α_2 , o seqüestro de $AR\alpha_2C2$ e $AR\alpha_2C10$ é

mais pronunciado que o subtipo $AR\alpha_2C4$, o que foi confirmado por meio de estudos com radioligantes³⁰.

Dessensibilização via "down-regulation"

A redução da população de receptores em função de sua destruição lisossomal denomina-se *down-regulation*³¹. O *down-regulation* é um processo lento de dessensibilização, comparado com os anteriormente descritos ocorrendo ao longo de horas de exposição ao agonista e pode ocorrer por meio de dois mecanismos distintos: aumento da degradação dos receptores ou redução de sua síntese²¹.

Novamente o receptor melhor estudado nesse aspecto é o $AR\beta_2$; sua degradação apresenta duas fases: uma, iniciada pelo acoplamento do agonista; outra, mediada pela PKA³². Interessantemente, células que apresentam defeitos em componentes pós-receptores, tais como PKA ou adenililciclase, ainda exibem *down-regulation* induzido por agonistas. Contudo, o acoplamento do receptor à proteína G pode ser necessário, uma vez que, mutações no grupamento G_s da proteína G, ou mesmo no próprio receptor, podem prejudicar o fenômeno de *down-regulation*. No caso do receptor $AR\beta_2$, a fosforilação induzida pela PKA parece aumentar sua taxa de degradação; em estudos com receptores mutantes, onde os sítios de fosforilação para PKA foram suprimidos, os receptores se degradaram mais lentamente, quando comparados com suas formas selvagens³². O mesmo não ocorre com os receptores, que são fosforilados pela β -ARK uma vez que receptores mutantes (faltando os sítios de fosforilação para β -ARK) sofrem degradação normalmente.

Não está claro ainda se os receptores a serem degradados sofrem internalização. Muito embora este pareça ser um modelo plausível, pelo menos em termos mecanísticos, estudos mostram que mutações nos dois resíduos de tirosina localizados na porção C-terminal do receptor β_2 que sabidamente prejudicam a *down-regulation* do receptor, não os impedem de sofrer captação³³. Mutações na terceira hélice transmembrânica do $AR\beta_2$ também não interferem no mecanismo de captação do receptor,

mas desencadeiam uma dessensibilização via *down-regulation* ineficiente. Tais dados têm sido interpretados como uma evidência a mais contra a existência do mecanismo de dessensibilização via internalização do receptor. Por outro lado, Zastrow & Kobilka³⁴, demonstraram que apenas pequenas porções dos receptores seqüestrados chegam a unir-se aos compartimentos lisossomais sendo que a maioria sofre reciclagem, retornando à membrana plasmática.

Dessensibilização mediada via redução de RNA-mensageiro

O processo de dessensibilização (*down-regulation*), pode ainda se dar via redução da síntese celular de RNA-mensageiro (RNAm), redução esta que se dá em função da desestabilização da molécula³⁵. Proteínas que são capazes de se ligar de forma específica ao RNAm do AR- β_2 foram sido identificadas. Não está claro ainda se essa desestabilização do RNAm é agonista específica ou se é mediada pela PKA. O mecanismo⁵ de redução da síntese de RNAm por parte de agonistas foi descrito em vários sistemas de receptores acoplados à proteína G tais como o receptor de TSH, AR- α_{1B} e receptores muscarínicos m1, m2 e m3.

Dentre uma família de receptores, os subtipos podem apresentar diferenças quanto ao grau de dessensibilização via *down-regulation*, por exemplo: AR- β_2 sofre expressivo efeito *down-regulation*; os AR- β_1 , apenas modestamente; enquanto os AR- β_3 quase não sofrem, ou mesmo, não sofrem *down-regulation*²⁹. Entre os subtipos a também há diferenças a esse respeito: os AR- α_{C10} e AR- α_{C2} sofrem *down-regulation* induzida por agonistas, enquanto que o subtipo AR- α_{C4} não³⁶. Essas observações sugerem que os mecanismos que regulam os receptores atuam de maneira extremamente coordenada.

Dessensibilização envolvendo a proteína G

Recentes dados indicam que a dessensibilização pode também ocorrer no nível pós-receptor,

mais precisamente na proteína G. O fenômeno de fosforilação da subunidade α da proteína G por cinases tem sido vastamente discutido como sendo uma via de regulação da função da proteína G. A PKC pode fosforilar a subunidade α da proteína G e tem-se sugerido que tal fosforilação pode interferir no acoplamento com a adenilciclase³⁷. Hausdorff³⁸ descreveu outra via para regulação da proteína G, sugerindo que a subunidade α da proteína G constitui um substrato para a fosforilação de tirosinas por meio da cinase pp60^{c-src}.

Neste caso, como a atividade da proteína G parece aumentar, foi sugerido que este pode ser o mecanismo por meio do qual os receptores de fatores atuam. Alterações na expressão gênica da subunidade α da proteína G também estão relacionadas à dessensibilização de receptores acoplados a proteínas G, uma vez que estudos demonstram que a ativação dos três subtipos de adrenoceptores α_2 reduzem níveis intracelulares de proteína Gi³⁹.

Muito provavelmente, este fenômeno esteja envolvido com o AMPc que inibiria a transcrição de Gi. As alterações na expressão da Gi, induzidas por agonistas em determinados receptores como, por exemplo, o AR α_2 -C4, parecem ser bastante relevantes para a dessensibilização, já que esses receptores quase não apresentam, ou mesmo, não apresentam autofosforilação. O mecanismo esboçado acima sugere que as alterações induzidas pelo agonista podem também afetar os efetores da proteína G. Um exemplo é a ativação da adenilciclase pela PKC³⁶. Em resumo, a dessensibilização modulada pela proteína G, é uma complexa cadeia de eventos, envolvendo alterações na função do receptor, na localização intracelular e na expressão gênica da subunidade α .

CONCLUSÃO

Nas duas últimas décadas, duas técnicas têm revolucionado o conhecimento da farmacologia adrenérgica no nível molecular. A primeira delas é o emprego de radioligantes, que tem permitido a detecção, a caracterização e a quantificação das proteínas de receptores em base molecular; a outra

é a tecnologia do DNA recombinante. Estas técnicas têm permitido o isolamento e a clonagem de cDNA e genes para subtipos de adrenoceptores; as sondas derivadas de tais receptores clonados têm sido usadas para estudar a expressão do RNAm dos adrenoceptores e sua regulação. Essas técnicas aumentaram consideravelmente nossos conhecimentos sobre as características, a função e a regulação dos adrenoceptores, promovendo evolução no campo do desenvolvimento de drogas adrenérgicas.

Embora as técnicas da biologia molecular tenham já estabelecido a correspondência entre as formas clonadas e as nativas dos adrenoceptores, tipos alfa e beta, vários aspectos da farmacologia desses receptores permanecem obscuros como, por exemplo, a relação entre os $AR\alpha_1$ e a hipertrofia cardíaca. Há evidências de que esse subtipo medeia a hipertrofia cardíaca, mas é incerto o papel dos demais receptores-alfa nesse evento. A homeostase cardíaca parece estar diretamente relacionada à integridade fisiológica dos adrenoceptores, sendo que tal integridade pode ser alterada por diversos fatores como, por exemplo, a hipercolesterolemia.

A estrutura e os mecanismos fisiológicos de ação dos adrenoceptores cardíacos são de grande interesse para a área médica, pois conhecê-los mais profundamente possibilitará, com grande eficácia, o planejamento de fármacos moduladores da função cardíaca, melhorando significativamente a qualidade de vida de pessoas portadoras de cardiopatias, como por exemplo, as insuficiências cardíacas.

REFERÊNCIAS

1. Strosberg D. Biotechnology of beta-adrenergic receptors. *Pathol Biol.* 1992; 40(8):767-72.
2. Kurose H, Isogaya M, Kikkawa H, Nagao T. Domains of beta1 and beta2 adrenergic receptors to bind subtype selective agonists. *Life Sci.* 1998; 62(17-18):1513-7.
3. Yu SS, Lefkowitz RJ, Hausdorff WP. Beta-adrenergic receptor sequestration. A potential mechanism of receptor resensitization. *J Biol Chem.* 1983; 268: 337-41.
4. Johnson M. The b-Adrenoceptor. *Am J Respir Crit Méd.* 1998; 158:S146-S53.
5. Strader CD, Sigal IS, Candelore MR, Hill WS, Dixon RAF. Conserved aspartic residues 9 and 113 of the β -adrenergic receptor have different roles in receptor function. *J Biol Chem.* 1989; 264:13572-80.
6. Nagamoto T, Koike K. Minireview: Recent advances in structure, binding sites with ligands and pharmacological function of β -adrenoceptors obtained by molecular biology and molecular modeling. *Life Sci.* 2000; 66:2419-26.
7. Blin N, Federici C, Koscielniak T, Strosberg AD. Predictive quantitative structure-activity relationships (QSAR) analysis of beta 3-adrenergic ligands. *Drug Des Discov.* 1995; 12(4):297-311.
8. Gauthier C, Tavernier G, Charpentier F, Langin D, Le Marec H. Functional beta3-adrenoceptor in the human heart. *J Clin Invest.* 1996; 98(2):556.
9. Kaumann AJ. CGP 12177-induced increase of human atrial contraction through a putative third beta-adrenoceptor. *Br J Pharmacol.* 1996; 117(1): 93-8.
10. Strosberg AD. Structure and function of the β 3-adrenergic receptor. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 1997; 37:421-50.
11. Graham RM, Perez DM, Hwa J, Piascik MT. α -adrenergic receptor subtypes: Molecular structure, function and signaling. *Am Heart Assoc.* 1996; 78:737-49.
12. Dowell SJ, Brown AJ. Yeast assays for G-protein-coupled receptors. *Receptors Channels.* 2002; 8(5-6):343-52.
13. Kost T, Kadwell S, Watson M, Clay W, Goetz A, King H, et al. Control of α 1-adrenergic receptor expression by NH_2 terminal extracellular domain sequences: pharmacology of adrenoceptors. In: *Satellite Symposium of the 12th UIPHAR Congress; 1994 July 21-3; King of Prussia, Pa.*
14. Garcia-Sainz JA. α 1-adrenergic caion: Receptor subtypes, signal transduction and regulation. *Cell Signal.* 1993; 5:539-47.
15. Scheer A, Fanelli F, Costa T, De Benedetti PG, Cotecchia S. The activation process of the alpha1B-adrenergic receptor: Potential role of protonation and hydrophobicity of a highly conserved aspartate. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94(3):808-13.
16. Hwa J, Gperez DM. Identification of critical determinants of α_1 adrenergic receptor subtype selective agonist binding. *J Biol Chem.* 1995; 270:(23)189-95.
17. Zhang J, Ferguson SSG, Barak LS, Menárd L, Caron MG. Dynamin and β -arrestin reveal distinct mechanisms for G-protein-coupled receptor internalization. *J Biol Chem.* 1996; 271:18302-5.
18. Murkherjee S, Palczewski K, Gurevic V, Benovic JL, Banga JP, Hunzicker-Dunn M. A direct role of arrestins

- in desensitization of the luteinizing hormone / choriogonadotropin receptor in porcine ovarian follicular membranes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96:493-8.
19. Benovic JL, Shorr RGL, Caron MG, Lefkowitz RJ. The mammalian beta 2-adrenergic receptor: Purification and characterization. *Biochemistry*. 1984; 23: 4519-25.
 20. Dixon RA, Kobilka BK, Strader DJ, Benovic JL, Dohlman HG, Frielle T, et al. - Cloning of the gene and cDNA for mammalian beta-adrenergic receptor and homology with rhodopsin. *Nature*. 1986; 321(6065):75-9.
 21. Lohse JM. Molecular mechanisms of membrane receptor desensitization. *Biochim Biophys Acta*. 1993; 1179:171-88.
 22. Attramada H, Arriza JL, Aoki C, Dawson TM, Codina J, Kawatra MM, et al. Beta-arrestin2, a novel member of the arrestin/beta-arrestin gene family. *Biochem*. 1992; 267:17882-90.
 23. Roth N, Campbell PT, Caron MG, Lefkowitz RJ, Lohse MJ. Comparative rates of desensitization of beta-adrenergic receptors by the beta-adrenergic receptor kinase and the cyclic AMP-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88:6201-4.
 24. Strosberg AD. Structure, function, and regulation of the three beta-adrenergic receptors. *Obes Res*. 1995; (3 Suppl 4):501S-5S.
 25. Clark RB, Friedman J, Dixon RAF, Strader CD. Identification of a specific site required for rapid heterologous desensitization of the beta-adrenergic receptor by cAMP-dependent protein kinase. *Mol Pharmacol*. 1989; 36:343-8.
 26. Okamoto T, Murayama Y, Hayashi Y, Ynagaki M, Ogata E, Nishimoto I. Identification of a Gs activator region of the beta 2-adrenergic receptor that is autoregulated via protein kinase A-dependent phosphorylation. *Cell*. 1992; 67:723-30.
 27. Pitcher J, Lohse MJ, Codina J, Caron MG, Lefkowitz RJ. Desensitization of the isolated beta 2-adrenergic receptor by beta-adrenergic receptor kinase, cAMP-dependent protein kinase, and protein kinase C occurs via distinct molecular mechanisms. *Biochemistry*. 1992; 31:3193-7.
 28. Silbley DR, Strasser RH, Benovic JL, Daniel K, Lefkowitz RJ. Phosphorylation/dephosphorylation of the beta-adrenergic receptor regulates its functional coupling to adenylate cyclase and subcellular distribution. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83: 9408-12.
 29. Nantel F, Bonin H, Emorine LJ, Zilberfarb V, Strosberg AD, Bouvier M, Marullo S. The human beta 3-adrenergic receptor is resistant to short term agonist-promoted desensitization. *Mol Pharmacol*. 1993; 43:548-55.
 30. Eason MG, Liggett SB. Subtype-selective desensitization of alpha 2-adrenergic receptors. Different mechanisms control short and long term agonist-promoted desensitization of alpha 2C10, alpha 2C4, and alpha 2C2. *J Biol Chem*. 1992; 267:25473-9.
 31. Collins S, Bouvier M, Lohse MJ, Benovic JL, Caron MG, Lefkowitz RJ. Mechanisms involved in adrenergic receptor desensitization. *Biochem Soc Trans*. 1990; 18:541-4.
 32. Bouvier M, Collins S, O'Dowd BF, Campbell PT, De-Blasi A, Kobilka BK, et al. Two distinct pathways for cAMP-mediated down-regulation of the beta 2-adrenergic receptor. Phosphorylation of the receptor and regulation of its mRNA level. *J Biol Chem*. 1989; 264:16786-92.
 33. Valiquette M, Bonin H, Hlnatowich M, Caron MG, Lefkowitz RJ, Bouvier M. Involvement of tyrosine residues located in the carboxyl tail of the human beta 2-adrenergic receptor in agonist-induced down-regulation of the receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87:5089-93.
 34. Von Zastrow M, Kobilka BK. Antagonist-dependent and independent steps in the mechanism of adrenergic receptor internalization. *J Biol Chem*. 1994; 269(28):18448-52.
 35. Hadcock JR, Wang HY, Malbon CC. Agonist-induced destabilization of beta-adrenergic receptor mRNA. Attenuation of glucocorticoid-induced up-regulation of beta-adrenergic receptors. *J Biol Chem*. 1989; 264(33):19928-33.
 36. Bertin B, Jockers R, Strosberg AD, Marullo S. Activation of a beta 2-adrenergic receptor/Gs alpha fusion protein elicits a desensitization-resistant cAMP signal capable of inhibiting proliferation of two cancer cell lines. *Receptors Channels*. 1997; 5(1):41-51.
 37. Clark R. Regulation of cellular signal transduction pathways by desensitization and amplification. *Trends Cell Biol*. 1994; 4(12):442-3.
 38. Hausdorff WP, Pitcher JÁ, Luttrell DK, Linder ME, Kurose H, Parsons SJ, et al. Tyrosine phosphorylation of G protein alpha subunits by pp60c-src. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89(13):5720-4.
 39. Eason MG, LIGGETT SB. Subtype-selective desensitization of alpha 2-adrenergic receptors. Different mechanisms control short and long term agonist-promoted desensitization of alpha 2C10, alpha 2C4, and alpha 2C2. *J Biol Chem*. 1992; 267:25473-9.

Recebido para publicação em 23 de abril e aceito em 9 de agosto de 2004.

O "CORPO MENTAL" COMO EXPRESSÃO CLÍNICA DA MENTE: UMA HIPÓTESE ALTERNATIVA PARA O ESTUDO DA MENTE

*THE "MENTAL BODY" AS A CLINICAL EXPRESSION OF THE MIND:
AN ALTERNATIVE APPROACH TO THE STUDY OF THE MIND*

Nubor Orlando FACURE¹

RESUMO

O autor apresenta o "corpo mental" como uma hipótese alternativa para a abordagem da mente. Na atualidade, a mente é vista como um conjunto particular de funções desempenhadas pelo cérebro. Esse modelo, entretanto, parece dar uma noção da mente que é incompatível com a noção do organismo como um todo. Usando como método a semiologia neurológica, procuramos demonstrar a existência de um "corpo mental", o qual se revela em diversas situações clínicas como na histeria, na hipnose, na narcolepsia, na sensação do membro fantasma e nas chamadas experiências fora do corpo. Essa forma de estudar a mente, sob a perspectiva de um corpo que se identifica semiologicamente, pode abrir um vasto campo de experimentação e de interpretação de fenômenos tanto psicológicos como neurológicos.

Termos de indexação: corpo mental, hipnose, histeria, mente, narcolepsia, relação mente e corpo, (metafísica).

ABSTRACT

The author proposes an alternative approach to the study of the mind, based on the concept of "mental body". At the present time, the mind is seen as an

¹ Instituto do Cérebro. Rua Padre Vieira 1093, 13015-301, Campinas, São Paulo, SP, Brasil. E-mail: <lfacure@uol.com.br>.

assemblage of specific functions carried out by the brain. However, this current model conceives the mind in a manner that is apparently incompatible with the organism as a whole. Using neurological semiology, the author seeks to demonstrate the existence of a "mental body", which is expressed in several clinical situations, such as hysteria, hypnosis, narcolepsy, phantom limb, and the out-of-body experiences. The author argues that his method of studying the mind, from the perspective of a body that is semiologically identified, may open a wide field of experimentation and interpretation of psychological, as well as neurological, phenomena.

Indexing terms: *mental body, hypnosis, hysteria, mind, narcolepsy, mind-body relations, (metaphysica).*

INTRODUÇÃO

A matemática nos ensina que os elementos de um conjunto não conseguem explicar a natureza inteira desse conjunto. O conceito do todo escapa ao que cada uma das partes isoladamente possa representar^{1,2}. Considerando os neurônios cerebrais como elementos de um conjunto que se pressupõe conter a mente, poderemos questionar se será possível uma compreensão completa do conceito de mente baseado nas funções dos neurônios. Essa interrogação nos autoriza, pelo menos teoricamente, a colocarmos a mente como situando-se tanto fora quanto dentro do conjunto dos neurônios cerebrais.

Por outro lado, novas teorias³ sugerem que "sistemas de alta complexidade" têm capacidade de se auto-organizarem. O sistema nervoso, além da sua estrutura física, pode ser visto como um biosistema altamente complexo, dotado de particularidades e propriedades específicas dos seres vivos. Uma "Teoria da mente"⁴, tida como monista, materialista e "emergentista", identifica os "estados mentais" como sendo um subconjunto distinto dos "estados cerebrais", que são claramente de natureza física e que seriam, por sua vez, um subconjunto de estados do sistema nervoso. Segundo essa teoria, as atividades dos neurônios nas suas trocas eletroquímicas produziriam uma nova qualidade de fenômenos que "emergem" como função mental, semelhante à ordem que resulta nos sistemas de alta complexidade.

Entretanto, as diversas teorias da mente⁴ disponíveis na atualidade não passam de hipóteses

com boa estruturação teórica, sem poder dar conta de toda uma série de fenômenos conhecidos, expressados pela atividade mental. Nenhuma dessas teorias conseguiu até agora efetuar previsões específicas sobre os fenômenos mentais e, muito menos, nos garantiu a possibilidade de testá-la na clínica ou no laboratório.

É exatamente pela possibilidade de testar a hipótese, tanto do ponto de vista clínico como laboratorial, que estamos sugerindo o conceito de "corpo mental" em substituição ao de mente. Apresentamos diversas situações, onde a semiologia neurológica pode confirmar essa hipótese como compatível com as expressões clínicas. Neste trabalho, consideramos o "corpo mental" como um modelo com identidade clínica, a qual pode ser revelada pelos instrumentos de avaliação oferecidos pela semiologia neurológica.

MODELOS SEMIOLÓGICOS

- Histeria: pacientes histéricos que apresentam distúrbios sensitivos ou motores revelam um padrão semiológico típico, notando-se antes de mais nada, que eles não obedecem as distribuições anatômicas adequadas às diversas vias de inervação do sistema nervoso.

Por outro lado, nas lesões orgânicas do cérebro, o mapa das anestésias revela distribuições muito conhecidas dos neurologistas; estes, aprenderam a constatar os níveis de anestesia, metaméricos ou haloméricos, e as síndromes chamadas de alternas, caracterizadas pelo

comprometimento anestésico na hemiface de um lado e do tronco e membros no hemicorpo contralateral.

Os estudos semiológicos mostram que o paciente histérico registra um padrão de anestesia diferente, comprometendo, às vezes, todo seu corpo. Ele não sabe que a inervação sensitiva da face percorre o nervo trigêmeo, enquanto as regiões posteriores do couro cabeludo, na nuca seguem inervações muito distantes, situadas ao nível da medula cervical. As anestésias nos membros do histérico não poupam nenhuma forma de sensibilidade, havendo comprometimento global das sensibilidades superficiais e profundas. A organização dessa "anatomia" elaborada pelo histérico é produto da concepção mental que ele faz do seu corpo. O histérico se expressa semiologicamente como se possuindo um "corpo" organizado por sua mente e não pelo seu cérebro. Esta atitude é conhecida na história da histeria e, sem dúvida, é universal, como se pode ler num dos tratados clássicos da neurologia, o *Sémiologie des affections du système nerveux* de Dejerine⁵. Na avaliação semiológica do histérico, podemos identificar como ele expressa seu "corpo mental".

A paralisia histérica também revela contrastes com a semiologia das síndromes lesionais orgânicas. A flacidez é extravagante, a hipertonia costuma ser difusa em toda musculatura não respeitando a distribuição entre agonistas e antagonistas que o sistema gama exige. A perna deste paciente oferecerá resistência tanto para ser flexionada como para ser estendida. O hemiplégico ou o paraplégico histérico constrói uma deficiência dentro de um modelo imaginário, obedecendo a uma construção mental e não a uma perda de vias nervosas.

- Hipnose: os indivíduos que assimilam as sugestões que induzem à hipnose podem produzir tanto paralisias como anestésias. A experiência médica, vasta nessa área, tem demonstrado que as paralisias e as anestésias seguem o mesmo padrão dos quadros histéricos⁶⁻⁹. Em um e outro quadro, podemos perceber que o "corpo" construído pelo histérico e pelo hipnotizado tem origem nos seus

"modelos mentais" e não obedece à sistematização das vias neurais.

- As memórias do hipnotizado: na experiência comum do transe hipnótico, sabemos que, ao despertar, o hipnotizado não retém as lembranças do que ele ouviu ou desempenhou durante o transe. Numa segunda indução, feita logo a seguir, o hipnotizado pode resgatar essas memórias retornando à cena do primeiro transe, sem se dar conta agora do que ouviu ou fez no intervalo entre os dois tranSES. Essa experiência parece revelar-nos dois arquivos distintos de memorização: eu diria que um deles se localiza no cérebro físico quando o sujeito está desperto, e outro, no "corpo mental", quando ele está em transe. Essa situação pode ser comparada ao que fazemos no computador: um arquivo que criamos para determinado texto não abre o texto de outro. Para que isso aconteça é preciso copiar e colar um no outro para se proceder a essa leitura. No caso da hipnose, podemos usar a sugestão hipnótica para transferirmos as memórias de um ambiente para outro, o que se consegue com certa facilidade.

- Narcolepsia: a narcolepsia é um distúrbio do sono no qual o paciente entra subitamente em um estado de sonolência que ele não consegue controlar. Os episódios se repetem com frequência incômoda, perturbando as atividades diárias do paciente. A duração dos episódios costuma variar, podendo ser de alguns minutos ou de horas. Ao despertar, esses pacientes fazem relatos curiosos. Podem permanecer aparentemente lúcidos durante a sonolência, realizando, nesse período, atividades complexas. Sentem sua saída do corpo físico e convivem com cenários e personagens diversos. Alguns relatam experiências atemporais, em que podem ser testemunhas, tanto de episódios passados, como de episódios que venham a se confirmar no futuro. De qualquer forma, eles parecem ser possuidores de um corpo, "outro", com o qual vivem suas experiências. Os clássicos da neurologia rotulam esses quadros de alucinações hipnagógicas, em que estariam também incluídos os chamados sonhos lúcidos, relatados por indivíduos normais.

Parece-nos, porém, que na narcolepsia, a experiência é mais “consciente” e menos simbólica que as vivências oníricas de todos nós, pois não é difícil para os pacientes narcolépticos descreverem as características físicas e funcionais desse “corpo mental”, o qual lhes permite transitar pelos seus “sonhos”.

- Membro fantasma: amputações, quase sempre ocorridas em acidentes violentos, podem produzir no paciente a percepção da continuidade da existência do seu membro amputado (amputações em outras partes do corpo como mama, nariz, língua, escroto e pênis, podem produzir sintomas semelhantes ao membro fantasma)¹⁰. Melzack^{11,12} acredita na existência, no cérebro, de uma imagem do corpo inteiro numa matriz neural. Ela seria composta por uma rede de interconexões neurais, organizada geneticamente a partir de estímulos sensoriais, criando um padrão de identificação do “eu” que Melzack¹² chama de “neuro-assinatura”. Mesmo crianças que nascem sem membros podem revelar a existência dessa matriz corporal¹¹. Em que pese as hipóteses neurofisiológicas que tentam justificar os sintomas do membro fantasma, sua manifestação clínica pode complementar os exemplos de “corpo mental” que queremos estudar. O membro fantasma dá ao paciente toda sensação de um membro *real* (*sentiment du réalité concrète, segundo Lhermitte*)¹⁰ onde ele sente dor, cócegas, movimentos espontâneos e reações de evitamento, como o gesto de evitar bater em um móvel. Considerando esse membro como parte do “corpo mental”, veremos que a consciência do paciente não exerce controle sobre suas funções, quer motoras ou sensitivas. Podemos dizer que essa falta de controle é pertinente aos quadros de histeria e hipnose que anotamos.

Uma série de outros fenômenos clínicos parece sugerir a existência dessa representação corporificada da mente, que estamos analisando. A construção da imagem corporal e as síndromes de negligência, são bons exemplos. A literatura leiga e neuropsiquiátrica produziu, de uns tempos para cá, uma enormidade de textos referindo-se às experiências fora do corpo e às experiências de quase-morte.

Nós, neurologistas, encontramos com frequência, entre as manifestações psíquicas dos epiléticos, a chamada “noção de uma presença”, na qual uma “entidade” parece acompanhar como testemunha o desenrolar da crise epilética.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há dúvida de que o dilema cérebro/mente é inesgotável, contraditório e, às vezes, irreconciliável. Ao propor discutir o tema em termos de “corpo mental”, sabemos da dificuldade de se introduzir uma idéia nova em um contexto de tamanha complexidade. Lembramos, porém, de uma afirmação do evolucionista Stephen Jay Gould¹³, que propôs a evolução pontual das espécies:

Novos fatos, coletados à moda antiga, sob a tutela de velhas teorias, raramente levam a qualquer revisão substancial do pensamento. Os fatos não “falam por si só”; são lidos à luz da teoria. O pensamento criativo, tanto na ciência quanto nas artes, é o motor para a mudança de opinião (p.150).

A discussão da mente parece se esgotar entre a Filosofia e a Ciência sem chegar a um fim. O “corpo mental” parece-me ter o mérito de especificar um objeto de estudo mais adequado, devido ao seu comportamento clínico e experimental.

Esperamos que estudos subseqüentes possam comprovar a validade da nossa proposta. Ainda precisamos aprofundar as características semiológicas desse “corpo mental” e identificar suas correlações anatômicas e funcionais fundamentais, já que, conforme exemplificamos, ele pode ser avaliado clinicamente na histeria, testado experimentalmente na hipnose, reconhecido no membro fantasma e confirmado, tanto na narcolepsia como nas experiências fora do corpo.

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

A Kátia Gomes Facure Giaretta pela colaboração e apoio.

REFERÊNCIAS

1. Russel B. História do pensamento ocidental: a aventura dos pré-socráticos a Wittgenstein. Rio de Janeiro: Ediouro; 2001.
2. Macrone M. Eureka! Um livro sobre idéias. São Paulo: Róterdam; 1997. p.121-2.
3. Del Nero HS. O sítio da mente: pensamento, emoção e vontade no cérebro humano. São Paulo: Collegium Cognitio; 1977. p.193.
4. Tripicchio A, Tripicchio AC. Teorias da mente. Ribeirão Preto: Tecmedd; 2003. p.72-7.
5. Dejerine J. Sémiologie des affections du système nerveux. 12.ed. Paris: Masson et Cie Éditeurs; 1914. p. 540-9, 927.
6. Ferreira MV. Hipnose na prática clínica. São Paulo: Atheneu; 2003.
7. Halligan PW, Athwal BS, Oakley DA, Franckowiak RSJ. Imaging hypnotic paralysis: implications for conversion hysteria. Lancet. 2000; 355(9208):986-7.
8. Halligan PW. New approaches to conversion hysteria. BMJ. 2000; 320:1488-9.
9. Marshall JC, Halligan PW, Fink GR, Wade DT, Frackwdak RSJ. The functional anatomy of a hysterical paralysis. Cognition. 1997; 64(1):B1B8.
10. Jensen TS, Rasmussen P. Amputation. Textbook of pain. London: Churchill Livingstone; 1984. p.402-12.
11. Melzack R, Israel R, Lacroix R, Schultz G. Phantom limbs in people with congenital limb deficiency or amputation in early childhood. Brain. 1997; 120(9):1603-20.
12. Melzack R. Phantom limbs. Sci Am. 1992; 266(4): 120-6.
13. Gould SJ. Darwin e os grandes enigmas da vida. 2.ed. São Paulo: Martins Fontes; 1999. p.158.

Recebido para publicação em 2 de fevereiro e aceito em 1 de setembro de 2004.

PÚRPURA DE HENOCCH-SCHOENLEIN E GRAVIDEZ

HENOCH-SCHOENLEIN PURPURA AND PREGNANCY

Marcelo Luís NOMURA¹
Fernanda Garanhani de Castro SURITA¹
Mary Angela PARPINELLI¹
Renato Passini JÚNIOR¹

RESUMO

A purpura de Henoch-Schoenlein é uma vasculite sistêmica que acomete vários órgãos, principalmente, pele, rins, intestino e articulações. Sua associação com a gestação é rara e pode cursar com complicações obstétricas, como a pré-eclâmpsia e a insuficiência renal. Neste artigo descrevemos um caso de púrpura de Henoch-Schoenlein associada à gestação, que cursou com pré-eclâmpsia e parto prematuro. A gravidez pode aumentar o risco de hipertensão arterial, síndrome nefrótica e pré-eclâmpsia e o tratamento com corticóides em baixas doses pode ser benéfico para algumas pacientes. O seguimento multidisciplinar é fundamental para um bom resultado materno e perinatal frente à associação dessa doença com a gestação.

Termos de indexação: corticosteróides, gravidez de alto risco, pré-eclâmpsia, púrpura de Schoenlein-Henoch, trabalho de parto, vasculite sistêmica.

ABSTRACT

Henoch-Schoenlein Purpura is a systemic vasculitis that affects many organ systems, especially skin, kidneys, bowel and joints. It is rarely associated with pregnancy,

¹ Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, Divisão de Obstetrícia, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Rua Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária Zeferino Vaz, 13084-881, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/ Correspondence to: M.L. NOMURA. E-mail: <mlnomura@unicamp.br>.

and can take its course causing obstetric complications, like preeclampsia and renal failure. This paper describes a case of Henoch-Schoenlein Purpura in a pregnant woman, who developed preeclampsia and preterm delivery. As pregnancy may increase the risk of arterial hypertension, nephrotic syndrome, and preeclampsia, treatment with low-dose corticosteroids might benefit some patients. A multidisciplinary approach is fundamental for a good maternal-fetal outcome in cases of Henoch-Schoenlein Purpura.

Indexing terms: *adrenal cortex hormones, pregnancy, high-risk, pre-eclampsia, purpura, Schonlein-Henoch, labor, premature, systemic vasculitis.*

INTRODUÇÃO

A Púrpura de Henoch-Schoenlein (PHS) ou púrpura reumatóide, é uma doença predominantemente da infância e do sexo masculino, mas também pode ocorrer em adultos jovens e mulheres em idade fértil. A incidência estimada na população de 2 a 14 anos é de 14 casos por 100 mil¹. Foi descrita pela primeira vez em 1801, por Heberden, em uma criança de 5 anos com um quadro de edema subcutâneo, dor abdominal, sangue nas fezes e urina e "pontos de sangue" na pele. Em 1837, o alemão Johann Schoenlein associou a dor articular com a púrpura, denominando-a de púrpura reumatóide. Mais tarde, um de seus estudantes, Eduard Henoch, associou a importância do envolvimento abdominal e renal. Em 1915, Frank denominou-a Púrpura Anafilactóide²⁻⁴.

A Púrpura de Henoch-Schoenlein é uma vasculite sistêmica mais comumente diagnosticada em crianças entre 2 e 5 anos de idade⁵. A associação com a gestação é bastante rara e o grau de incidência de PHS na gravidez é desconhecido. No entanto, pode evoluir com complicações severas durante a gravidez.

O diagnóstico de PHS, segundo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia, é definido pela presença de dois ou mais dos seguintes achados: púrpura palpável (lesões cutâneas hemorrágicas levemente palpáveis, não associadas à plaquetopenia), idade de início dos sintomas menor ou igual a 20 anos, dor abdominal aguda ou hemorragia digestiva e infiltração granulocítica perivascular ou extravascular².

O tratamento é de suporte, pois não há medidas específicas a serem tomadas. Corticóides e imunoglobulinas por via endovenosa têm sido usados com resultados variáveis, podendo aliviar sintomas extra-renais. Nos casos de envolvimento renal grave, a plasmáfereze e o uso de imunossupressores têm sido adotados por alguns autores. De maneira geral, a recuperação é espontânea e completa na maioria dos pacientes¹.

Neste artigo, descrevemos o caso de uma gestante portadora desta doença, cujo seguimento foi no Ambulatório de Pré-Natal de Alto Risco, do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Revisamos aqui os aspectos clínicos e obstétricos dessa rara associação.

RELATO DO CASO

M.A.F.P., 27 anos, G2A1, com antecedente de lesões cutâneas elevadas, tipo púrpura, desde os 13 anos, não apresentava plaquetopenia, tinha diagnóstico de púrpura de Henoch-Schoenlein e seguimento clínico no ambulatório de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp. Fez uso de corticosteróides (prednisona em doses variáveis) até cinco anos antes desta gestação, quando a doença entrou em remissão. Iniciou acompanhamento pré-natal tardio, na 26ª semana de gravidez, com níveis pressóricos normais, altura uterina compatível, sem outras particularidades. Compareceu a quatro consultas de pré-natal. A avaliação de função renal inicial encontrava-se dentro dos limites da normalidade (creatinina sérica de 0,54mg%,

clearance de creatinina de 88mL/min/1,73m²) e proteinúria de 24 horas de 0,15g/L. A partir da 30ª semana de gestação passou a apresentar hipertensão arterial, quando prescreveu-se 750mg/dia de metildopa, com controle satisfatório da pressão arterial. Os níveis séricos de ácido úrico elevaram-se progressivamente, de 5,6 até 8,9mg%, e na 30ª semana apresentava proteinúria discreta de 0,33g/24 horas. Manteve o seguimento no pré-natal especializado, com consultas semanais e cardiocardiografia seriada duas vezes por semana. Foi feito diagnóstico clínico e ecográfico de restrição de crescimento intrauterino a partir da 28ª semana. Na 31ª semana foi realizada cardiocardiografia que evidenciou redução da variabilidade e desaceleração espontânea do tipo variável. Realizou-se uma cesariana segmentar transversa, sob raquianestesia, devido ao sofrimento fetal agudo. O recém-nascido, pesando 1190g, Apgar 7/10, era pequeno para a idade gestacional, segundo a curva de Lubchenco, apresentando idade gestacional somática, pelo índice de Capurro, de 34 semanas e 5 dias. A evolução neonatal foi satisfatória, com alta hospitalar após 35 dias. Na avaliação puerperal, as alterações clínicas e laboratoriais regrediram e a paciente manteve-se em anticoncepção com medroxiprogesterona intramuscular. O exame anátomo-patológico da placenta mostrou apenas pequenas áreas de infarto comprometendo cerca de 1% do parênquima, sem outras particularidades.

DISCUSSÃO

Na PHS, os sintomas cutâneos estão presentes em 100% dos pacientes e o *rash* purpúrico em geral é palpável. Localiza-se preferencialmente na região glútea e membros inferiores, mas pode espalhar-se para os membros inferiores, tórax e abdômem. As articulações mais comumente afetadas são os joelhos e tornozelos, com quadros dolorosos e inflamatórios, de caráter migratório; a artrite franca é rara¹.

As dores abdominais, que ocorrem em cerca de 65% dos casos, são causadas pela vasculite intestinal e podem simular quadros de abdômem

agudo ou ocasionar hemorragias digestivas. No entanto, os sintomas mais frequentes são cólicas, náuseas e vômitos, além de diarreia ou constipação. Sintomas neurológicos podem estar presentes na fase aguda, mais comumente cefaléias e raramente convulsões⁶.

O envolvimento renal é mais freqüente e severo em adultos que em crianças. Ocorre na forma de glomerulonefrite, de tipos não-proliferativa segmentar, focal ou proliferativa, com formação de crescentes (proliferação extracapilar) e depósitos mesangiais de IgA e, ocasionalmente, IgG, C3 e fibrinogênio. Dos pacientes que apresentam crescentes na histologia renal, 100% evoluirão para insuficiência renal terminal. Clinicamente, pode haver hematúria microscópica ou macroscópica, proteinúria de grau variável e, raramente, síndrome nefrótica e insuficiência renal progressiva. Nestes casos, pode estar indicada a biópsia renal. O quadro pode lembrar uma glomerulonefrite aguda pós-infecciosa. Em geral, a gravidade da doença renal determina o prognóstico; na ausência de nefropatia, o caso segue um curso mais benigno⁶. A nefropatia por IgA (doença de Berger) está associada aos HLA DR4 e DQ4 e poderia representar uma forma monossintomática de PHS. O diagnóstico diferencial inclui lúpus eritematoso sistêmico, febre reumática, artrite reumatóide, endocardite bacteriana, sepse, reações medicamentosas, rickettsioses, poliarterite nodosa, glomerulonefrite pós-infecciosa e crioglobulinemia essencial¹. Cerca de 1-2% dos casos evoluem para insuficiência renal crônica⁴.

Os achados laboratoriais são variáveis e inespecíficos. Os níveis séricos de IgA podem estar aumentados em até 50% das pacientes. Os imunocomplexos de IgA com fator reumatóide ou fibronectina podem ser detectados em 50-80% delas.

A remissão da doença ocorre em cerca de uma semana, mas as recorrências, principalmente articulares, abdominais e cutâneas, são comuns em períodos de semanas ou meses após o primeiro episódio, antes da remissão completa. Alguns autores recomendam o seguimento a longo prazo, com vigilância especial para função renal, inclusive durante

a gravidez de mulheres em cuja infância este diagnóstico foi estabelecido^{7,8}.

A etiologia é desconhecida. Já foram propostas associações com agentes infecciosos, como o estreptococo do grupo A e *Mycoplasma*. Reações a alimentos e aditivos alimentares, exposição ao frio, reações a picadas de insetos, ou a drogas como o ácido acetilsalicílico, também são hipóteses aventadas. No entanto, nenhuma delas foi comprovada¹.

Pouco se conhece sobre a influência da púrpura de Henoch-Schoenlein sobre a gravidez e vice-versa devido ao reduzido número de casos descritos até o momento.

A associação de PHS com quadros hipertensivos durante a gestação não é rara. Em um estudo retrospectivo envolvendo 24 mulheres, cujo diagnóstico havia sido feito previamente à concepção, foram relatadas 56 gestações⁸. Ocorreram sete abortamentos e um parto prematuro. Das 44 gestações bem sucedidas (fetos nascidos ao termo) 36%, ou seja, 16 pacientes, apresentaram complicações, como hipertensão arterial, proteinúria persistente ou ambas; mas em 12 delas não havia doença renal ativa. Duas destas mulheres evoluíram, após a gravidez, para insuficiência renal grave.

Alguns achados da PHS podem simular ou confundir-se com quadros de pré-eclâmpsia: hipertensão arterial, proteinúria, dor abdominal, cefaléia e crises convulsivas. Há relato de associação com eclâmpsia e, neste caso, o diagnóstico de PHS foi feito no puerpério, quando surgiram as lesões purpúricas⁹. Em outro relato, uma gestante que apresentava hematúria durante a gravidez, desenvolveu um quadro puerperal de artralgia, melena e púrpura, sendo feito o diagnóstico de PHS¹⁰. É provável que a reativação do sistema imunológico no puerpério, suprimido durante a gravidez, seja um fator desencadeador em algumas mulheres. No entanto, a maioria dos relatos refere-se a mulheres com diagnóstico prévio ou durante a gestação.

A gestante, cujo caso relata-se neste artigo, apresentava fatores de bom prognóstico como, estar a doença em remissão há cinco anos e não haver

comprometimento de função renal. Ainda assim, desenvolveu pré-eclâmpsia, com proteinúria discreta, porém, com restrição de crescimento intra-uterino.

Em recente revisão de 23 gestações em 26 mulheres portadoras de PHS, diagnosticada previamente à gestação, proteinúria, hipertensão ou pré-eclâmpsia estiveram presentes em 70% das gestações⁷. Cinco das nove mulheres cujas gestações foram complicadas evoluíram para insuficiência renal. Mesmo mulheres com lesões renais discretas no início do quadro de PHS podem apresentar complicações durante a gravidez.

Uma hipótese provável para esta alta incidência de hipertensão ou lesão renal durante a gravidez é a de que o regime de hiperfiltração glomerular, imposto pela gravidez, poderia sobrecarregar os néfrons remanescentes, após o insulto inicial. Além disso, poderia haver relação entre o mecanismo imunopatológico da lesão vascular da PHS e a da pré-eclâmpsia, explicando em parte a freqüência da coexistência de ambas. Outra hipótese é a de que a doença renal pré-existente propiciaria a agregação plaquetária, a formação de trombos de fibrina, a coagulação microvascular e a disfunção endotelial renal e generalizada, que é o centro da fisiopatologia da pré-eclâmpsia^{7,11}.

Alguns autores acreditam que a gravidez pode ser fator desencadeante de reativação de PHS ou de aparecimento de sintomas em mulheres previamente normais¹². Isto leva à possível inclusão da PHS no diagnóstico diferencial da pré-eclâmpsia grave e precoce, especialmente nos casos acompanhados de artralgia ou púrpura.

O envolvimento placentário pela vasculite ainda não foi confirmado em estudos histológicos, uma vez que a imunoglobulina A não atravessa a placenta⁵. No entanto, a restrição de crescimento fetal pode ocorrer, mesmo na ausência de hipertensão arterial, sendo necessária a vigilância periódica das condições placentárias e fetais, com ultrassonografia e dopplervelocimetria. No caso aqui descrito, o exame anátomo-patológico da placenta não revelou alterações pronunciadas; no entanto, isto não

exclui a presença de vasculite, uma vez que ocorreu restrição de crescimento fetal.

Dado o risco elevado de desenvolvimento de pré-eclâmpsia e de alterações de função renal durante a gravidez, mulheres portadoras de PHS devem ser acompanhadas em centros terciários e de pré-natal de alto risco. O rastreamento sistemático da proteinúria e das infecções urinárias, além do controle de pressão arterial e de ganho de peso corporal, devem fazer parte da rotina pré-natal, período em que as complicações ocorrem com maior frequência, mesmo em mulheres sem doença ativa. O uso profilático de ácido acetilsalicílico pode ser considerado nas pacientes de alto risco, ou seja, as portadoras de insuficiência renal prévia à gestação (creatinina sérica >1,4mg%)¹³. O crescimento fetal deve ser acompanhado, uma vez que, nestas gestações, aumenta a incidência de baixo peso ao nascimento e prematuridade.

REFERÊNCIAS

1. Kraft DM, McKee D, Scott C. Henoch-Schoenlein purpura: a review. *Am Fam Physician*. 1998; 58(2): 405-8.
2. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schoenlein purpura. *Arthritis Rheum*. 1990; 33(8):1114-21.
3. Szer IS. Henoch-Schoenlein purpura: When and how to treat. *J Rheumatol*. 1996; 23(9):1661-5.
4. Willard R, Montemarano AD. Henoch-Schoenlein purpura. 2001; [citado 2003 dez 20]. Disponível em: <http://www.emedicine.com/derm/topic177.htm>
5. Koizumi M, Hagino D, Fukuyama C, Abe K, Inoue K, Arai Y, et al. Schonlein-Henoch purpura during pregnancy: case report and literature review. *J Obstet Gynecol Res*. 2004; 30(1):37-41.
6. Feldmann R, Rieger W, Sator PG, Gschnait F, Breier F. Schonlein-Henoch purpura during pregnancy with successful outcome for mother and newborn. *BMC Dermatology*. 2002; 2(1):1.
7. Ronkainen JA, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schoenlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2002; 360(9334):666-70.
8. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schoenlein nephritis. *Lancet*. 1992; 339(8788):280-2.
9. Wilks RL, Abdella TN, Alfano CA. Henoch-Schoenlein purpura associated with eclampsia. *J Reprod Med*. 1993; 38(8):645-6.
10. Miyata M, Kumakawa H, Funabashi Y, et al. Henoch-Schoenlein purpura associated with pregnancy in a patient with chronic thyroiditis. *Fukushima J Med Sci*. 1994; 40(1):45-9.
11. Epstein FH. Pregnancy and renal disease. *N Engl J Med*. 1996; 335(4):277-8.
12. Cummins DL, Mimouni D, Rencie A, Kouba DJ, Nousari CH. Henoch-Schoenlein purpura in pregnancy. *Br J Dermatol*. 2003; 149(6):1282-5.
13. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelets agents for preventing and treating pre-eclampsia. (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Oxford: Update Software.

Recebido para publicação em 29 de março e aceito em 20 de setembro de 2004.

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. **Resumos**: resumo de dissertações de Mestrado, teses de Doutorado ou Livre Docência, apresentadas em instituições brasileiras e/ou estrangeiras; de livros ou trabalhos científicos. **Resenha: (apenas sob convite)** resumo crítico de livros e de artigos publicados em outras revistas científicas. Compreende também: **Relatos de casos**. Os conceitos emitidos nos artigos e na comunicação são de total responsabilidade dos autores. Não serão aceitos ensaios terapêuticos.

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

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

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. **Abstracts**: abstract of Mastership dissertations, Doctorate or Free Teaching thesis, presented in Brazilian and/or foreign institutions; abstract of books or scientific researches. **Book Reviews: (by invitation only)** critical abstract of books and of articles published in other scientific periodicals. It also includes **Case Reports**. The concepts emitted in the articles and communication are of total responsibility of the authors. Therapeutic essays will not be accepted.

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

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

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.

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

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

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

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

Resultados: sempre que possível, os resultados devem ser apresentados em tabelas ou figuras, elaboradas de forma a serem auto-explicativas, e com análise estatística. Evitar repetir dados no texto. Tabelas, quadros e figuras devem ser limitadas a 5 no conjunto e numerados consecutiva e

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.

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

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

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

Results: 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

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).

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.

*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).

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.

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.

LISTA DE CHECAGEM (Enviar preenchida com o original)

- Declaração de responsabilidade e transferência de Direitos Autorais assinada por cada autor
- Enviar ao editor três vias do manuscrito (1 original e 2 cópias)
- Incluir título do manuscrito, em português e inglês
- Verificar se o texto, incluindo resumos, tabelas e referências está reproduzido com letras *Times New Roman*, corpo 12 e espaço duplo, e margens de 3 cm

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.

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

- Declaration of responsibility and copyright transfer signed by each author
- Send the original manuscript and three copies to the editor
- Include the title of the manuscript in Portuguese and English
- Check that the text, including, abstract, tables and references is presented in *Times New Roman* type, font size 12, and is double-spaced with margins of 3 cm

- 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:

- 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.

- 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:

- "I certify that I have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content, and that I have note omitted any connection or financing treaty between the authors and companies that might have interest in the publication of this article.

- I certify that the manuscript represents original work and that neither this manuscript nor one with substantially similar content under my authorship has been published or sent to another periodical and will not be sent while it is being considered for publication in *Revista de Nutrição*, whether it is in printed or electronic format, except as described in attached information.

- I certify that (1) I have contributed substantially to the conception and planning or analysis and interpretation of the data; (2) I have contributed significantly to the preparation of the draft or to the critical revision of the content; and (3) I participated in the approval of the final version of the manuscript.

2. 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

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 240g/m² e miolo no papel couchê fosco 90g/m²

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

■ ORIGINAL ARTICLES

Cintilografia para pesquisa de refluxo gastro-esofágico em bebês chiadores

■ *Scintigraphic assessment of gastroesophageal reflux in wheezing babies*

Fator V de Leiden e mutação G20210A em mulheres com aborto espontâneo recorrente e óbito fetal

■ *Leiden factor V and G20210A in recurrent spontaneous abortion and stillbirth*

Reanimação neonatal em um hospital universitário de nível terciário

■ *Neonatal resuscitation at university hospital level III*

Tiopental bloqueia os canais de k_{ATP}^+ nas células β pancreáticas

■ *Thiopental blocks k_{ATP}^+ channels in pancreatic β cell*

Estresse em professores universitários na área de Fonoaudiologia

■ *Stress among university teachers of Speech, language and Hearing Sciences*

Conferência Nacional dos Bispos do Brasil, AIDS e campanhas institucionais

■ *National Conference of the Bishops of Brazil, AIDS and institutional campaigns*

ARTIGOS DE REVISÃO

■ REVIEW ARTICLES

Fisiologia dos adrenoceptores cardíacos

■ *Physiology of cardiac adrenoceptors*

Arginina: bioquímica, fisiologia e implicações terapêuticas em pacientes com câncer gastrointestinal

■ *Arginine: Biochemistry, physiology, and therapeutic implications in gastrointestinal cancer patients*

COMUNICAÇÃO

■ COMMUNICATION

O "corpo mental" como expressão clínica da mente: uma hipótese alternativa para o estudo da mente

■ *The "mental body" as a clinical expression of the mind: an alternative approach to the study of the mind*

RELATO DE CASO

■ CASE REPORT

Púrpura de Henoch-Schoenlein e gravidez

■ *Henoch-Schoenlein purpura and pregnancy*