

Infarma

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA
INFARMA • BRASÍLIA • v.23 • 3/4, 2011

ISSN 0104-0219



**Conselho
Federal de
Farmácia**

PERFIL LABORATORIAL NA DOENÇA ICTÉRICA DE ETIOLOGIA VIRAL E NÃO-VIRAL E A POSSÍVEL RELAÇÃO COM A DOENÇA RENAL

*Alessandra de Souza e Silva; Manoel Gomes da Silva Filho
Manoel do Carmo P. Soares; José Ricardo dos Santos Vieira*

HIPERTENSÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL: PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO

Diogo M.O. Marçal; Alisson Martins-Oliveira

CISTATINA C E CREATININA COMO BIOMARCADORES DO COMPORTAMENTO DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Vânia Feijó Cordeiro; Diana Célia Sousa Nunes-Pinheiro; Ana Débora Nunes Pinheiro

IMPORTÂNCIA DA DOSAGEM DO DíMERO-D NO DIAGNÓSTICO E EXCLUSÃO DO TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Carla Alessandra da Rocha Costa; Danielle Penha Veloso; Luciana Moreira Lima

O PAPEL DA GLICEMIA CAPILAR NA DETECÇÃO E TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

*Eliane Vinha Toldo; Luis do Nascimento Ortega
Gisleine Elísa Cavalcante da Silva; Roberto Barbosa Bazotte*

ATIVIDADE *IN VITRO* DE SULFADIAZINA DE PRATA FRENTE À *CANDIDA GLABRATA* E ESPÉCIES DE GÊNERO *FUSARIUM*

*Sydney Hartz Alves; Danieli Urach Monteiro; Caroline B. Weiler
Débora A. Nunes Mário; Charlise Bolson Noal
Lizania Rodrigues Ruschel; Brenda Concentino Minussi*

AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE FORMULAÇÕES COSMÉTICAS CONTENDO EXTRATO ETANÓLICO DOS FRUTOS DE *FRAGARIA VESCA* L. (MORANGO)

Débora Mariotti; Ana Paula Zanini Frasson

FATORES QUE INFLUENCIAM OS USUÁRIOS NA AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS EM FARMÁCIA NO MUNICÍPIO DE PELOTAS-RS

Helena de Moraes Firpo

ATENÇÃO FARMACÊUTICA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR

*Ricardo Durães de Carvalho; Ancelmo Rabelo de Souza; Willian Silva Souza
Hugo César; Francisco José Pacheco; Marta Sacramento*

MÉTODOS ANALÍTICOS UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DE FEOCROMOCITOMA

C. Kamei; F.G. Beleia

Publicação do Conselho Federal de Farmácia (CFF) voltada aos profissionais farmacêuticos. É permitida a reprodução total ou parcial das matérias desta edição, desde que citada a fonte. Conceitos emitidos em artigos assinados não refletem necessariamente a opinião da revista ou do Conselho Federal de Farmácia (CFF).

COORDENAÇÃO

*Prof. Dr. Anselmo Gomes de Oliveira
Faculdade de Ciências Farmacêuticas –
Unesp
Grupo de Sistemas Biomiméticos – Fár-
macos*

*Endereço: Rodovia Araraquara-Jaú – km 01
Araraquara – São Paulo – Brasil
CEP 14801-902
E-mail: infarma@cff.org.br*

*Jornalista Responsável:
Aloísio Brandão – RP 1.390/07/65v/DF*

23 (3/4)

NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS

Informações gerais

A *Infarma*, sessão da revista **PHARMACIA BRASILEIRA**, é voltada exclusivamente à publicação de artigos, revisões, resenhas, ensaios e traduções técnico-científicos na área farmacêutica. Trabalhos cujos assuntos sejam de interesse da profissão, dirigidos à prática ou à formação continuada. Só serão aceitas resenhas de livros que tenham sido publicados, no Brasil, nos dois últimos anos, e no exterior, nos quatro últimos anos.

Os trabalhos deverão ser redigidos em português. É permitida a sua reprodução em outras publicações ou a sua tradução para outro idioma somente com a autorização prévia do representante legal do Conselho Federal de Farmácia, órgão responsável pela revista *Infarma*.

PREPARAÇÃO DOS ORIGINAIS

Apresentação. Os trabalhos devem ser apresentados em arquivo eletrônico e encaminhados exclusivamente através do site www.cff.org.br, menu "Pharmacia Brasileira", no formulário do link [Clique aqui para enviar seu trabalho à infarma](#). Artigos submetidos, por outra via, somente serão considerados, caso a cidade de origem dos autores não tenha meio de comunicação por Internet. Neste caso, os arquivos poderão ser encaminhados em disquetes acompanhados do arquivo *printer* (cópia impressa fiel, do disquete), digitados no programa *Word for Windows*.

Os textos deverão ser apresentados em lauda-padrão A4, espaços duplos, com margem superior e inferior de 2,5cm e margem direita e esquerda de 3cm; parágrafo justificado e não hifenizado, digitados usando fonte *Times New Roman* – tamanho 12. Os textos devem ter, no mínimo, cinco, e no máximo 25, páginas. Os artigos que estiverem fora dessas especificações não serão considerados para análise.

Estrutura do trabalho. Os trabalhos devem obedecer à seguinte seqüência: título; autores (por extenso e apenas o sobrenome em maiúscula); filiação científica dos autores (indicar a instituição ou o departamento, instituto ou faculdade, universidade-sigla, CEP, Cidade, Estado, País, e-mail do autor responsável); texto (introdução, material e métodos, resultados, discussão e conclusão); agradecimentos; referências bibliográficas (todos os trabalhos citados no texto). O autor responsável pela publicação deve ser expressamente indicado entre os colaboradores.

Referências bibliográficas. Deverão ser relacionadas em ordem alfabética pelo sobrenome do primeiro autor, seguindo a NBR 10520 de 2001 e NBR 6023 de 2000, da ABNT. A seguir, são transcritos alguns exemplos:

• Livros e outras monografias

KIBBE, A.H. (Ed.) *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3. Ed. Washington: Pharmaceutical Press, 2000. 665p.

FARMACOPÉIA brasileira, 4. Ed., São Paulo: Atheneu, 1988. pte. 1, 526p.

• Capítulos de livros

FIGE, E.F.; HAGEN, T.A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.K. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001. p.295-340.

• Teses e dissertações

PERES-PERES, P. *Obtenção de sistema multiparticulado flutuante de metilcelulose e ftalato de hidroxipropilcelulose de liberação controlada utilizando rifampicina como fármaco modelo*. 2001. 91f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista-Unesp, Araraquara.

• Artigos de periódicos

Abreviaturas. Os títulos de periódicos deverão ser abreviados conforme o *Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Index Medicus, Current Contents*.

Exemplo:

LIMA, E.M.; OLIVEIRA, A.G. Tissue tolerance of diclofenac sodium encapsulated in liposomes after intramuscular administration. *Drug Dev. Ind. Pharm.* v.28, p.673-80, 2002.

• Trabalho de congresso ou similar (publicado)

FONSECA, S.G.C.; CASTRO, R.F.; SANTANA, D.P. Validation of analytical methodology for stability evaluation of lapachol in solution. In: VI PHARMATECH: ANUAL MEETING OF THE SBTF, 2001, Recife. *Proceedings of VI Pharmatech*, Recife: SBTF, 2001. p.336-337.

• Manuais

BRASÍLIA. Ministério da Fazenda. Secretaria do Tesouro Nacional. **Sistema integrado de administração financeira do governo federal**. Brasília, 1996. 162 p. (Manual SIAF, 5).

• Citações da Internet

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução 357. Disponível em: http://www.cff.org.br/legislação/resoluções/res_357_2001.htm. Acesso em: 11 jan. 2004.

www.cff.org.br/legislação/resoluções/res_357_2001.htm. Acesso em: 11 jan. 2004.

• Citação no texto

A citação de autores no texto (quando necessária) deverá ser feita pelo sobrenome do primeiro autor. No caso de dois autores, os sobrenomes devem ser separados por &. Mais de dois autores, indicar apenas o sobrenome do primeiro seguido de et al., e pelo ano da publicação.

• Anexos e/ou apêndices

Serão incluídos somente, quando imprescindíveis à compreensão do texto.

Tabelas. Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, encaixadas pelo título e inseridas diretamente no texto nos locais apropriados.

Figuras. Desenhos, gráficos, mapas, esquemas, fórmulas, modelos (em papel vegetal e tinta nanquim, ou computador); fotografias (em papel brilhante); radiografias e cromos (em forma de fotografia). As figuras e suas legendas devem ser claramente legíveis, após sua redução no texto impresso de 10 X 17cm. Devem ser inseridas diretamente nos locais em que aparecerão no texto. As legendas deverão ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos e iniciadas pelo termo FIGURA, seguidas pelo número correspondente. As figuras devem ser inseridas, quando estritamente necessárias para a compreensão do texto e não podem caracterizar repetições de dados de tabelas.

Unidades de medida e símbolos. Devem restringir-se apenas àqueles usados convencionalmente ou sancionados pelo uso. Unidades não-usuais devem ser claramente definidas no texto. Nomes dos fármacos devem ser citados, de acordo com a DCB e nomes comerciais devem ser citados entre parênteses.

RESPONSABILIDADE

Os dados e conceitos emitidos nos trabalhos, a exatidão do conteúdo do texto e das referências bibliográficas e informações extraídas de outras fontes com reserva de direitos autorais são de inteira responsabilidade dos autores do texto. Os trâmites legais para a reprodução de publicações traduzidas ou utilização de ilustrações retiradas de outras publicações serão de inteira responsabilidade dos autores. Os trabalhos que não se enquadrarem nessas normas serão devolvidos aos autores.

PERFIL LABORATORIAL NA DOENÇA ICTÉRICA DE ETIOLOGIA VIRAL E NÃO-VIRAL E A POSSÍVEL RELAÇÃO COM A DOENÇA RENAL

ALESSANDRA DE SOUZA E SILVA¹
MANOEL GOMES DA SILVA FILHO²
MANOEL DO CARMO P. SOARES²
JOSÉ RICARDO DOS SANTOS VIEIRA³

1. Farmacêutica-bioquímica, Curso de Especialização em Análises Clínicas, Centro Universitário do Pará, PA.
2. Pesquisador, Instituto Evandro Chagas, Belém, PA.
3. Professor Adjunto, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará. Pesquisador, Laboratório de Hematologia e Biologia Molecular, Trav. Breves, 1180, 66025-220, Belém. PA.

Autor responsável: J.R.S. Vieira. E-mail: jrvieira@ufpa.br

INTRODUÇÃO

A icterícia manifesta-se pelo depósito de bilirrubina na pele e mucosas e é caracterizada, quando os níveis séricos de bilirrubina total (BT) elevam-se acima de 2,0 mg/dL, podendo atingir valores acima de 30 mg/dL em doenças graves (STRAUSS, 2006). É um dos principais sinais associados à lesão do parênquima hepático que ocorre com a elevação da bilirrubina direta (BD) nas hepatites por vírus ou por causas metabólicas (p.ex.: hepatite alcoólica; síndromes de Gilbert, Dubbin-Johnson e do Rotor), ou quando o equilíbrio entre produção e remoção de bilirrubina é rompido pela produção excessiva de bilirrubina indireta (BI) em casos de hemólise (p.ex.: eritoblastose fetal, malária e anemias de causa genética), ou quando há comprometimento no fluxo biliar intra ou extra-hepático (p.ex.: litíase e atresia biliar) levando ao aumento de BD, principalmente (MORRIS, 2008; TOBÓN, 2009; AHLFORS, 2010; MUNCIE & NOURAIIE *et al.*, 2010; FLETCHER, 2001; KHALIL, 2010).

Uma importante causa de lesão hepática não viral está associada às reações adversas a medicamentos das mais variadas classes como antineoplásicos, antibióticos, ansiolíticos e anti-inflamatórios (ARANA, 2000; BJÖRNSON, 2009). Importante observar que doenças não-hepáticas, como o câncer de pâncreas, podem gerar icterícia em virtude de mecanismos obstrutivos no canal hepatopancretático que induz o refluxo da bile tanto para o fígado quanto para o pâncreas, uma vez que ambos os órgãos compartilham o mesmo duto excretor (SPERTI *et al.*, 2007).

Nas hepatites virais, fenômenos inflamatórios e necróticos são responsáveis pela lesão hepática e também pela indução de processos tumorais e mecanismos de obs-

trução intra-hepática e a consequente icterícia (TSAI & CHUNG, 2010). Além dos vírus das hepatites A (HAV) e B (HBV), três outros vírus são relacionados à hepatite viral: o da hepatite C (HCV), o da hepatite D (HDV) e o da hepatite E (HEV). O vírus da hepatite G (HGV), embora sem evidência de patogenicidade hepática, tem sido descrito em casos de hepatites (PURCELL, 1993; FOSTER, 2009). O HAV, o HBV e o HCV são prevalentes em toda a Amazônia enquanto que HDV está restrito a determinadas áreas da Amazônia Ocidental (BENSABATH *et al.*, 1997; FOSTER, 2009). O HEV tem sua prevalência marcadamente acentuada na Ásia Central, Oriente Médio, África e México, não possuindo importância epidemiológica no Brasil, apesar de ter havido uma mudança no padrão geográfico de sua distribuição nos últimos anos com vários registros em países Europeus (KRAWCZYNSKI *et al.*, 2001; PISCHKE *et al.*, 2010).

A icterícia corresponde a um sinal clínico importante, porém pode contribuir para a sintomatologia da doença associada, induzindo, desde prurido cutâneo, até lesões cerebrais graves, como nos casos de deposição de bilirrubina indireta no sistema nervoso (*kernicterus*), principalmente em neonatos (OKUMURA, *et al.*, 2009; AHLFORS, 2010).

Além da lesão hepática, uma importante implicação fisiopatológica observada em casos de icterícia pode ser a lesão renal induzida por aumento de fatores como a endotelina 1 (ET-1) e prostaglandina E2 (PGE2) que podem exercer papel nas complicações renais observadas em pacientes que apresentam icterícia de longa duração, como nos casos de icterícia obstrutiva (PADILLO *et al.*, 2009). Outra possível causa de lesão renal está associada à indução por anticorpos IgA ou depósito de fibrinogênio produzidos durante hepatites severas causadas por HAV,

que demonstram que a relação observada entre icterícia e lesão renal pode não ser apenas uma coincidência clínica (KAMURA *et al.*, 1993; HCAPARAKKADAVATHU *et al.*, 2007; CHEEMA *et al.*, 2004; SHROFF *et al.*, 2004).

Desta forma, em pacientes portadores de icterícia de origem viral ou não, a dosagem de uréia, creatinina, BT e frações (BD e BI) aliada às dosagens de enzimas hepáticas alanina-aminotransferase (AST ou TGO), aspartato-aminotransferase (ALT ou TGP), gama-glutamilmtransferase (GGT) e fosfatase alcalina (FA), além da avaliação de parâmetros hematimétricos (hemácias, hematócrito e hemoglobina) para a investigação de alterações hemolíticas, são atitudes rotineiras que podem ajudar a esclarecer a relação entre os parâmetros bioquímicos e hematimétricos em casos de icterícia.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados 111 prontuários de atendimento clínico-laboratorial de pacientes icterícios atendidos e cadastrados no banco de dados (HEPATOWARE®), procedentes de Belém e outras localidades do estado do Pará, atendidos e/ou recebidos na Seção de Hepatologia do Instituto Evandro Chagas (IEC) da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, referentes ao período de 02 de janeiro de 2007 a 30 de dezembro de 2008.

Foram selecionados pacientes com idade que variaram de dois a 82 anos, com idade média de 28 anos ($\pm 16,1$) e incluídos na amostragem aqueles que apresentaram concentração de BT igual ou superior a 2,0 mg/dL, que realizaram as dosagens bioquímicas de FA, GGT, AST, ALT e a pesquisa dos antígenos e anticorpos para infecção pelos vírus das hepatites A (anti-HAV IgM), B (HBsAg, anti-HBc IgM) e C (anti-HCV total). As dosagens bioquímicas foram realizadas por métodos espectrofotométricos e os métodos imunoenzimáticos foram realizados utilizando kits comerciais (Biomérieux®, Biokit®, Ortho-3®), os quais foram realizadas no laboratório de bioquímica da seção de patologia do IEC em Autoanalisador de Bioquímica Clínica Cobas Mira Plus®, da Roche®.

Os parâmetros bioquímicos e hematimétricos foram analisados em distribuições de frequências e em análise gráfica, para visualização do comportamento e distribuição das variáveis. A análise de variância (ANOVA) comparativa entre as diversas etiologias associadas à icterícia (viral e não-viral) foi realizada utilizando-se a correção de Bonferroni, quando necessária. Para a comparação entre os valores dos parâmetros laboratoriais e os valores de referência (Tabela 1), um teste T-*student* foi realizado. A análise de relação entre os eventos foi estimada por meio do parâmetro *Odds Ratio*. Em todas as análises estatísticas foi considerado significativo um valor $p < 0,05$. Na tabu-

lação dos dados foram utilizadas planilhas eletrônicas do MS Excel® e as análises estatísticas foram realizadas por meio do programa BIOESTAT versão 5.0 (AYRES, 2007).

Tabela 1. Valores de referência para os parâmetros bioquímicos e hematimétricos utilizados para análise estatística no presente estudo.

Parâmetros laboratoriais	Valores de Referência*
Bilirrubina total	0,1 – 1,2 mg/dL
Bilirrubina direta	< 0,3 mg/dL
Bilirrubina indireta	0,1 – 1,0 mg/dL
TGO/AST	5 – 40 UI/L
TGP/ALT	7 – 56 UI/L
Fosfatase alcalina	20 – 130 UI/L
Gama-GT	5 – 40 UI/L
Uréia	10 – 40 mg/dL
Creatinina	0,6 – 1,2 mg/dL
Hemoglobina**	12,3 – 17,5 g/dL
Hematócrito**	35,9 – 50,4%
Hemácias**	4,5 – 5,9 x 10 ⁶ /μL

* Segundo ZAGO *et al.* (2005) e HENRY (2001)

** Considerando o valor mínimo para mulheres e máximo para homens

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 111 prontuários de pacientes portadores de icterícia analisados, 56% (62) pertenciam ao sexo masculino e 44% (49) ao sexo feminino. Foi observada uma prevalência de icterícia de etiologia viral em 68,5% (76) dos casos, com 61 casos (80,3%) de HAV, oito casos de HBV (10,5%) e oito casos de HCV (9,2%) (Figura 1). Em apenas um dos casos, o paciente era portador de HAV e HBV, conjuntamente. Não foram observados casos de HCV concomitante com outro vírus. Estes resultados corroboram os dados do Ministério da Saúde que apontam a HAV como o principal agente etiológico de hepatites virais (BRASIL, 2005).

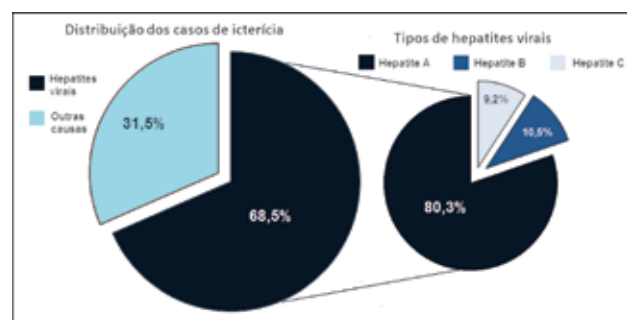


Figura 1. Distribuição das etiologias entre 111 pacientes portadores de icterícia atendidos no Instituto Evandro Chagas em 2007 e 2008.

Nos 35 demais casos correspondentes à icterícia não viral (31,5%), malária por *Plasmodium vivax*, etilismo e litíase biliar foram descritas em três pacientes diferentes (8,6%), enquanto que a presença de esteatose hepática e doença autoimune foram descritas em somente um paciente cada. Em um prontuário, foi constatada a informação de que o paciente era portador do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), malária e etilismo e em outro o paciente apresentava esteatose e hanseníase. Uma possível razão para a icterícia nesses casos pode estar relacionada à hepatite tóxica em consequência à terapia medicamentosa agravada pelas demais etiologias. A ocorrência de

outras etiologias (não descritas no prontuário) totalizou 24 casos (21,6%), indicando que o preenchimento dos prontuários precisa ter maior acurácia.

Como era de se esperar, os valores médios de todas as dosagens bioquímicas relacionadas à função hepática (bilirrubinas, ALT, AST, GGT e FA), apresentaram elevação altamente significativa em relação aos valores de referência ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Contudo, a análise de variância dentre os casos de icterícia viral em relação aos casos de icterícia não-viral, revelou haver diferença significativa entre alguns parâmetros laboratoriais, como pode ser observado na Tabela 3.

Tabela 2. Variação dos parâmetros bioquímicos e hematimétricos em 111 pacientes portadores de icterícia atendidos pelo Instituto Evandro Chagas em 2007 e 2008.

Parâmetros Laboratoriais	Bilirrubina plasmática (mg/dL) (Média ± desvio padrão)				
	Não-Viral	Viral (Total)*	Hepatite A	Hepatite B	Hepatite C
Bilirrubina total (mg/dL)	6,5 (4,1)	7,3 (4,2)	7,5 (4,1)	9,0 (4,2)	3,4 (2,1)
Bilirrubina direta (mg/dL)	3,3 (3,3)	3,3 (2,6)	3,3 (2,5)	5,1 (3,4)	1,2 (1,0)
Bilirrubina indireta (mg/dL)	3,2 (2,0)	4,0 (2,1)	4,3 (2,2)	3,9 (1,9)	2,2 (1,3)
TGO/AST (UI/L)	306 (567)	539 (797)	592 (866)	512 (427)	123 (55)
TGP/ALT (UI/L)	311 (605)	896 (962)	969 (998)	917 (899)	271 (328)
Fosfatase alcalina (UI/L)	392 (424)	318 (208)	336 (219)	215 (81)	322 (176)
Gama-GT (UI/L)	466 (584)	294 (216)	301 (223)	261 (186)	306 (201)
Uréia (mg/dL)	35,6 (34,9)	29,5 (25,8)	23,8 (28,6)	20,1 (8,8)	25,5 (8,3)
Creatinina (mg/dL)	1,1 (1,2)	0,7 (0,6)	0,7 (0,6)	0,7 (0,2)	8,8 (0,1)
Hemoglobina (g/dL)	12,7 (1,5)	13,4 (1,8)	13,4 (1,8)	13,6 (1,7)	13,0 (1,4)
Hematócrito (%)	33,7 (5,0)	41,0 (5,3)	41,0 (5,5)	41,9 (5,1)	39,9 (4,8)
Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	4,5 (0,6)	4,8 (0,6)	4,9 (0,6)	4,8 (0,6)	4,4 (0,5)

* Correspondente a todos os casos de icterícia viral por hepatites A, B e C.

Tabela 3. Análise de variância (ANOVA um critério) para parâmetros laboratoriais de 111 pacientes portadores de icterícia de origem viral atendidos pelo Instituto Evandro Chagas em 2007 e 2008 em relação aos pacientes com icterícia não-viral.

Parâmetros laboratoriais	Tipo de icterícia viral *			
	Total**	Hepatite A	Hepatite B	Hepatite C
Bilirrubina total (mg/dL)	0,6557	0,2278	0,1261	0,0464
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,9437	0,0026	0,1767	0,0871
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0,0472	0,0159	0,6579	0,1721
TGO/AST (UI/L)	0,1181	0,0798	0,6572	0,6173
TGP/ALT (UI/L)	0,0017	0,0010	0,0236	0,0729
Fosfatase alcalina (UI/L)	0,2202	0,5892	0,2479	0,5234
Gama-GT (UI/L)	0,0241	0,0478	0,6625	0,5970
Uréia (mg/dL)	0,0426	0,0720	0,2219	0,5094
Creatinina (mg/dL)	0,0330	0,0553	0,6695	0,5653
Hemoglobina (g/dL)	0,0457	0,0565	0,1266	0,6178
Hematócrito (%)	0,0343	0,0449	0,1046	0,5966
Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	0,0107	0,0058	0,1563	0,7284

* Valores p com valores significativos ($< 0,05$) estão destacados em negrito.

** Correspondente a todos os casos de icterícia viral por hepatites A, B e C.

Os resultados demonstram que há um aumento significativo dos valores de BI casos de hepatite viral ($p = 0,0472$), preferencialmente nos casos de hepatite A, o que pode estar relacionado a um erro amostral, tendo em vista os valores limítrofes de p , uma vez que não há correlação clínica entre o aumento preferencial de BI em casos de icterícias virais, uma vez que os valores de hematócrito e hemácias nos portadores de hepatite A mostram-se significativamente aumentados ($p = 0,0449$ e $p = 0,0058$, respectivamente).

Os casos de hepatite A revelaram aumento significativo de BD ($p = 0,0026$), ALT ($p = 0,0010$) e GGT ($p = 0,0478$), o que corrobora os dados que indicam que a lesão hepática causada pelo HAV são as mais extensas dentre as hepatites virais, apesar de reversíveis (BRASIL, 2005). Da mesma forma, os valores de ALT ($p = 0,0236$) em pacientes portadores de HBV e valores de BD ($p = 0,0464$) em portadores de HCV mostraram valores significativamente menores em relação aos demais tipos de icterícia virais e não virais, reforçando a ideia de que a lesão hepática desses vírus é menor em relação às demais etiologias.

Todavia, há de se convir que a amostragem não foi estratificada quanto ao tempo de instalação da doença de base o que pode ser um importante *bias* na análise estatística, aliado ao fato do pequeno número amostral de portadores de HBV (oito pacientes) e HCV (sete pacientes).

Em relação à investigação da função renal, analisando os dados da Tabela 2, apenas sete pacientes apresentaram creatinina significativamente elevada em relação aos valores de referência ($p = 0,0218$) e dez pacientes apresentaram hiperúremia significativa ($p = 0,0085$), dentre os quais seis pacientes possuíam também hipercreatininemia. Entretanto, as dosagens de uréia ($p = 0,2730$) e creatinina ($p = 0,5704$) não variaram significativamente na amostragem, quando relacionadas com a presença de icterícia, sem relacionar com a etiologia (viral ou não viral), o que sugere não haver relação entre o aumento dos níveis de uréia e creatinina em relação à presença de icterícia nos pacientes investigados. Não foram observadas diferenças significativas entre os valores hematimétricos em todos os grupos estudados.

Entretanto, a análise da Tabela 3 demonstra um aumento significativo das dosagens de uréia ($p = 0,0426$) e creatinina ($p = 0,0330$) nos pacientes portadores de hepatite de origem não-viral em relação aos portadores de icterícia viral, quando não se define o tipo de hepatite. Contraditoriamente, a análise de risco (*Odds Ratio*) se revelou não significativa para as dosagens de creatinina ($p = 0,6830$) mas significativa para as dosagens de uréia ($p = 0,0010$; OR = 0,0900), o que pode ser um indicador de que há uma tendência a aumento preferencial dos parâmetros de avaliação da função renal em pacientes com icterícia

não-viral e uma certa “proteção” contra a lesão renal em pacientes portadores de hepatite viral, uma vez que os valores de OR mostram-se abaixo de 1,0.

Estes dados podem ser relacionados a uma lesão renal induzida por aumento de fatores como a endotelina 1 (ET-1) e prostaglandina E2 (PGE2) típicos dos processos não-virais, não se podendo descartar a possibilidade da existência de *bias* estatístico, pois a amostra não foi estratificada quanto à duração da doença de base, uma vez que existe a possibilidade de haver uma queda relativa nas concentrações de uréia em pacientes com extensa lesão hepática (HENRY, 2001; BRASIL, 2005). Por outro lado, pode-se supor que os casos de hepatites virais, por não cursarem com icterícia com longa duração em relação às causas não virais, sejam as formas de icterícia que tenham esta certa “proteção” contra o aumento de uréia e creatinina.

Os resultados do presente trabalho apontam para uma possível relação entre a presença de icterícia não viral e o aumento de uréia e creatinina plasmática, porém somente a dosagem dos fatores ET-1 e PGE2 e uma melhor caracterização da amostragem quanto ao tempo de instalação da doença, bem como informações complementares que podem melhorar a elucidação dos resultados, como o tipo e o tempo de uso de medicamentos, poderá elucidar uma definitiva relação da icterícia com a insuficiência renal.

AGRADECIMENTOS

Ao pessoal técnico e à Direção do Laboratório de Hepatologia do IEC por fornecer os dados necessários para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHLFORS, C.E. Predicting bilirubin neurotoxicity in jaundiced newborns. *Curr Opin Pediatr.* v.22, p.129-33, 2010.
- ARANA, G.W. An overview of side effects caused by typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* v.61, p.5-11, 2000.
- AYRES, A.M, AYRES-JR, A.M., AYRES, D.L., SANTOS, A.S. *BioEstat 5.0: aplicações estatísticas nas áreas de ciências biológicas e médicas.* Belém: Sociedade Civil Mamirauá, 2007.
- BENSABATH, G. Hepatites por virus. In: Leão RNQ. *Doenças Infecciosas e Parasitárias Enfoque Amazônico.* Belém, CEJUP, p.3135-334, 1997.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Hepatites virais: o Brasil está atento.* Série B. Textos Básicos de Saúde. Ministério da Saúde, Brasília, 2005.

- BJÖRNSSON, E. The natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis.* v.29n.4, p.357-63, 2009.
- CHEEMA, S.R., ARIF, F., CHARNEY, D., MEISELS, I.S. IgA-dominant glomerulonephritis associated with hepatitis A. *Clin Nephrol.* 62(2):138-43, 2004.
- FLETCHER, D.R. Gallstones. Modern management. *Aust Fam Physician.* v.30, p.441-5, 2001.
- FOGARTY, B.J., PARKS, R.W., ROWLANDS, B.J., DIAMOND, M.R.T. Renal dysfunction in obstructive jaundice. *British Journal of Surgery.* v.82, p.877-884, 2005
- FOSTER, G.R. Recent advances in viral hepatitis. *Clin Med* v.9, p.613-6, 2009.
- HENRY, J.B. Diagnósticos Clínicos e Tratamento Por Métodos Laboratoriais. 20 ed, Manole, São Paulo, 2001.
- KAMURA, M., NAGASHIMA, T., IMAI, T., FURUKAWA, K., YAMAMOTO, N., IKEDA, Y. A case of acute hepatitis A with renal failure caused by fibrinogen deposits. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* v.90, p.2936-9, 1993.
- KHALIL, B.A., PERERA, M.T., MIRZA, D.F. Clinical practice: management of biliary atresia. *Eur J Pediatr.* v.169, n.4, p.395-402, 2010.
- KRAWCZYNSKI, K., KAMILI, S., AGGARWAL, R. Global epidemiology and medical aspects of hepatitis E. *Forum (Genova).* v.11, n.2, p.166-79, 2001.
- MUNCIE, H.L., CAMPBELL, J. Alpha and beta thalassemia. *Am Fam Physician.* v.80, p.339-44, 2009.
- NOURAIIE, M., READING, N.S., CAMPBELL, A., MINNITI, C.P., RANA, S.R., LUCHTMAN-JONES, L., KATO, G.J., GLADWIN, M.T., CASTRO, O.L., PRCHAL, J.T., GORDEUK, V.R.. Association of G6PD with lower haemoglobin concentration but not increased haemolysis in patients with sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* v.150, p.218-225, 2010.
- OKUMURA, A., KIDOKORO, H., SHOJI, H., NAKAZAWA, T., MIMAKI, M., FUJII, K., OBA, H., SHIMIZU, T. Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics.* v.123, n.6, p.1052-8, 2009.
- PADILLO, F.J., CRUZ, A., ESPEJO, I., BARCOS, M., GÓMEZ-ALVAREZ, M., MUNTANÉ, J. Alteration of the renal regulatory hormonal pattern during experimental obstructive jaundice. *Rev Esp Enferm Dig.* v.101, n.6, p.408-12, 2009.
- PARAKKADAVATHU, R.T., PISHARATH, S.V., CHEKKURA, A.P., KHANDEKAR, A., SONI, S.S., PARAMESWARAN, R.M., MELOTHVALAPIL, A. Acute renal failure in a patient with non-fulminant hepatitis A infection. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* v.18, n.3, p.422-5, 2007.
- PISCHKE, S., POTTHOFF, A., HAURÖDER, B., SCHLUÉ, J., MANNS, MP., CORNBERG, M., WEDEMEYER, H. Hepatitis E virus infection: a paradigm shift? *Dtsch Med Wochenschr.* v.135, n.22, p.1129-33, 2010.
- PURCELL, R.H. The Discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology,* v.104, p.955-63, 1993.
- SHROFF, G.R., BADVE, S.V., JOSHI, A.G., DESAI, D.C., ABRAHAM, P., SIRSAT, R.A. Acute renal tubular injury with acute hepatitis A infection: is it just a coincidence? *Nephrology (Carlton).* v.9, n.1, p.44-6, 2004.
- SPERTI, C., FRISON, L., LIESSI, G., PEDRAZZOLI, S. The management of obstructive jaundice in pancreatic cancer. *Ann Ital Chir.* v.78, n.6, p.469-74, 2007.
- STRAUSS, E. Síndrome icterica. *Gastroenterol Endosc Dig.* v.25, p.76-86, 2006.
- SUZUKI, A., KUMASHIRO, R., SHIRACHI, M., KUROKI, M., SUZUKI, H., TANIKAWA, K., SATA, M. Markedly prolonged jaundice from simultaneous infection with hepatitis E virus and leptospira. *Kurume Med J.* v.50, n.3-4, p.155-9, 2003.
- TOBÓN, A. Danger signs in the malaria patient. *Biomedica.* 29(2):320-9, 2009.
- TSAI, W.L., CHUNG, R.T. Viral hepatocarcinogenesis. *Oncogene.* v.29, n.16, p.2309-24, 2010.
- ZAGO, M.A., FALCÃO, R.P., PASQUINI, R. Hematologia: fundamentos e prática. Atheneu. São Paulo, 2005.

HIPERTENSÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL: PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO

DIOGO M.O. MARÇAL¹
ALISSON MARTINS-OLIVEIRA².

1. Farmacêutico-Bioquímico, Universidade Paulista (UNIP), Mestre em Farmacologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Farmacologia, Universidade de São Paulo (USP), Av. Bandeirantes, 3900; Ribeirão Preto, SP, Brasil, 14049-900.
2. Farmacêutico-Bioquímico, Universidade Estadual de Goiás (UEG), Mestre em Farmacologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Farmacologia, Universidade de São Paulo (USP), Av. Bandeirantes, 3900; Ribeirão Preto, SP, Brasil, 14049-900.

Autor responsável: D.M.O. Marçal. Email: diogonaja@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As espécies reativas do oxigênio (EROs) tem um papel fisiopatológico importante no desenvolvimento da hipertensão. Neste sentido, a produção aumentada de radicais livres (estresse oxidativo) associada à diminuição na biodisponibilidade de NO (óxido nítrico) e dos mecanismos antioxidantes nos vasos sanguíneos, contribuem para a manutenção e progressão da hipertensão [Touyz, 2004].

A hipertensão arterial está também associada a um prejuízo na vasodilatação dependente do endotélio. Isto é causado, principalmente, pelo excesso na produção de radicais livres, no qual podem reagir com o NO gerando intermediários reativos altamente deletérios para as células. Muitas evidências sugerem que o estresse oxidativo altera muitas funções do endotélio, incluindo a modulação do tônus vasomotor [Cai & Harrison, 2000]. Desta maneira, todos os efeitos benéficos e protetores do NO sobre a parede do vaso vão sendo gradativamente perdidos [Taddei et al., 2000]. Além disto, muitos estudos mostram que, o aumento na síntese de radicais livres na parede do vaso durante a hipertensão pode promover o remodelamento vascular e o aumento da resistência vascular periférica [Castro, 2008; Ceron, 2010; Marçal, 2011; Martinez, 2008].

Todos estes eventos são importantes no desenvolvimento das doenças cardiovasculares, principalmente na hipertensão. Deste modo, as fontes de espécies reativas de oxigênio, assim como, as vias de sinalização que elas

modificam podem representar importantes alvos terapêuticos [Fortuno et al., 2005].

OBJETIVOS

O intuito desta revisão é mencionar alguns aspectos referentes ao papel modulatório do endotélio no controle do tônus vascular via o óxido nítrico, bem como salientar a relevância das espécies reativas de oxigênio (EROs) como mediadores da disfunção vascular presente na hipertensão.

MÉTODOS

Os artigos incluídos nesta revisão foram encontrados por meio de buscas em bancos de dados do PubMed. As palavras-chaves usadas foram: hipertensão, estresse oxidativo, disfunção endotelial, óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio.

Hipertensão arterial: importante problema de saúde pública

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença cardiovascular comum, que afeta cerca de 50 milhões de pessoas, nos EUA, e um número proporcional a esse, no Brasil (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arte-

rial, 2006). No entanto, segundo dados atuais das Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, no Brasil, as doenças cardiovasculares são as principais causas de morte. De fato, dados epidemiológicos brasileiros mostraram que em 2007 foram registrados por volta de 300.000 óbitos decorrentes de doenças do aparelho cardiovascular. Neste sentido, a hipertensão arterial, segundo inquéritos populacionais brasileiros, acomete em média 30% da população, cuja frequência é maior em homens (35,8%) do que em mulheres (30%) (VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2010).

A HAS acomete cerca de um bilhão de pessoas no mundo, sendo que as doenças secundárias oriundas da hipertensão arterial são responsáveis por aproximadamente 7,1 milhões de mortes por ano e é considerado um grande problema de saúde pública no mundo [Chobanian et al., 2003].

Neste contexto, a HAS pode ser a causa de complicações cardiovasculares, como infarto e acidente vascular encefálico (AVE), bem como o resultado de outras complicações, tais como insuficiência renal, diabetes e a aterosclerose [Izzo, 1998].

A pressão arterial elevada provoca alterações nos vasos sanguíneos e hipertrofia do ventrículo esquerdo, bem como anormalidades no músculo liso vascular e endotélio associado a um comprometimento funcional destas estruturas [Verdecchia et al., 1998]. Dentre estas disfunções, podemos considerar o aumento da vasoconstrição e redução da vasodilatação arterial, tanto dependente quanto independente do endotélio. Desta maneira, a perda dos mecanismos que regulam tanto a contração quanto o relaxamento do músculo liso vascular é frequentemente citada como uma das causas do aumento do tônus vascular na hipertensão [Cohuet & Boudier, 2006].

O processo de instalação da hipertensão arterial depende tanto de componentes ambientais quanto hereditários, sendo atualmente classificada como uma doença poligênica e multifatorial, ligada a significativas alterações morfofuncionais no aparelho cardiovascular. Vários fatores como o estresse oxidativo [Escobales & Crespo, 2005; Lassegue & Griendling, 2004] e o aumento da atividade de algumas enzimas, como as metaloproteinases [Galis & Khatri., 2002; Raffetto & Khalil, 2006], podem estar relacionadas a alterações cardiovasculares observadas na hipertensão.

Disfunção vascular na hipertensão arterial: endotélio e inflamação

O endotélio dos vasos sanguíneos é um importante modulador do tônus vascular via a síntese/liberação

de mediadores vasodilatadores tais como o óxido nítrico (NO) e a prostaciclina I_2 (PGI_2) e de agentes vasoconstritores como a endotelina-1 (ET-1). Em condições normais de pressão arterial, o endotélio induz a vasodilatação mediada por NO, e paralelamente impede a adesão de leucócitos circulantes e a agregação plaquetária [Savoia & Schiffrin, 2006]. Portanto, em qualquer situação que haja um prejuízo na vasodilatação dependente do endotélio, causada por uma redução na biodisponibilidade de NO na parede do vaso, caracteriza-se assim um quadro de disfunção endotelial [Cai & Harrison, 2000].

O termo disfunção endotelial tem sido usado para se referir a muitas condições patológicas, incluindo modificações nas propriedades anticoagulantes e anti-inflamatórias do endotélio, prejuízo no controle do crescimento vascular e perda dos mecanismos de modulação do remodelamento vascular. Entretanto, em muitas literaturas, este termo tem sido usado para se referir ao dano no vasorelaxamento dependente do endotélio resultado da diminuição na biodisponibilidade de óxido nítrico [Cai & Harrison, 2000].

Deste modo, alguns dados têm mostrado que o declínio na biodisponibilidade de NO pode ser causado por uma diminuída expressão da sintase endotelial do óxido nítrico (eNOS), uma falta de substrato ou cofatores para eNOS, alterações na sinalização celular fazendo com que a eNOS não seja ativada apropriadamente, ou até mesmo seja o resultado de uma degradação acelerada do NO pelas espécies reativas de oxigênio (EROs) [Cai & Harrison, 2000].

Paralelamente, dados da literatura mostram que, a hipertensão induz a pronunciadas modificações funcionais, estruturais e mecânicas nas artérias resultando em redução da luz vascular e aumento da resistência vascular periférica. As alterações incluem o comprometimento do relaxamento vascular, que refletem em alterações no sistema de acoplamento excitação-contração muscular, modificações das propriedades elétricas das células da musculatura lisa vascular (CMLVs), bem como a disfunção endotelial [Touyz, Tabet; Schiffrin, 2003].

As principais alterações estruturais incluem o remodelamento vascular devido a hiperplasia e hipertrofia das CMLVs, aumento na migração celular e deposição de proteínas da matriz extracelular (MEC). As (CMLVs) são elementos centrais nesses eventos e tem um papel fundamental nos processos dinâmicos subjacentes às alterações vasculares na hipertensão [Touyz, Tabet; Schiffrin, 2003].

Além destas alterações, a lesão vascular na hipertensão envolve uma série de eventos moleculares e celulares coordenados, característico de uma reação inflamatória. De fato, evidências cada vez mais numerosas

indicam que, a doença vascular presente na hipertensão possa estar associada a um processo inflamatório leve, no entanto, de caráter crônico. Deste modo então, a inflamação juntamente com seus mediadores bioquímicos podem, por sua vez, desempenhar um papel significativo na fisiopatologia da hipertensão arterial, bem como, em suas complicações [Touyz, 2005].

Este conceito de que a hipertensão possa também ser resultante de um processo inflamatório vascular definitivamente tem mudado vários paradigmas referentes à etiologia da hipertensão. Sendo assim, os conhecimentos destes processos, possivelmente, podem levar à inserção de outras classes de medicamentos, que poderão ser adjuvantes a terapia anti-hipertensiva disponível [Touyz, 2005].

Estresse oxidativo: relevância na hipertensão e na disfunção vascular

O estresse oxidativo pode ser definido como a oxidação de macromoléculas biológicas como lipídios, proteínas, DNA, carboidratos, que ocorre quando a concentração de substâncias oxidantes supera a concentração de antioxidantes [Cai & Harrison, 2000]. Tais substâncias oxidantes são denominadas espécies reativas de oxigênio, e entre os mais importantes estão o ânion superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila (OH^-) e peroxinitrito ($ONNO^-$).

Na maioria das condições patológicas, as EROs são produzidas em quantidades excessivas. Desta maneira, este desvio no equilíbrio no sentido de formação de substâncias oxidantes, chamado estresse oxidativo tem importantes impactos na função celular e tecidual. Dentre estes temos a hipertrofia do músculo liso vascular, elevação na deposição de proteínas da matriz extracelular, aumento da contratilidade das CMLVs, inflamação, migração de monócitos, peroxidação lipídica, disfunção endotelial e apoptose [Kadoglou et al., 2005; Uemura et al., 2001]. Deste modo, tais alterações, podem contribuir para o desenvolvimento de diversos estados patológicos como a hipertensão, aterosclerose, diabetes [Cai & Harrison, 2000; Schulz et al., 2008].

As EROs são produzidas principalmente nas mitocôndrias e constituem produtos celulares prejudiciais, responsáveis por danos aos lipídeos, proteínas e ao DNA [Freeman & Crapo, 1982]. Entretanto, sabe-se que em concentrações fisiológicas, estas espécies reativas são essenciais em alguns processos de sinalização e regulação intracelular, e até mesmo nos mecanismos de transcrição gênica e síntese proteica [Griendling,

Srescu & Fukai, 2000]. Esta noção, por sua vez, baseia-se nos seguintes achados: (I) agonistas vasoativos e fatores de crescimento, como a angiotensina II (Ang II), são capazes de gerar EROs nas CMLVs via o receptor de angiotensina do tipo 1 (AT_1), (II) antioxidantes e inibidores dos sistemas geradores de EROs podem suprimir vias de sinalização mediadas por alguns agonistas e (III) este cenário anterior pode ser revertido pela adição de substâncias oxidantes [Touyz, Tabet & Schiffrin, 2003].

Por outro lado, existem outras fontes enzimáticas produtoras de EROs tais como: a respiração mitocondrial, a degradação do ácido araquidônico via enzimas lipoxigenases e ciclooxigenases, o complexo enzimático do citocromo P450, a xantina oxidase, a NADPH oxidase e a eNOS desacoplada. Contudo, três dessas fontes tem sido mais estudada, no que se refere ao sistema cardiovascular: xantina oxidase, NADPH oxidase e a eNOS desacoplada [Cai & Harrison, 2000].

A xantina oxidase é uma importante enzima nas vias de degradação de purinas. A enzima gera como produto final, o ácido úrico (excretado pela urina) e um subproduto, o ânion superóxido [Wattanapitayakul & Bauer, 2001]. Praticamente todos os tipos de células vasculares produzem O_2^- (superóxido) e H_2O_2 (peróxido de hidrogênio). Além disto, é importante ressaltar que, qualquer proteína ou enzima capaz de transferir elétrons pode auxiliar a formação de EROs.

A maior produtora de intermediários de oxigênio nos vasos é a NADPH oxidase vascular [Touyz, Tabet & Schiffrin, 2003]. Neste sentido, dados da literatura mostram que, durante a hipertensão a NADPH oxidase é considerada a principal responsável pela produção de O_2^- . A enzima apresenta múltiplas subunidades que são essenciais para sua atividade catalítica, como por exemplo, $p47^{phox}$ e $p22^{phox}$ [Touyz, Tabet & Schiffrin, 2004; Lassegue & Clempus, 2003]. Contudo, sua atividade pode ser regulada por citocinas, hormônios e forças mecânicas que estão envolvidas na fisiopatologia de doenças vasculares [Cai & Harrison, 2000].

A NADPH oxidase vascular é constitutivamente ativa e fisiologicamente produz o ânion superóxido de maneira lenta e progressiva [Touyz, Tabet & Schiffrin, 2004]. Deste modo, o aumento das concentrações de EROs nos vasos é um importante indício de uma atividade aumentada da NADPH oxidase vascular [Cai & Harrison, 2000; Keane, 2005; Zalba et al., 2001]. Complementariamente, durante a hipertensão arterial, a geração de O_2^- pode ser mediada por um sistema bem caracterizado, em que a Ang II via receptores AT_1 de angiotensina estimula a NADPH oxidase das CMLVs [Touyz, Tabet &

Schiffrin, 2003]. Isto por sua vez, implica em geração de O_2^- em vários tipos de células vasculares, incluindo as células da musculatura lisa vascular (CMLVs), as células endoteliais e os fibroblastos [Touyz, Tabet & Schiffrin, 2003]. De fato, um dos primeiros estudos em modelos experimentais de hipertensão, que verificou a relação entre EROs e a hipertensão mostrou que a hipertensão induzida pela Ang II está associada ao aumento do estresse oxidativo e de fatores implicados no crescimento e remodelamento dos vasos sanguíneos [Touyz, Tabet & Schiffrin, 2003].

Além do exposto acima, a produção de radicais livres de oxigênio é balanceada por um eficiente sistema de antioxidantes, que são moléculas ou até mesmo sistemas enzimáticos capazes de removerem as EROs, prevenindo assim danos aos tecidos. Neste sentido, as enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD), a glutatona peroxidase (GPX) e a catalase tem um importante papel na conversão de EROs em oxigênio e água. Vários outros antioxidantes não-enzimáticos são também importantes no controle das concentrações disponíveis dos radicais livres (vitamina C, vitamina E e glutatona) [Cai & Harrison, 2000].

Atualmente existem três tipos descritos de SOD, dependendo de sua localização celular: a SOD I ou citosólica, representada por Cu/Zn-SOD, a SOD II ou mitocondrial (Mn-SOD) e a SOD III ou extracelular (ecSOD). Todas são responsáveis pela remoção do ânion superóxido (O_2^-) dos vasos que por conseqüência reduzem a possibilidade de interação entre o O_2^- e o NO, no qual resulta na formação de um potente agente oxidativo, o peroxinitrito ($OOONO^-$) [Touyz, 2004; Touyz, Tabet & Schiffrin, 2004].

A eNOS desacoplada contribui para o estresse oxidativo durante a hipertensão

A enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), fisiologicamente é responsável pela produção de NO. Durante a hipertensão, a eNOS pode também contribuir para a produção de O_2^- vascular. Isto ocorre em condições onde há baixas concentrações de L-arginina, seu substrato, ou do cofator tetrahydrobiopterina (BH_4). Nesta situação, apontada acima, há uma mudança tridimensional na estrutura da eNOS, a qual confere a enzima uma nova conformação, que é assim denominado de estado de desacoplamento, ou seja, a eNOS perde a sua propriedade de sintetizar o óxido nítrico [Touyz, Tabet & Schiffrin, 2004; Landmesser et al., 2003].

Neste sentido, um estudo sugere que o desacoplamento da eNOS *in vivo* pode ocorrer pela oxidação da te-

tetrahydrobiopterina (BH_4), através da ação do $OOONO^-$, que é produto da reação do NO e O_2^- [Laursen et al., 2001]. Existem três mecanismos, que pelo menos em parte, explicam o aumento do estresse oxidativo gerado pelo desacoplamento da eNOS no endotélio: 1) a produção enzimática de NO pode estar diminuída, permitindo que radicais que normalmente reagiriam com NO ataquem outros alvos celulares 2) a eNOS começa a produzir O_2^- , contribuindo para o estresse oxidativo 3) além disso, outros dados sugerem que a eNOS possa se tornar parcialmente desacoplada, produzindo simultaneamente tanto O_2^- quanto NO e sob estas circunstâncias, a eNOS pode se tornar uma geradora de peroxinitrito, aumentando o estresse oxidativo.

A inativação do NO pelo ânion superóxido e por outras espécies reativas do oxigênio (EROs) parece ocorrer em condições como hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes. A falta de NO associado a estes tradicionais fatores de risco de doenças cardiovasculares acima citados deve, ao menos em parte, explicar porque eles podem predispor a aterosclerose [Cai & Harrison, 2000].

Por outro lado, o aumento na biodisponibilidade de EROs vasculares levam ao aumento no crescimento celular, deposição de colágeno e alterações na atividade das metaloproteinases de matriz, fatores importantes no remodelamento arterial na hipertensão. Estas observações são compatíveis com alguns estudos no qual mostraram que o O_2^- e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) estimulam a hipertrofia e a proliferação de CMLVs [Touyz, Tabet & Schiffrin, 2003]. O aumento do O_2^- vascular na hipertensão também compromete o relaxamento dependente do endotélio e aumenta a atividade contrátil. Esses efeitos podem ser mediados diretamente pela elevação da concentração de Ca^{2+} no citossol ou indiretamente pela redução das concentrações do vasodilatador óxido nítrico [Touyz, Tabet & Schiffrin, 2003].

Portanto, no momento em que houver um conhecimento mais abrangente sobre os mecanismos e os sistemas enzimáticos envolvidos na síntese, e por conseqüência, nos alvos das EROs, talvez será possível lançar mão de medidas terapêuticas mais específicas com o intuito de prevenir a produção de EROs e corrigir a disfunção endotelial nas doenças cardiovasculares [Cai & Harrison, 2000].

CONCLUSÕES

Atualmente é aceito que o estresse oxidativo é um importante mediador da doença vascular associada à hipertensão. De fato, elevadas concentrações de EROs tem

sido consistentemente encontradas em modelos animais de hipertensão, bem como na hipertensão clínica [Griendling & FitzGerald, 2003]. Sendo assim, estudos em modelos animais de hipertensão mostraram que, algumas drogas anti-hipertensivas podem melhorar ou até mesmo restaurar a vasodilatação dependente do endotélio. Isto se deve as suas propriedades em interferir possivelmente em mecanismos que restabelecem a função endotelial [Taddei et al., 2000]. Neste cenário, podemos citar as diidropiridinas bloqueadoras de canal de cálcio [Marçal, 2011; Martinez, 2008] e os diuréticos como a espironolactona e hidroclorotiazida [Ceron, 2010].

Apesar de existir evidências experimentais convincentes para a associação causal entre estresse oxidativo e a hipertensão, ainda não está bem definido se é a hipertensão ou o estresse oxidativo o evento primário neste processo. No entanto, o que está claro é que o estresse oxidativo, possivelmente a inflamação e a hipertensão se inter-relacionam, e que sua associação envolve um processo de amplificação, que resultam na progressão da hipertensão e em lesões de órgãos-alvo [Touyz, 2005].

Sendo assim, a intervenção em mecanismos intracelulares que controlem tanto a síntese e/ou liberação de mediadores vasodilatadores, quanto em sistemas biológicos responsáveis pela produção e remoção das EROs, poderão ser promissores alvos terapêuticos, que visarão, além de tudo, atenuar o dano causado pela hipertensão no aparelho cardiovascular [Tang & Vanhoutte, 2010]. Portanto, tais estratégias acima citadas, associadas a um conhecimento mais profundo da maquinaria envolvida no desenvolvimento da hipertensão, talvez nos norteiem, para novas perspectivas referentes ao controle e tratamento da hipertensão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Touyz, R.M., *Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance?* Hypertension, v.44, n.3, p. 248-52, 2004.
2. Cai, H., D.G. Harrison, *Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress.* Circ Res, v.87, n.10, p. 840-4, 2000.
3. Taddei, S., et al., *Antihypertensive drugs and reversing of endothelial dysfunction in hypertension.* Curr Hypertens Rep, v. 2, n.1, p. 64-70, 2000.
4. Castro, M.M., et al., *Metalloproteinase inhibition ameliorates hypertension and prevents vascular dysfunction and remodeling in renovascular hypertensive rats.* Atherosclerosis, v. 198, n.2, p. 320-31, 2008.
5. Ceron, C.S., et al., *Spironolactone and hydrochlorothiazide exert antioxidant effects and reduce vascular matrix metalloproteinase-2 activity and expression in a model of renovascular hypertension.* Br J Pharmacol, v. 160, n.1, p. 77-87, 2010.
6. Marçal, D.M., et al., *Comparative study on antioxidant effects and vascular matrix metalloproteinase-2 downregulation by dihydropyridines in renovascular hypertension.* Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, v. 383, n.1, p. 35-44, 2011.
7. Martinez, M.L., et al., *Lercanidipine decreases vascular matrix metalloproteinase-2 activity and protects against vascular dysfunction in diabetic rats.* Eur J Pharmacol, v. 599, n.1-3, p. 110-6, 2008.
8. Fortuno, A., et al., *Oxidative stress and vascular remodelling.* Exp Physiol, v. 90, n.4, p. 457-62, 2005.
9. Chobanian, A.V., et al., *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report.* Jama, v. 289, n.19, p. 2560-72, 2003.
10. IZZO JL, B.H., *Hypertension Primer – The Essentials of High Blood Pressure. From the Council on High Blood Pressure Research.* American Heart Association v. 2, p.1-471, 1998.
11. Verdecchia, P., et al., *Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension.* Circulation, v. 97, n.1, p. 48-54, 1998.
12. Cohuet, G., H. Struijker-Boudier, *Mechanisms of target organ damage caused by hypertension: therapeutic potential.* Pharmacol Ther, v. 111, n.1, p. 81-98, 2006.
13. Escobales, N., M.J. Crespo, *Oxidative-nitrosative stress in hypertension.* Curr Vasc Pharmacol, v. 3, n.3, p. 231-46, 2005.
14. Lassegue, B., K.K. Griendling, *Reactive oxygen species in hypertension; An update.* Am J Hypertens, v. 17, n.9, p. 852-60, 2004.
15. Galis, Z.S. and J.J. Khatri, *Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly.* Circ Res, v. 90, n.3, p. 251-62, 2002.
16. Raffetto, J.D., R.A. Khalil, *Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease.* Biochem Pharmacol, v. 75, n.2, p. 346-59, 2008.
17. Savoia, C., E.L. Schiffrin, *Inhibition of the renin angiotensin system: implications for the endothelium.* Curr Diab Rep, v. 6, n.4, p. 274-8, 2006.
18. Touyz, R.M., F. Tabet, E.L. Schiffrin, *Redox-dependent signalling by angiotensin II and vascular remodelling in hypertension.* Clin Exp Pharmacol Physiol, v. 30, n.11, p. 860-6, 2003.
19. Touyz, R.M., *Molecular and cellular mechanisms in vascular injury in hypertension: role of angiotensin II.* Curr Opin Nephrol Hypertens, v. 14, n.2, p. 125-31, 2005.

20. Kadoglou, N.P., et al., *Matrix metalloproteinases and diabetic vascular complications*. *Angiology*, v. **56**, n.2, p. 173-89, 2005.
21. Uemura, S., et al., *Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress*. *Circ Res*, v. **88**, n.12, p. 1291-8, 2001.
22. Schulz, E., et al., *Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress, and endothelial dysfunction in hypertension*. *Antioxid Redox Signal*, v. **10**, n.6, p. 1115-26, 2008.
23. Freeman, B.A., J.D. Crapo, *Biology of disease: free radicals and tissue injury*. *Lab Invest*, v. **47**, n.5, p. 412-26, 1982.
24. Griendling, K.K., D. Sorescu, M. Ushio-Fukai, *NAD, n.P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease*. *Circ Res*, v. **86**, n.5, p. 494-501, 2000.
25. Wattanapitayakul, S.K., J.A. Bauer, *Oxidative pathways in cardiovascular disease: roles, mechanisms, and therapeutic implications*. *Pharmacol Ther*, v. **89**, n.2, p. 187-206, 2001.
26. Touyz, R.M., E.L. Schiffrin, *Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension*. *Histochem Cell Biol*, v. **122**, n.4, p. 339-52, 2004.
27. Lassegue, B., R.E. Clempus, *Vascular NAD(P)H oxidases: specific features, expression, and regulation*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v. **285**, n.2, p. R277-97, 2003.
28. Keaney, J.F., Jr., *Oxidative stress and the vascular wall: NADPH oxidases take center stage*. *Circulation*, v. **112**, n.17, p. 2585-8, 2005.
29. Zalba, G., et al., *Oxidative stress in arterial hypertension: role of NAD(P)H oxidase*. *Hypertension*, v. **38**, n.6, p. 1395-9, 2001.
30. Landmesser, U., et al., *Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension*. *J Clin Invest*, v. **111**, n.8, p. 1201-9, 2003.
31. Laursen, J.B., et al., *Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice: implications for interactions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin*. *Circulation*, v. **103**, n.9, p. 1282-8, 2001.
32. Griendling, K.K., G.A. FitzGerald, *Oxidative stress and cardiovascular injury: Part II: animal and human studies*. *Circulation*, v. **108**, n.17, p. 2034-40, 2003.
33. Tang, E.H., P.M. Vanhoutte, *Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension?* *Pflugers Arch*, v. **459**, n.6, p. 995-1004, 2010.

CISTATINA C E CREATININA COMO BIOMARCADORES DO COMPORTAMENTO DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR

VÂNIA FEIJÓ CORDEIRO¹,
DIANA CÉLIA SOUSA NUNES-PINHEIRO²,
ANA DÉBORA NUNES PINHEIRO³

1. Farmacêutico-Bioquímico do Hospital Albert Sabin, Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (SESA).
2. Farmacêutico-Bioquímico do Hospital Geral de Fortaleza, SESA e Docente do Mestrado Profissionalizante em Saúde da Criança e do Adolescente, CCS e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Veterinária, FAVET, UECE, Fortaleza, CE.
3. Discente, Curso de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE.

Autor responsável: V.F. Cordeiro. E-mail: vaniafc@superig.com.br

INTRODUÇÃO

A determinação direta da taxa de filtração glomerular (TFG) é geralmente aceita como o melhor índice para avaliar a função renal (HARMOINEN, 2001; MUSSAP *et al.*, 2002). "Clearances" de inulina e do Cr-EDTA, entre outros, são marcadores exógenos considerados padrão-ouro para estimar a TFG, porém requerem técnicas especializadas, invasivas e altos custos. Ao contrário, marcadores endógenos da filtração oferecem rápida, simples e barata estimativa da TFG no cenário clínico (HARMOINEN, 2001).

Nos últimos 40 anos, a creatinina sérica tem sido o marcador endógeno mais usado para avaliar a TFG na rotina clínica. Várias questões, entretanto, estão sendo levantadas a respeito da avaliação da TFG pela creatinina sérica (HAYASHI *et al.*, 2000). Pois, a creatinina sérica demonstra inadequada sensibilidade, particularmente nos estádios iniciais da disfunção renal (HARMOINEN, 2001). Equações para estimar a TFG baseada na dosagem de creatinina foram introduzidas, incluindo dados antropométricos para compensar as limitações da creatinina. Estas equações podem ser calculadas pelo laboratório e fornecem boa acurácia, mas moderada precisão (HERGET-ROSENTHAL; BÖKENKAMP; HOFMANN, 2007).

A cistatina C, tem sido proposta como um novo e muito sensível marcador sérico das mudanças na TFG (HARMOINEN, 2001). Seu baixo peso molecular combinado à sua estável taxa de produção indicam que esta proteína no sangue periférico pode ser usada para avaliar a TFG (YLINEN *et al.*, 1999). Além disso, sua produção não é dependente de idade, sexo ou massa muscular (KNIGHT *et al.*, 2004) e é sensível para detectar leves reduções da TFG. Existem, também, limitações para a sua medida e foram propostas equa-

ções baseadas na medida da cistatina C, as quais parecem ser superiores às equações baseadas na medida da creatinina (HERGET-ROSENTHAL ; BÖKENKAMP; HOFMANN, 2007).

A cistatina C é, até o presente momento, o principal marcador endógeno, sendo considerado como um potencial substituto da creatinina (STEVENS; LEVEY, 2005; CARAVACA, 2006). A procura por biomarcadores ideais vem sendo intensificada para várias patologias, dentre elas as renais (SUZUKI *et al.*, 2008, NGUYEN *et al.*, 2008, NGUYEN & DEVARAJAN, 2008) em que as substâncias endógenas são bastante promissoras e que possam através de características específicas facilitar o diagnóstico o mais precoce possível. Sendo assim, a importância deste estudo consiste em analisar a utilidade da cistatina C, comparada a da creatinina, como marcador da função renal em portadores de doenças renais.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Medida da taxa de filtração glomerular (TFG)

A função renal geralmente é avaliada por meio da quantificação de um marcador glomerular, que deve ser eliminado ou clareado do organismo mediante o mecanismo da filtração glomerular (MARTINS *et al.*, 2003). Vários fatores influenciam e regulam a filtração glomerular, tais como: pressão hidrostática, resistência vascular, pressão oncótica, coeficiente de ultrafiltração, auto-regulação, controle hormonal e neural (REIS; MORAES, 1997). Estes mecanismos reguladores podem estar afetados e contribuindo para a queda da filtração glomerular observada em doenças renais (SANTOS *et al.*, 2003).

A estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) é o teste mais amplamente usado na função renal (HARMOINEN *et al.*, 2003) necessária, tanto para o diagnóstico da doença renal como para prescrição correta das doses de muitas drogas terapêuticas (HARMOINEN *et al.*, 2000). Como não é possível medir diretamente a TFG, esta é estimada por meio do “clearance” urinário de algum marcador. A substância que preenche estes critérios é definida como o marcador ideal, podendo seu “clearance” ser utilizado para a estimativa da TFG (STEVENS; LEVEY, 2005; ROSNER; BOLTON, 2006).

Várias substâncias exógenas podem ser utilizadas para estimar a função glomerular nos ensaios de “clearance” como a inulina; marcadores radioisotópicos como Cr-EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético ligado ao cromo); ^{99m}Tc-DTPA (dietilenotriamino penta-acetato ligado ao tecnécio); o ¹²⁵Iodine-iodotalamato; e o iohexol, substâncias que embora apresentem vantagens na avaliação da função renal, não se utilizam na prática clínica, pois são técnicas invasivas, de custo elevado, laboriosas, expõem o paciente a radiações e requerem tempo, o que inviabiliza o seu uso na rotina (MARTINS *et al.*, 2003; ARIAS; POBES; BAÑOS, 2005).

Entre os marcadores endógenos estão a uréia e a creatinina sérica, sozinha ou conjugada, com coleta de urina de 24 horas para o “clearance” de creatinina (DHARNIDHARKA; KWON; STEVENS, 2002). Embora amplamente usados, estes marcadores não preenchem os critérios de marcador ideal nem apresentam um desempenho ótimo e seguro na avaliação da função renal (LATERZA; PRICE; SCOTT, 2002).

Muitos fatores limitam a acurácia destes marcadores como medida da TFG, incluindo falta de estabilidade do marcador no plano circulatório. Este é um problema comum, em virtude da coexistência de outras patologias, diferenças na massa corporal, variação na dieta e interferência analítica método-dependente. Variáveis pré-analíticas, como a perda da urina, não assegurando uma coleta completa, e hidratação inadequada do paciente, são alguns dos inconvenientes associados à medida do “clearance” (PRICE e FINNEY, 2000; DHARNIDHARKA *et al.*, 2002; MARTINS *et al.*, 2003).

Na busca de um marcador de filtração renal mais adequado a cistatina C sérica foi proposta como um novo marcador endógeno da função renal dosada no soro; assim como um *screening*-teste, na tentativa de melhorar a detecção da redução da TFG (MARTINS *et al.*, 2003; OKAY, 2002; HERGET-ROSENTHAL *et al.*, 2004).

Creatinina

A creatinina é um aminoácido, com peso muscular de 113 D (STEVENS *et al.*, 2006). Sua formação é muito constante (HARMOINEN, 2001) e há pouca variação na

quantidade de creatinina excretada por um indivíduo durante o dia e de um dia para outro (RIELLA; PACHALY; ZUNINO, 2003).

Após sua liberação pelo músculo, a creatinina é excretada exclusivamente pelos rins. A creatinina sérica é livremente filtrada pelos glomérulos, não é reabsorvida pelos túbulos renais e apenas uma pequena fração é secretada (15%); a quantidade filtrada será praticamente igual à quantidade excretada (RIELLA; PACHALY; ZUNINO, 2003). Excreção de creatinina é, então, utilizada tanto como uma medida da massa muscular como da função renal (HARRIS; CRABB, 1998).

Impropriamente, a concentração de creatinina na circulação também reflete a sua produção, que é proporcional à massa muscular, e isto reduz seu valor como marcador da TFG, especialmente em crianças (YLINEN *et al.*, 1999).

A creatinina produzida não é afetada por doenças, como a sépsis e o trauma, ou desidratação (HARMOINEN, 2001). Alguns fatores contribuem para elevar agudamente os níveis de creatinina no sangue, como, por exemplo, infecção aguda, lesão, estresse emocional grave, exercício rigoroso, destruição muscular extensa e alimentação rica em creatina e creatinina, além da ingestão de grande quantidade de carne numa refeição. O nível plasmático de creatinina pode também ser aumentado por medicamentos, substâncias cromógenas (VELDEE, 1998, RIELLA; PACHALY; ZUNINO, 2003), além de altos níveis de bilirrubina que podem interferir nas dosagens de creatinina (HELIN; AXENRAM; GRUBB, 1998).

Creatinina como marcador da TFG

Equações foram desenvolvidas para melhorar a precisão dos níveis de creatinina como medida da TFG. As mais empregadas são as fórmulas de Cockcroft-Gault (KNIGHT *et al.*, 2004) e a da Modificação da Dieta em Doenças Renais (MDRD) (STEVENS *et al.*, 2006), e em crianças a equação descrita por Schwartz (FILLER; LEPAGE, 2003), ou a de Counahan e colaboradores (GRUBB *et al.*, 2005).

A estimativa da TFG pela creatinina pode ser feita por meio de fórmulas, sendo a mais utilizada a desenvolvida por Cockcroft e Gault (1976), definida como: “clearance” de creatinina = $(140 - \text{idade}) \times \text{peso} (\times 0,85 \text{ para o sexo feminino}) / (72 \times \text{creatinina sérica})$. Esta equação foi desenvolvida pela medida de creatinina de 249 homens, com ajustamento para o sexo feminino, sendo feito com base no fato de as mulheres apresentarem, teoricamente, 15% menos massa muscular do que os homens.

Uma equação mais recente para a estimativa da TFG usando a creatinina sérica foi desenvolvida pelo estudo MDRD, sendo considerada mais acurada do que a de Cockcroft-Gault. A equação é a seguinte: $\text{TFG} = 186 \times (\text{cre-$

atinina sérica)^{-1,154} x (idade)^{-0,203} (x 0,742 para mulheres) (x 1,210 se descendente de africanos). No entanto esta equação não está validada entre diferentes grupos étnicos, em pacientes > 60 anos ou < 18 anos e entre diabéticos. Pode ainda subestimar a TFG em pacientes com insuficiência renal crônica estágio 1 e superestimar nos estádios 4 e 5 (ROSNER; BOLTON, 2006). Ambas as equações melhoram a estimativa da TFG pela creatinina, incorporando dados demográficos e variáveis clínicas (STEVENS; LEVEY, 2005).

Para estimar a TFG pela creatinina em crianças é utilizada a equação de Schwartz, definida como: $TFG_e [mL/min/1,73m^2] = K \times altura (cm) / creatinina\ sérica (mg/dL)$. A constante K é 0,45 para recém-nascidos, 0,55 para crianças entre dois e 12 anos e adolescentes mulheres, e 0,70 para adolescentes homens. Como outras equações usando a creatinina sérica, ela subestima a TFG em crianças com massa muscular elevada e superestima em pacientes com anorexia, doenças neuromusculares ou crônicas severas (HERGET-ROSENTHAL; BÖKENKAMP; HOFMANN, 2007).

Mesmo com estas equações, a medida da TFG torna-se difícil, pois as equações são menos precisas em níveis altos da função renal e são afetadas pela variação interlaboratorial na medida do nível da creatinina (LEVIN, 2005). Estas fórmulas falham com a alteração da composição do corpo ou massa muscular reduzida, tais como paciente com espinha bífida, doença neuromuscular, anorexia nervosa e cirrose hepática (FILLER *et al.*, 2005).

Embora a creatinina sérica seja um marcador grosseiro, é o mais amplamente usado para prever a TFG (FILLER *et al.*, 2002). As vantagens para o uso da concentração sérica da creatinina são baixo custo, fácil dosagem e o fato de ser totalmente disponível (STEVENS; LEVEY, 2005).

Suas limitações como um marcador ideal da TFG em crianças e adolescentes, no entanto, estão bem estabelecidas. A produção de creatinina depende da massa muscular, a qual aumenta com o crescimento e o desenvolvimento da puberdade, especialmente em meninos. Além disso, o erro produzido pela secreção renal tubular da creatinina e a eliminação não renal é particularmente importante para crianças, porque a creatinina sérica e a massa muscular baixas fazem parte da sua fisiologia (FILLER *et al.*, 2005).

A extensão da secreção tubular varia de um indivíduo para outro, e também com a função renal, que pode introduzir grandes erros em indivíduos com a função renal prejudicada (GREY; TANGE, 1999). O grande dilema da creatinina sérica como marcador da TFG torna-se evidente em crianças com baixa estatura e baixa massa muscular, como os pacientes portadores de espinha bífida (PHAM-HUY *et al.*, 2003).

No envelhecimento natural, nas doenças renais crônicas e em pacientes amputados ou com paralisia de membros, a massa muscular também diminui, e a relação entre a concentração plasmática de creatinina e “clearance” de creatinina se altera (RIELLA; PACHALY; ZUNINO, 2003). A

creatinina não é um marcador ideal porque é secretada pelas células tubulares e pode também ser eliminada pelo “clearance” extra-renal, como no caso de pacientes com falha renal avançada (UZUN *et al.*, 2005).

A primeira desvantagem é a de que a secreção tubular tem importante papel na eliminação da creatinina com declínio da TFG. A creatinina sérica, portanto, pode estar dentro do intervalo de variação normal mesmo com a TFG em torno de 60 mL/min/1,73m², resultando no “intervalo cego da creatinina”. A segunda consiste no fato de a produção da creatinina variar consideravelmente intra e interindividualmente. Isto explica a alta variabilidade interindividual da creatinina sérica, a qual exclui uma estimativa segura da função renal por uma simples medida da creatinina sem adicionais dados do paciente (HERGET-ROSENTHAL; BÖKENKAMP; HOFMANN, 2007).

Embora a creatinina sérica seja o marcador mais comum da função renal, várias questões estão sendo levantadas a respeito da sua validade na avaliação da TFG (HAYASHI *et al.*, 2000). As desvantagens do seu uso como marcador da TFG reduzem significativamente a sua utilidade clínica e enfatizam a necessidade de um melhor marcador da TFG (HELIN; AXENRAM; GRUBB, 1998; HAYASHI *et al.*, 2000). Em alguns casos, o “clearance” da creatinina pode superestimar a TFG (RIELLA; PACHALY; ZUNINO, 2003). Em outras situações as concentrações de creatinina são insensíveis para reduções de TFG de leve a moderada (FILLER *et al.*, 2002). A TFG pode ser reduzida pela metade antes da concentração de creatinina sérica se elevar significativamente, retardando o diagnóstico da doença renal progressiva (RANDERS *et al.*, 1998; HERGET-ROSENTHAL; TRABOLD; PIETRUCK, 2000). Isto decorre da relação não linear entre a concentração sérica e a capacidade de filtração glomerular (DEY SARKAR; RAJESHWARI; SHIVA-PRAKASH, 2005).

Cistatina C

Cistatina C é uma proteína pertencente à superfamília das proteínas inibidoras de cisteínas proteinases, também denominadas de superfamília das cistatinas (MARTINS *et al.*, 2003). O gene codificado para cistatina C é expresso em uma taxa constante em todas as células nucleadas do corpo. Em humanos, está localizado no cromossomo 20p11.2. É uma pequena proteína, de baixo peso molecular (13,359 Daltons) não glicada, com carga positiva e pH normal, constituída de 120–122 resíduos de aminoácidos. Contém duas pontes de dissulfeto e é sintetizada como proproteína, contendo peptídeo, o qual sugere que a cistatina C apresenta uma atividade extracelular (GRZONKA *et al.*, 2001, MARES *et al.*, 2003).

Existem evidências de que a cistatina é produzida de modo constante por todos os tecidos corporais. Sua

produção parece não variar entre populações e pelo tempo. Sua medida direta em ratos sugere que é livremente filtrada pelos rins. É filtrada livremente pelos glomérulos, é quase completamente reabsorvida e metabolizada nos túbulos proximais (OKAY, 2002). Após a filtração, a cistatina é reabsorvida e catabolizada pelas células tubulares renais, com pequenas quantidades sendo excretadas na urina (0,03-0,3mg/l) (LATERZA; PRICE; SCOTT, 2002; WILLEMS *et al.*, 2003).

A estabilidade da cistatina C no sangue decorre possivelmente de altas concentrações de proteases inibidoras e preservativos naturais, tal como a transferrina. Esta estabilidade possibilita a estocagem de plasma e soro por várias semanas a meses antes da degradação da cistatina C. Na urina, a sua degradação provavelmente começa no trato urinário, o que faz de sua medida na urina um dado irreal (WILLEMS *et al.*, 2003).

A razão constante de produção da cistatina C em todos os tecidos, sua eliminação via filtração glomerular e sua não-dependência com muitos fatores extrínsecos, incluindo sexo, idade, inflamação, dieta, são condições em potencial para um marcador bioquímico endógeno ideal da filtração glomerular (FANOS *et al.*, 1999). Quando a produção endógena destes marcadores é constante, a sua concentração plasmática reflete a filtração glomerular; ela aumenta com a diminuição da função renal (PREVOT; MARTINI; GUIGNARD, 2002), estando a concentração periférica na dependência exclusiva do ritmo de filtração glomerular (OKAY, 2002).

A cistatina C, portanto, é um marcador endógeno de função renal muito mais sensível do que a creatinina pelos diversos fatores citados (MARTINS *et al.*, 2003) e não existe interferência de outras proteínas e bilirrubina presentes no soro durante a avaliação do processo (UZUN *et al.*, 2005). No entanto, pode ser objeto de alterações mediante lipemia e hemólise intensas. A literatura expressa que apenas a metilprednisolona aumenta os níveis de cistatina C, enquanto a ciclosporina causa sua diminuição (OKAY, 2002). Seu "clearance" renal plasmático é idêntico ao Cr-EDTA e sua produção fica inalterada em condições inflamatórias. Assim, ela parece satisfazer a muitos dos critérios de um marcador ideal da TFG (KOENIG *et al.*, 2005).

Cistatina C como marcador da TFG

Segundo Finney *et al.* (2000), a cistatina C é um marcador da TFG melhor do que a creatinina em criança, porque ela reflete mais de perto a maturidade renal. Isto sugere que a cistatina C pode oferecer considerável vantagem para nefrologistas pediátricos na medida da TFG. Mussap *et al.* (2002), afirmam que a dosagem da cistatina C pode ser particularmente útil na avaliação daqueles pacientes com valores limitrofes da creatinina, principal-

mente em crianças; pelas reações da fase aguda, por fatores analíticos endógenos, não sendo necessária a coleta de urina de 24 horas.

Seletos grupos de pacientes, tais como crianças, idosos e pacientes com redução de massa muscular, são bastante beneficiados pela cistatina C (FILLER *et al.*, 2005). Trata-se de um excelente teste de triagem e acompanhamento de pacientes com prejuízo da função renal, uma vez que a cistatina C encontra-se alterada tanto nas glomerulopatias quanto nas tubulopatias (OKAY, 2002).

Algumas fórmulas foram propostas para a estimativa da TFG usando a cistatina C plasmática: $TFG = -4,32 + 80,35 \times 1/cistatina\ C$, $\text{Log TFG} = 1,962 + [1,123 \times \log(1/cistatina\ C)]$, $TFG = 77,239 + cistatina\ C^{-1,2623}$ (HOEK; KEMPERMAN; KREDIET, 2003; FILLER; LEPAGE, 2003; LARSSON *et al.*, 2004).

Zappitelli *et al.* (2006), estudando crianças, desenvolveram duas equações para a estimativa da TFG, usando a cistatina C, e compararam com três outras fórmulas publicadas anteriormente. Uma das equações empregou a cistatina C sérica e a outra a cistatina C e a creatinina séricas. A sensibilidade para a detecção de $TFG < 90\text{ ml/min/1,73m}^2$ foi significativamente maior usando a fórmula que utilizou somente a cistatina C (>93%), em comparação com a fórmula usando a creatinina (76%).

Grubb *et al.* (1985) foram os primeiros a relatar a existência de uma correlação significativa entre a cistatina C e a creatinina sérica com a TFG, medida por meio do "clearance" de $^{51}\text{Cr-EDTA}$ entre pacientes com diferentes doenças renais. Newman *et al.* (1994) encontraram maior sensibilidade diagnóstica para cistatina C em pacientes com insuficiência renal leve com a TFG medida pelo "clearance" de $^{51}\text{Cr-EDTA}$. Outros estudos encontraram correlações mais significativas ainda entre cistatina C e creatinina sérica com a TFG (RANDERS *et al.*, 1998). Coll *et al.* (2000), comparando o "clearance" de I-iothalamate, creatinina e cistatina C, encontraram maior sensibilidade e especificidade na detecção de reduções da TFG pela cistatina C em pacientes com disfunção renal.

Estudo realizado entre indivíduos normais comparados com pacientes com TFG reduzida encontrou uma correlação entre a cistatina C e a TFG, determinada pelo "clearance" de iohexol maior do que a correlação com a creatinina (KYHSE-ANDERSEN *et al.*, 1994).

A sensibilidade para estimar a função renal em pacientes transplantados também foi avaliada. Risch, Blumberg e Huber (1999) verificaram que a acurácia da cistatina C foi melhor do que a da creatinina no pós-transplante renal, e Bricon *et al.* (2000) verificaram que a creatinina plasmática superestimou a TFG enquanto que a cistatina C subestimou a TFG. Koçak *et al.* (2005) concluíram que a cistatina C como marcador da TFG não é adequada, pois cai no fim da primeira semana pós-transplante.

Nitta *et al.* (2002), estudando 140 pacientes mostraram que a acurácia da cistatina C para a estimativa da TFG foi superior à da creatinina. Em seus estudos, Hoek, Kemperman e Krediet (2003) observaram uma correlação significativa entre TFG e 1/cistatina C assim como entre TFG e a fórmula de Cockcroft-Gault. A acurácia diagnóstica da cistatina C e da fórmula de Cockcroft-Gault foram similares e superiores à da creatinina. Em estudo de Solichova *et al.* (2006), os níveis séricos de traço- β de proteína (TBP) correlacionaram-se significativamente com os valores da cistatina C, TFG e α 1-microglobulina urinária, mas a eficácia diagnóstica para a estimativa da TFG em indivíduos normais foi insuficiente.

Martín *et al.* (2006) estudando pacientes com insuficiência renal avançada usaram a medida da TFG por meio do “clearance” de ^{99m}Tc -DTPA. Os níveis de creatinina e cistatina C apresentaram correlação com a TFG. A idade e o sexo influenciaram a correlação entre creatinina e TFG, mas não a da cistatina C com a TFG. Neste caso, creatinina e cistatina C apresentaram baixa acurácia para a estimativa da TFG na doença renal avançada.

Evidências de que a concentração de cistatina C no sangue é independente da idade, após os primeiros meses de vida, foram encontradas em estudo realizado por Filler *et al.* (1997). Em pacientes pediátricos urológicos com TFG normal determinada pelo “clearance” de ^{51}Cr -EDTA, houve forte correlação entre a creatinina e idade mas não houve correlação entre cistatina C e β 2-microglobulina (B_2M) com a idade.

Woitas *et al.* (2001), estudando pacientes com vários graus de cirrose hepática, doença renal e diabetes, mostraram que as recíprocas da cistatina C, B_2M e traço- β de proteína (BTP) correlacionaram significativamente com a TFG medida pelo “clearance” da inulina. A cistatina C é melhor do que a B_2M e BTP como indicador da redução da TFG. Priem *et al.* (2001) também investigaram pacientes diabéticos para comparar o diagnóstico da acurácia entre creatinina, BTP e cistatina C.

Crianças portadoras de várias patologias renais mostraram que a cistatina C é o único marcador da TFG que é seguro para pacientes com espinha bífida ou outra injúria na espinha dorsal, onde as determinações de creatinina são notoriamente inacuradas. Creatinina sérica e a fórmula de Schwartz não tiveram correlação com a TFG, medida pelo “clearance” do ^{99m}Tc -DTPA, nos pacientes com espinha bífida (PHAM-HUY *et al.* 2003).

Em pacientes pediátricos acompanhados por um período de seis meses para avaliar o potencial da cistatina C, comparado ao da creatinina, foi demonstrado que a cistatina C é superior à creatinina, embora seja improvável que seu desempenho suplante a avaliação da TFG pelo “clearance” do Cr-EDTA (KILPATRICK, KEEVIL e ADDISON, 2000).

A cistatina C apresentou melhor correlação com a TFG, medida pelo “clearance” de inulina, do que a creatinina em estudos realizados com crianças com doenças renais (BÖKENKAMP *et al.* 1998, STICKLE *et al.* 1998). Em outro estudo que comparou crianças saudáveis, crianças com DRC não terminal e crianças em hemodiálise foi demonstrando que a cistatina C é mais acurada para estimar a função renal sozinha do que a creatinina (PAVICEVIC; PECO-ANTIC, 2005).

A utilidade da cistatina C como marcador da função renal foi avaliada em crianças portadoras de síndrome nefrótica (16,5%), glomerulonefrites (11,4%), bexiga neurogênica (11,4%), hidronefrose (9,8%), hematúria assintomática (11%), insuficiência renal crônica (5,9%) e outras desordens (11%) utilizando-se creatinina sérica, cistatina sérica e TFG estimada pela fórmula de Schwartz; a cistatina C apresentou-se como um marcador acurado de reduções leves da TFG, e foi superior à creatinina na avaliação da função renal dessas crianças (CORDEIRO *et al.* 2008).

Herrera-Pérez e Viguera-Rueda (2004), num estudo com 100 pacientes, concluíram que a concentração de cistatina C correlacionou-se com o “clearance” da creatinina medido e concluíram que a cistatina C pode ser um teste que substitui a prova da depuração da creatinina de 24 horas.

Cistatina C relacionada com outras situações clínicas

Em poucas circunstâncias foram identificados fatores que causam impacto na produção de cistatina C. Grandes doses de glicocorticóides mostraram ter influência na taxa de produção da cistatina C e, conseqüentemente, no seu nível sérico (FILLER *et al.*, 2005). Esta medicação leva a uma sistemática subavaliação da TFG em pacientes submetidos a transplante renal (RISCH; BLUMBERG; HUBER, 2001). Contudo, a cistatina C não é afetada por altas doses de corticóide em crianças com síndrome nefrótica (BÖKENKAMP *et al.*, 2002). Por outro lado, altos níveis de cistatina C e a subestimativa da TFG são achados em crianças em terapia com imunossupressores depois de transplante renal (PODRACKA *et al.*, 2005).

A cistatina C apresentou-se elevada em pacientes com hipertensão e leves alterações renais, como proteinúria mínima e microalbuminúria (COLL *et al.*, 2000) e pode também vir a ser um prematuro marcador do prejuízo final do órgão em paciente com hipertensão essencial (Watanabe *et al.* (2003). A utilidade da cistatina C também foi avaliada em indivíduos idosos normotensos, sem evidência de doença renal, em que todos tinham cistatina C aumentada e creatinina sérica normal (FLISER e RITZ 2001).

Alta concentração de cistatina C plasmática foi associada ao crescimento do risco secundário para eventos cardiovasculares KOENIG *et al.* (2005), sobre a disfun-

ção da tireóide (HOLLANDER *et al.*, 2003, ARIAS; POBES; BAÑOS, 2005; WHITE *et al.*, 2005). A cistatina C também pode ser considerada um marcador mais acurado do que a creatinina ou a fórmula Cockcroft-Gault em distinguir pacientes diabéticos tipo 2 com TFG reduzida daqueles com TFG normal (MUSSAP *et al.*, 2002, WASÉN *et al.* 2004).

Níveis de cistatina C estão aumentados em alguns pacientes com mieloma, mas estes são predominantemente conhecidos como pacientes nefrotóxicos (FINNEY; WILLIAMS; PRICE, 2001), e acurado marcador da TFG em pacientes cirróticos ORLANDO *et al.*, (2002) e com urolitíase (ZOCH-ZWIERZ *et al.*, 2006). O uso de quimioterápicos, agentes nefrotóxicos, apresentou aumento de cistatina (BÁRDI *et al.*, 2004).

A avaliação de processos fisiológicos é muito importante, dentre estes o processo de filtração nos rins durante a gravidez. Strevens *et al.* (2002) relataram que a cistatina C reflete a TFG de maneira mais segura tanto em grávidas como em não grávidas.

A cistatina C é uma ferramenta do diagnóstico para avaliação da função renal. Em adição, quando o prejuízo da doença é baixo ou mínimo, a medida da cistatina C aumenta a detecção da falha renal. Isto pode ser de interesse em transplantes renais, na hipertensão, no diabetes, na oncologia para diagnóstico prévio da função renal e na doença hepática crônica (COLL *et al.*, 2000).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora os primeiros estudos sobre a cistatina C datem de 1985, apenas recentemente o teste laboratorial foi comercializado e encontra-se disponível pelas técnicas automatizadas de imunonefelometria e imunoturbidimetria, ambas muito rápidas e sensíveis, que podem e devem ser incluídas nas rotinas dos laboratórios clínicos que atendem todos os tipos de pacientes, sobretudo crianças. Algumas fórmulas para a estimativa da TFG baseada na cistatina sérica já foram desenvolvidas e validadas, mostrando acurácia diagnóstica superior à das fórmulas que utilizam a creatinina. No entanto, estudos multicêntricos, randomizados, são necessários para a validação destas fórmulas e o estabelecimento do verdadeiro papel da cistatina C como marcador da função renal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARIAS, I.M.; POBES, A.; BAÑOS, M. Cistatina C. Nuevo marcador de función renal. **Nefrol.**, v. 25, n. 3, p. 217-220, 2005.

BÁRDI, E. *et al.* Cystatin C is a suitable marker of glomerular filtration in children with cancer. **Pediatr. Nephrol.**, v. 19, p. 1145-1147, 2004.

BÖKENKAMP, A. *et al.* Cystatin C- a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. **Pediatr.**, v. 101, p. 875-881, 1998.

BÖKENKAMP, A. *et al.* Effect of corticosteroide therapy on serum cystatin C and β_2 -microglobulin concentrations. **Clin. Chem.**, v. 48, n. 7, p. 1123-1126, 2002.

BRICON, T. *et al.* Plasma cystatin C is superior to 24h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. **Clin. Chem.**, v. 46, n. 8, p. 1206-1207, 2000.

CARAVACA, F. Cistatina C: sí, pero... **Nefrol.**, v. 26, n. 4, p. 421-425, 2006.

COCKCROFT, D.W.; GAULT, M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephrol.**, v. 16, p. 31-41, 1976.

COLL, E. *et al.* Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 36, p. 29-34, 2000.

CORDEIRO, V. F. *et al.* Comparative study of cystatin C and serum creatinine in the estimative of glomerular filtration rate in children. **Clinica Chimica Acta**, v. 391, p. 46-50, 2008.

DEY SARKAR, P.; RAJESHWARI, G.; SHIVAPRAKASH, T.M. Cystatin C – a novel marker of glomerular filtration rate: a review Indian. **J. Clin. Biochem.**, v. 20, n. 1, p. 139-144, 2005.

DHARNIDHARKA, V.R.; KWON, C.; STEVENS, G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 40, n. 2, p. 221-226, 2002.

FANOS, V. *et al.* Cystatin C in paediatric nephrology. **Presente Situation and Prospects Minerva Pediatr.**, v. 51, n. 5, p. 167-177, 1999.

FILLER, G. *et al.* Are cystatin C and β_2 -microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of normal glomerular filtration rate in pediatric subjects? **Clin. Chem.**, v. 46, p. 1077-1078, 1997.

FILLER, G. *et al.* B-trace protein, cystatin C, β_2 -microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. **Clin. Chem.**, v. 48, n. 5, p. 729-736, 2002.

FILLER, G. *et al.* Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research. **Clin. Biochem.**, v. 38, n. 1, p. 1-8, 2005.

FILLER, G.; LEPAGE, N. Should the schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? **Pediatr. Nephrol.**, v. 18, p. 981-985, 2003.

FINNEY, H. *et al.* Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. **Arch. Dis. Child.**, v. 82, n. 1, p. 71-75, 2000.

FINNEY, H.; WILLIAMS, A.H.; PRICE, C.P. Serum cystatin C in patients with myeloma. **Clin. Chim. Acta**, v. 309, p. 1-6, 2001.

- FLISER, D.; RITZ, E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 37, p. 79-83, 2001.
- GREY, V.; TANGE, S. Assessment of glomerular filtration rate. **CSCC. News**, v. 41, n. 1, p. 1-2, 1999.
- GRUBB, A. *et al.* Serum concentration of cystatin C, factor D and β_2 -microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. **Acta Med. Scand.**, v. 218, p. 499-503, 1985.
- GRUBB, A. *et al.* Simple cystatin C – based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the counahan-barratt prediction equations for children. **Clin. Chem.**, v. 51, n. 8, p. 1420-1431, 2005.
- GRZONKA, Z. *et al.* Structural studies of cysteine proteases and their inhibitors. **Acta Biochim.**, Polonica, v. 48, n. 1, p. 1-20, 2001.
- HARMOINEN, A. *et al.* Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin c and glomerular filtration rate calculated by the cockcroft – gault and levey (MDRD) formulas. **Clin. Chem.**, v. 49, n. 7, p. 1223-1225, 2003.
- HARMOINEN, A. *et al.* Reference intervals for cystatin C in pre and full-term infants and children. **Pediatr. Nephrol.**, v. 15, p. 105-108, 2000.
- HARMOINEN, A. **Evaluation and improvement of clinical chemical laboratory tests for glomerular function.** Academic Dissertation University of Tampere, Medical School. 2001. Disponível em: <<http://acta.uta.fi>>. Acesso em: 21 jun. 2005.
- HARRIS, R.A.; CRABB, D.W. Inter-relações metabólicas. In: DEVLIN, T.M. Manual de bioquímica com correlações clínicas. 4. ed. São Paulo: Edgard Blücher, 1998. p. 437-470.
- HAYASHI, T. *et al.* Clinical assessment of serum, cystatin C as a marker of glomerular filtration rate in patients with various renal diseases. **Clin. Exp. Nephrol.**, v. 4, p. 133-136, 2000.
- HELIN, I.; AXENRAM, M.; GRUBB, A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. **Clin. Nephrol.**, v. 49, n. 4, p. 221-225, 1998.
- HERGET-ROSENTHAL, S.; BÖKENKAMP, A.; HOFMANN, W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? **Clin. Biochem.**, v. 40, p. 153-161, 2007.
- HERGET-ROSENTHAL, S.; TRABOLD, S.; PIETRUCK, F. Cystatin C: efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. **Am. J. Nephrol.**, v. 20, p. 97-102, 2000.
- HERRERA-PÉREZ, E.; VIGUERAS-RUEDA, E. Evaluación en el laboratorio clínico del empleo de la cistatina C como prueba sustitutiva de la depuración de creatinina. **Rev. Mex. Patol. Clin.**, v. 51, n. 1, p. 49-54, 2004.
- HOEK, F.J.; KEMPERMAN, F.A.W.; KREDIET, R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the cockcroft and gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 18, p. 2024-2031, 2003.
- HOLLANDER, J.G. *et al.* Is cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction? **Clin. Chem.**, v. 49, p. 1558-1559, 2003.
- KILPATRICK, E.S.; KEEVIL, B.G.; ADDISON, G.M. Does adjustment of GFR to extracellular fluid volume improve the clinical utility of cystatin C? **Arch. Dis. Child.**, v. 82, p. 499-502, 2000.
- KNIGHT, E.L. *et al.* Fator influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. **Kidney Internat.**, v. 65, p. 1416-1421, 2004.
- KOÇAK, H. *et al.* Cistatin C and creatinine as indices of glomerular filtration rate in the immediate follow-up of renal transplant patients. **Clin. Exp. Med.**, v. 5, p. 14-19, 2005.
- KOENIG, W. *et al.* Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. **Clin. Chem.**, v. 51, n. 2, p. 321-327, 2005.
- KYHSE-ANDERSEN, J. *et al.* Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. **Clin. Chem.**, v. 40, p. 1921-1926, 1994.
- LARSSON, A. *et al.* Calculation of glomerular filtration rate expressed in ml/min from plasma cystatin C values in mg/l. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, v. 64, p. 25-30, 2004.
- LATERZA, O.F.; PRICE, C.P.; SCOTT, M.G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate?. **Clin. Chem.**, v. 48, n. 5, p. 699-707, 2002.
- LEVIN, A. Cystatin C, serum creatinine, and estimates of kidney function and: searching for better measures of kidney function and cardiovascular risk. **Ann. of Internal. Med.**, v. 142, n. 7, p. 586-588, 2005.
- MARES, J. *et al.* Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. **Biomed Papers**, v. 147, n. 2, p. 177-180, 2003.
- MARTÍN, M.V. *et al.* Cystatin C as a renal function estimator in advanced chronic renal failure stages. **Nefrol.**, v. 26, n. 4, p. 433-438, 2006.
- MARTINS, T.R. *et al.* Cistatina C: um novo marcador para filtração glomerular comparada ao clearance da creatinina e a creatinina sérica. **RBAC**, v. 35, n. 4, p. 207-213, 2003.
- MUSSAP, M. *et al.* Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. **Kidney Internat.**, v. 61, p. 1453-1461, 2002.
- NEWMAN, D.J. *et al.* Serum cystatin C: a replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR. **Kidney Int. Suppl.**, v. 47, p. S20-S21, 1994.
- NGUYEN, M. T. & DEVARAJAN, P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. **Pediatr. Nephrol.**, v. 23, p. 2151-2157, 2008.

- NGUYEN, M. T. *et al.* Urinary aprotinin as a predictor of acute kidney injury after cardiac surgery in children receiving aprotinin therapy. **Pediatr. Nephrol.**, v. 23, p.1317-1326, 2008.
- NITTA, K. *et al.* Serum cystatin C concentration as a marker of glomerular filtration rate in patients with various renal diseases. **Intern. Med.**, v. 41, n. 11, p. 931-935, 2002.
- OKAY, T.S. Cistatina C: um novo marcador de função renal em crianças. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 48, n. 2, p. 93-117, 2002.
- ORLANDO, R. *et al.* Diagnostic value of plasma cystatin C as a glomerular filtration marker in decompensated liver cirrhosis. **Clin. Chem.**, v. 48, n. 6, p. 850-858, 2002.
- PAVICEVIC, S.; PECO-ANTIC, A. Cystatin C: our experience. **Pediatr. Nephrol.**, v. 20, p. 842-843, 2005.
- PHAM-HUY, A. *et al.* Measuring glomerular filtration rate with cystatin C and β -trace protein in children with spina bifida. **J. Urol.**, v. 169, p. 2312-2315, 2003.
- PODRACKA, L. *et al.* Intraindividual variation of cystatin C and creatinine in pediatric solid organ transplant recipients. **Pediatr. Transplant.**, v. 9, p. 28-32, 2005.
- PREVOT, A.; MARTINI, S.; GUIGNARD, J.P. Glomerular filtration markers in pediatrics. **Rev. Med. Suisse Romande**, v. 122, n. 12, p. 625-630, 2003.
- PRICE, C.P.; FINNEY, H. Developments in the assessment of glomerular filtration rate. **Clin. Chem. Acta**, v. 297, p. 55-66, 2000.
- PRIEM, F. *et al.* B-Trace PROTEIN is not better than cystatin C as an indicator of reduced glomerular filtration rate. **Clin. Chem.**, v. 47, p. 2181, 2001.
- RANDERS, E. *et al.* Serum cystatin C as a marker of the renal function. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, v. 58, p. 585-592, 1998.
- REIS, S.I.; MORAES, C.A.P. Fisiologia renal – Provas da função renal. In: REIS, S.I. **Nefrologia infantil**. 2. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1997 p.12-27.
- RIELLA, M.C.; PACHALY, M.A.; ZUNINO, S. Avaliação clínica e laboratorial da função renal. In: RIELLA, M.C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003 p. 267-293.
- RISCH, L.; BLUMBERG, A.; HUBER, A.R. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 14, p. 1991-1996, 1999.
- ROSNER, M.H.; BOLTON, W.K. Renal function testing. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 47, n. 1, p. 174-183, 2006.
- SANTOS *et al.* Insuficiência renal aguda. In: RIELLA, M.C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003 p. 388-401.
- SOLICHOVA, P. *et al.* Assessment of serum β -trace protein (BTP) measurement in the prediction of glomerular filtration rate. Comparison with serum cystatin C. **Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech Repub.**, v. 150, n. 1, p. 83-84, 2006.
- STEVENS, L. A. *et al.* Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. **N. Engl. J. Med.**, v. 354, n. 23, p. 2473-2483, 2006.
- STEVENS, L.A.; LEVEY, A. Measurement of kidney function. **Med. Clin. N. Am.**, v. 89, p. 457-473, 2005.
- STICKLE, D. *et al.* Correlation of plasma concentration of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. **Clin. Chem.**, v. 44, p. 1334-1338, 1998.
- STREVENS, H. *et al.* Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in pregnant and non-pregnant women. Indications of altered filtration process in pregnancy. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, v. 62, p. 141-148, 2002.
- SUZUKI, M. *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis. **Pediatr. Nephrol.** v. 23, p. 403-412, 2008.
- UZUN, H. *et al.* Serum cystatin C level as a potentially good marker for impaired kidney function. **Clin. Biochem.**, v. 38, p. 792-798, 2005.
- VELDEE, M. S. Nutrição. In: BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R. **Tietz fundamentos de química clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 442-453.
- WASÉN, E. *et al.* Renal impairment associated with diabetes in the elderly. **Diabetes Care**, v. 27, p. 2648-2653, 2004.
- WATANABE, S. *et al.* Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. **Hypertens Res.**, v. 26, p. 895-899, 2003.
- WHITE, C. *et al.* Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C based methods. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 16, p. 3763-3770, 2005.
- WILLEMS, H.L. *et al.* Is serum Cystatin C the marker of choice to predict glomerular filtration rate in paediatric patients? **Ann. Clin. Biochem.**, v. 40, p. 60-64, 2003.
- WOITAS, R.P. *et al.* Low-molecular weight proteins as markers for glomerular filtration rate. **Clin. Chem.**, v. 47, p. 2179-2180, 2001.
- YLINEN, A.E. *et al.* Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. **Pediatr. Nephrol.**, v. 13, p. 506-509, 1999.
- ZAPPITELLI, M. *et al.* Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 48, n. 2, p. 221-230, 2006.
- ZOCH-ZWIERZ, W. *et al.* Serum cystatin C concentration in children with urinary stones. **Pol. Merkuriusz Lek.**, v. 20, n. 120, p. 668-671, 2006.

IMPORTÂNCIA DA DOSAGEM DO DÍMERO-D NO DIAGNÓSTICO E EXCLUSÃO DO TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

CARLA ALESSANDRA DA ROCHA COSTA^{1,2}

DANIELLE PENHA VELOSO¹

LUCIANA MOREIRA LIMA¹

1. Biomédica, Faculdade de Biomedicina, Universidade José do Rosário Vellano, UNIFENAS, Belo Horizonte, MG.

2. Farmacêutica, Professor Adjunto, Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG.

Autor Responsável: L.M. Lima. E-mail: luciana.lima@ufv.br

INTRODUÇÃO

Dímero-D (DD) é um produto da degradação da fibrina pela plasmina. Sua determinação é útil no diagnóstico da trombose venosa profunda (TVP) e do tromboembolismo pulmonar (TEP). Nestes pacientes, a fibrinólise endógena leva à formação do DD, que é detectado uma hora após formação do trombo e permanece elevado, em média por 7 dias (STEIN et al., 2004).

TEP é uma síndrome clínica e fisiopatológica que resulta da oclusão da circulação arterial pulmonar por um ou mais êmbolos. Os eventos tromboembólicos estão relacionados, em mais de 90% dos casos, com êmbolos originados em sítios de TVP, sobretudo dos vasos da parte superior da perna e pelve. Raramente, os êmbolos podem ser procedentes das veias renais, membros superiores ou do ventrículo direito (SHAKOOR et al., 2009).

Níveis elevados de DD, quando dosados pelo método de imunoensaio quantitativo, apresentam sensibilidade superior a 99% na indentificação de TEP, confirmada à cintilografia ou angiografia (KRUIP et al., 2002; STEIN et al., 2004). Valores de DD situados na faixa de referência do método praticamente excluem TEP. No entanto, níveis elevados de DD também são encontrados em pacientes com infarto agudo do miocárdio, septicemia, neoplasias, coagulação intravascular disseminada, anemia falciforme, insuficiência cardíaca, pneumonias e no pós-operatório em geral (WELL et al., 2000). Níveis plasmáticos elevados de DD não podem confirmar a presença de TEP, apresentando um valor preditivo muito baixo para a doença (RATHBUN et al., 2004; ADAM et al., 2009).

O objetivo deste estudo é demonstrar a importância de se combinar a dosagem de DD, devido a sua alta sensibilidade e o seu poder de exclusão quando negativo para TEP, com a probabilidade clínica da doença como passo inicial, antes de se prosseguir na investigação diagnós-

tica, justificando ou não o uso de exames de alto custo, como cintilografia ou tomografia pulmonar na abordagem diagnóstica em pacientes com suspeita de TEP.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi analisado o caso de uma paciente que apresentou TEP em março de 2008, na cidade de Belo Horizonte. Foram analisados todos os fatos ocorridos com a paciente até o diagnóstico ser estabelecido, com especial atenção para os exames laboratoriais e complementares realizados pela mesma. O estudo foi realizado na UNIFENAS – Campus Boaventura, utilizando dados coletados com a própria paciente objeto de estudo.

Foi realizado um estudo retrospectivo (análise de dados), cujo enfoque principal referiu-se a ressaltar a importância da dosagem do D-dímero na exclusão de TEP. Torna-se importante ressaltar que foram utilizados neste estudo apenas a idade, o sexo, os resultados de exames e os medicamentos em uso pela paciente.

O protocolo do estudo foi previamente analisado sob o ponto de vista ético e formal pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIFENAS, recebendo parecer favorável. À paciente selecionada para participar do estudo, foi feito o esclarecimento dos objetivos da pesquisa e, a mesma estando de acordo, assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo CEP.

RESULTADOS

Paciente de 39 anos, sexo feminino, oito dias após cirurgia de varizes fez uma viagem de aproximadamente 250 km. Relatou uma pré-disposição genética para TEP (avó paterna faleceu devido ao TEP e tio paterno com episódio de TVP tratado) e uso oral do anticoncepcional Mer-

cion®, utilizado de dezembro de 2007 a fevereiro de 2008 para controle do ciclo menstrual. A paciente queixou-se de dores nos membros inferiores e leve dificuldade ao respirar durante cinco dias. Com o passar dos dias as dores aumentaram, queixando-se também de torcicolo, dor torácica e dispnéia. Após o primeiro atendimento médico em 02/03/08, foi medicada apenas para o torcicolo fazendo uso de Cedrilax®. No segundo atendimento, em 03/03/08, a radiografia digital do tórax não apresentou sinais de lesões pleuropulmonares em atividade, quando foi levantada a suspeita de gases. Paciente medicada com Cedrilax® para o torcicolo, Buscopan® e Luftal® para os gases. No terceiro atendimento, realizado em 04/03/08, as dores persistiram, mas com aumento considerável da dor torácica e dispnéia, sendo indicada a mesma profilaxia.

No dia 06/03/08, quatro dias após o primeiro atendimento, a paciente foi novamente atendida no setor de emergência. Com a permanência dos sintomas foram realizados os seguintes exames: DD, gasometria arterial, hemograma, cálcio, magnésio, eletrocardiograma e tomografia da região torácica. Os resultados indicaram alterações nos exames de gasometria, com diminuição da PO₂ e níveis plasmáticos elevados de DD.

O diagnóstico de TEP foi estabelecido com base nos sinais e sintomas clínicos e nos exames solicitados que confirmaram a suspeita clínica. Em 06/03/08 a paciente apresentava: DD 1,7mcg/mL (Imunoensaio quantitativo – valor de referência até 0,5mcg/mL) e gasometria arterial: pH 7,468; pO₂ 68,8mmHg; pCO₂ 33,2mmHg HCO₃ 23,5mmol/L; CO₂t 24,5mmol/L; BE +0,4mmol/L; %SO₂ 94,9%; angiogramografia computadorizada multislice do tórax evidenciando sinais de TEP central no lobo inferior esquerdo e pequeno derrame pleural à esquerda. Demais exames apresentando parâmetros normais. Paciente foi encaminhada ao CTI, onde permaneceu por quatro dias recebendo oxigenoterapia e administração endovenosa de heparina não fracionada.

Após a alta, a paciente passou a receber acompanhamento ambulatorial do cardiologista e hematologista, fazendo uso regular de Marevan® (dois comprimidos ao dia, chegando à dose ideal de um comprimido e um quarto), realizando exames de RNI periodicamente para monitorar a terapia com o anticoagulante oral. Para avaliar alterações congênicas ou adquiridas que predispõem à trombofilia realizou os seguintes exames: antitrombina III, proteína C funcional, proteína S funcional, anticoagulante lúpico, mutação no gene da protrombina, fator VIII, homocisteína, fator V Leiden e anticorpos anti-cardiolipina, todos com resultados negativos ou na faixa de referência do método, exceto a proteína S funcional que apresentou níveis diminuídos de atividade (64% – valores de referência: 72 a 106%).

Em 05/09/08, a paciente queixou-se de dor torácica e dispnéia, foi novamente encaminhada a atendimento médico, apresentando níveis plasmáticos de DD menores que 0,1mcg/mL, gasometria arterial evidenciando pH

7,468; pO₂ 71,2mmHg; pCO₂ 37,4; HCO₃ 26,5mmol/L; CO₂t 27,6mmol/L; BE +2,8mmol/L; %SO₂ 95,3% e radiografia digital do tórax sem sinais lesões pleuropulmonares. Com base nestes resultados e valores normais de DD a hipótese de TEP recorrente foi excluída.

Em 29/09/08, a paciente suspendeu o uso de Marevan®, realizou uma viagem de carro de aproximadamente 1.600 quilômetros, em 03/01/09, fazendo uso profilático de heparina subcutânea, nos dias da viagem, seguindo orientações médicas. Em 31/03/09, constatou-se que a paciente não faz mais acompanhamento ambulatorial, relata estar bem, sem episódios intercorrentes.

DISCUSSÃO

TEP apresenta causas multifatoriais e está intimamente relacionado com a presença de fatores de risco, genéticos ou adquiridos, que favorecem a formação do trombo. É uma doença comum e potencialmente fatal, tendo uma mortalidade de aproximadamente 30% (SHAKOOR et al., 2009). O TEP pode apresentar-se clinicamente de várias maneiras, e com grande frequência de forma silenciosa (STASHENKO & TAPSON, 2009).

O diagnóstico de TEP deve ser considerado em pacientes que apresentem os sintomas mais frequentes: dispnéia, taquipnéia e dor pleurítica. Tosse, febre, síncope, dor não-pleurítica, hipotensão, mal-estar geral e taquicardia são sintomas menos frequentes (STASHENKO & TAPSON, 2009). Os sinais e sintomas dependem, fundamentalmente, da localização e tamanho do trombo e do estado cardiorrespiratório prévio do paciente (VOLSCHAN et al., 2004). Todos estes sintomas são inespecíficos, pois estão presentes em várias outras patologias e, portanto, têm valor limitado no estabelecimento do diagnóstico. Em adição, a ausência dos sintomas mais frequentes torna o diagnóstico de TEP muito improvável, em cerca de < 3% (FOY & MOLL, 2009).

A paciente em estudo apresentou inicialmente dispnéia, dor torácica e dor nos membros inferiores. Considerando que a mesma apresentava uma pré-disposição genética, fazia uso de anticoncepcional antes da realização da cirurgia de varizes, e logo após realizou uma viagem, esses fatores podem ter desencadeado o desenvolvimento de TEP, sendo considerados pela literatura fatores de risco para a doença (RODGER et al, 2008; FOY & MOLL, 2009). O fato dos exames que avaliam as alterações congênicas ou adquiridas que predispõem à trombofilia terem se apresentado normais ou negativos não excluem a hipótese da presença de outras alterações, mutações e polimorfismos não avaliados no caso desta paciente.

A paciente apresentou níveis diminuídos da atividade da proteína S funcional, este fato também pode ter contribuído para o desenvolvimento do TEP. A proteína C, um inibidor fisiológico da coagulação, quando ligada ao

seu receptor no endotélio (EPCR), é ativada após a ligação da trombina à trombomodulina presente na membrana da célula endotelial. A proteína C ativada inativa os fatores V e VIII ativados, limitando a formação de trombina.

A ativação desse sistema se faz na presença de um co-fator, a proteína S, que também é secretada pela célula endotelial (FOY & MOLL, 2009). A deficiência neste mecanismo de anticoagulação natural pode contribuir para a trombogênese, estabelecendo um estado de hipercoagulabilidade. A apresentação clínica da deficiência da proteína S é semelhante a da proteína C. O quadro clínico mais frequente é a ocorrência de TVP ou TEP no adulto jovem, podendo ocorrer ainda tromboes de vasos cerebrais, de grandes vasos torácicos ou abdominais, tromboflebite superficial e, mais raramente, trombose em território arterial (FOY & MOLL, 2009).

A gasometria arterial é um exame considerado de baixa especificidade e moderada sensibilidade para o diagnóstico de TEP, considerado insuficiente para afastar o diagnóstico da doença (SCUCS et al., 1971). No entanto, a presença de hipoxemia possui um valor preditivo negativo entre 65 e 68%, e o exame pode orientar a necessidade de oxigenioterapia suplementar e de ventilação mecânica em pacientes instáveis (VOLSCHAN et al., 2004).

A dosagem de DD neste caso foi de suma importância no diagnóstico de TEP e no acompanhamento da paciente. No primeiro momento observou-se DD elevado confirmando o diagnóstico de TEP juntamente com os demais exames. Posteriormente observaram-se níveis normais de DD excluindo a possibilidade de uma nova TEP, como observado no comportamento dos exames realizados durante o controle. A relevância clínica do DD se consagra por sua alta sensibilidade e baixa razão de probabilidade negativa, e seu poder de afastar a TEP frente a um resultado negativo tem sido consistentemente relatado pela literatura (STEIN et al., 2004).

A dosagem de DD é amplamente utilizada em todo o mundo e faz parte de várias diretrizes para o diagnóstico de tromboembolismo venoso. O relato deste caso reforça os dados da literatura quanto à utilidade clínica deste marcador durante a suspeita clínica de TEP. Foi descrito pela literatura que os níveis plasmáticos elevados de DD também podem apresentar um valor preditivo para recorrência da doença, indicando trombose residual com conseqüente exacerbação da fibrinólise, até mesmo em pacientes em uso de anticoagulantes orais (RODGER et al., 2008).

CONCLUSÕES

Considerando o difícil diagnóstico da TEP, devido a seus sinais e sintomas inespecíficos, a dosagem de DD torna-se extremamente útil em serviços de emer-

gências devido a sua alta sensibilidade na presença de TEP, enquanto que valores normais ou diminuídos praticamente excluem, com elevada probabilidade, a ocorrência de TEP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- STEIN, P.D.; HULL, R.D.; PATEL, K.C.; OLSON, R.E.; GHALI, W.A.; BRANTI, R.; BIEL, R.K.; BHARADIA, V.; KALRA, N.K. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* v. 140, p. 589-602, 2004.
- SHAKOOR, H.; SANTACRUZ, J.F.; DWEIK, R.A. Venous thrombo-embolic disease. *Compr. Ther.* v. 35, p. 24-36, 2009.
- KRUIP, M.J.H.A.; SLOB, M.J.; SCHIJEN, J.H.E.M.; VAN DER HEUL, C.; BULLER, H.R. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch. Intern. Med.* v. 162, p. 1631-5, 2002.
- WELLS, P.S.; ANDERSON, D.R.; RODGER, M.; GINSBERG, J.S.; KEARON, C.; GENT, M.; TURPIE, A.G.; BORMANIS, J.; WEITZ, J.; CHAMBERLAIN, M.; BOWIE, D.; BARNES, D.; HIRSH, J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb. Haemost.* v. 83, p. 416-20, 2000.
- RATHBUN, S.W.; WHITSETT, T.L.; VESELY, S.K.; RASKOB, G.E. Clinical utility of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism and nondiagnostic lung scans or negative CT findings. *Chest.* v. 125, p. 851-5, 2004.
- ADAM, S.S.; KEY, N.S.; GREENBERG, C.S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood.* v. 113, p. 2878-87, 2009.
- SHAKOOR, H.; SANTACRUZ, J.F.; DWEIK, R.A. Venous thrombo-embolic disease. *Compr. Ther.* v. 35, p. 24-36, 2009.
- STASHENKO, G.J.; TAPSON, V.F. Prevention of venous thromboembolism in medical patients and outpatients. *Nat. Rev. Cardiol.* v. 6(5), p. 356-63, 2009.
- BRASIL. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de Embolia Pulmonar. *Arq. Bras. Cardiol.* v. 83, n.1, 2004.
- FOY, P.; MOLL, S. Thrombophilia: 2009 update. *Curr. Treat. Options. Cardiovasc. Med.* v. 11, p. 114-28, 2009.
- RODGER, M.A.; KAHN, S.R.; WELLS, P.S.; ANDERSON, D.A.; CHAGNON, I.; GAL, G.L.; SOLYMOSS, S.; CROWTHER, M.; PERRIER, A.; WHITE, R.; VICKARS, L.; RAMSAY, T.; BETANCOURT, M.T.; KOVACS, M.J. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ.* v. 79, p. 417-26, 2008.
- SCUCS, M.M.; BROOKS, H.L.; GROSSMAN, W. Diagnostic sensitivity of laboratory findings in acute pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* v. 74, p. 161-8, 1971.

O PAPEL DA GLICEMIA CAPILAR NA DETECÇÃO E TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

ELIANE VINHA TOLDO¹
LUIS DO NASCIMENTO ORTEGA²
GISLEINE ELISA CAVALCANTE DA SILVA³
ROBERTO BARBOSA BAZOTTE⁴

1. Farmacêutica, Especialista em Farmacologia, Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, UEM, Av. Colombo 5790, 87020-900, Maringá, PR.
2. Farmacêutico, Docente da Faculdade de Farmácia e Bioquímica de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista, UNIOESTE, Rua Jose Bongiovani, 700, 19050-680, Presidente Prudente, SP.
3. Farmacêutica, Docente do Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, UEM, Maringá, PR.
4. Farmacêutico, Docente do Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, UEM, Maringá, PR.

Autor Responsável: R.B.Bazotte. E-mail: rbbazotte@uem.br

INTRODUÇÃO

O Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa cerca de 95% dos diabéticos diagnosticados e resulta de defeitos na ação e/ou secreção de insulina que, quando não detectado precocemente ou tratado inadequadamente, pode evoluir para as complicações crônicas que levam à perda da qualidade de vida e morte prematura. As doenças cardiovasculares (hipertensão, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral) são as complicações mais frequentes em pacientes DM2, além dos casos de cegueira, amputação de membros, impotência sexual e insuficiência renal (BAZOTTE, 2001).

Devido ao fato do DM2 possuir uma longa fase pré-clínica assintomática, medidas visando à sua detecção devem ser precocemente realizadas com intuito de se evitar o aparecimento das complicações. Desta forma, o farmacêutico, como membro da equipe multiprofissional, pode participar tanto da detecção (SILVA et al., 2004; ELLINGTON & STOLTE, 2000) quanto do acompanhamento do tratamento da doença (CORRER et al., 2009; MARQUES et al., 2009; BROOKS et al., 2007; FORNOS et al., 2006; CLIFFORD et al., 2005;) sendo a glicemia capilar um exame muito útil e de fácil execução para estes casos (ALVA-REZ et al., 2009; BOSI et al., 2009).

Como este exame não tem função de diagnóstico, o paciente que apresentar valor alterado de glicemia capilar deve ser encaminhado a um serviço de saúde para que a

conduta mais adequada ao seu caso possa ser implementada (MINISTÉRIO DA SAÚDE/OPAS, 2004).

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal no qual a população avaliada foi composta por 93 indivíduos com idade a partir de 30 anos provenientes da Unidade Básica de Saúde (UBS) do município de Taciba, Estado de São Paulo, Brasil. Foram excluídas mulheres grávidas.

O estudo foi previamente aprovado pela Secretaria Municipal de Saúde de Taciba e cada participante recebeu um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi lido e assinado antes de iniciar a participação voluntária na investigação.

As variáveis analisadas foram: glicemia capilar, pressão arterial, índice de massa corpórea (IMC) e relação cintura quadril (RCQ). Além disso, os pacientes responderam a um questionário para a coleta de dados sociodemográficos e de estilo de vida, principalmente em relação à prática de exercícios físicos e ao controle alimentar.

A pressão arterial foi medida em mmHg com o uso de estetoscópio simples e esfigmomanômetro anaeróide padrão para adultos (BD[®]) com o indivíduo na posição sentada. Utilizaram-se os parâmetros estabelecidos pela V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2007) para a aferição e o estabelecimento dos valores normais.

Quadro 1. Padronização de resultados de glicemia capilar, interpretação e conduta por faixa de resultado.

Glicemia Capilar			
Resultado Interpretação Conduta			
Glicemia de jejum* (mg/dL)	< 100	Normal	Repetir após três anos
	100 a 125	Duvidoso	Marcar consulta posteriormente
	126 a 199	Alterado	Solicitar glicemia de jejum e retorno à UBS
	200 a 269	Provável Diabetes	Solicitar glicemia de jejum e agendar consulta
	≥ 270	Muito Provável Diabetes	Encaminhar para atendimento médico imediato
Glicemia sem Jejum (mg/dL)	< 140	Normal	Repetir após três anos
	140 a 199	Duvidoso	Marcar consulta posteriormente
	200 a 269	Provável Diabetes	Solicitar glicemia de jejum e agendar consulta
	≥ 270	Muito Provável Diabetes	Encaminhar para atendimento médico imediato

Fonte: Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus no Brasil, Ministério da Saúde/Organização Pan-Americana da Saúde, 2004.

* Jejum: ausência de alimento por no mínimo 4 horas.

Em seguida, mediu-se a glicemia capilar em pacientes em jejum ou não (glicemia casual). As dosagens de glicemia capilar foram realizadas, empregando glicosímetro Accu Chek® Advantage II e tiras reagentes (lote nº 449153) da Roche. A padronização de resultados de glicemia capilar, interpretação e conduta foram realizadas conforme os parâmetros estabelecidos pelo Ministério da Saúde/Organização Pan Americana de Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE/OPAS, 2004), descritos no Quadro 1. Assim, indivíduos cuja glicemia de jejum fosse inferior a 100 mg/dL, ou a glicemia casual inferior a 140 mg/dL, eram informados de que o resultado estava normal e orientados a repetir os exames após três anos. Os demais, aqueles com glicemia alterada, foram encaminhados à UBS para confirmação diagnóstica, de acordo com esquema que priorizava o maior grau de hiperglicemia apresentado no resultado do exame de glicemia capilar (Quadro 1), ou para revisão do tratamento instituído.

O peso e a altura foram avaliados em balança antropométrica mecânica (Filizolla®) com os pacientes em posição ereta, descalços e com os calcanhares juntos. Utilizou-se os valores obtidos para o cálculo do IMC visando detectar obesidade através da fórmula: $\text{Peso (kg)} / \text{Altura (m)}^2$. Os resultados obtidos foram classificados de acordo com os valores estabelecidos pela World Health Organization (1997).

As medidas da circunferência abdominal e quadril (em cm) foram utilizadas no cálculo da RCQ. A circunferência abdominal foi ajustada ao nível do menor perímetro entre o rebordo costal e as cristas ilíacas ântero superiores e a circunferência do quadril ajustada ao nível do maior perímetro do glúteo. Considerou-se como normais

os valores da RCQ < 0,85 e < 1 para mulheres e homens, respectivamente.

Os resultados foram analisados utilizando o programa Statistic 7.1 e foram apresentados em percentagem ou média \pm desvio padrão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliou-se 93 indivíduos, sendo 57 (61,3%) mulheres e 36 (38,7%) homens com idade de $50,1 \pm 12,3$ anos (30 a 78 anos). Destes 72 (77,4%) e 21 (22,6%) apresentaram valores de glicemia capilar considerados normal e acima do normal, respectivamente.

A Tabela 1 mostra as principais características gerais destes 93 indivíduos, onde podemos observar mesmo entre os pacientes com glicemia normal elevado percentual de indivíduos com excesso de peso, sedentarismo e falta de preocupação com a dieta. Estes fatores, se não controlados, favorecem o aparecimento ou agravamento não apenas do DM2 como também outras co-morbidades (dislipidemia, hipertensão, doenças cardiovasculares) as quais se situam entre as principais causas de morte no Brasil (GOMES et al., 2006).

A Tabela 1 também nos mostra que a população analisada foi predominantemente feminina, o que esta de acordo com estudos que observaram que as mulheres representam a maior parte dos usuários das UBS (CARVALHO et al., 2009; RIBEIRO et al., 2006). Segundo Ribeiro et al. (2006) a maior presença feminina nas UBS decorre da maior preocupação com a saúde por parte das mulheres em relação ao gênero masculino.

Tabela 1: Características dos 93 pacientes estudados com base nos valores de glicemia capilar. * Resultado apresentado como média \pm desvio padrão. N = número de pacientes. RCQ: relação cintura quadril.

Parâmetro	Glicemia Capilar _____	
	Normal	Alterada
	N = 72	N = 21
Gênero n (%)		
Feminino	40 (55,6)	17 (80,9)
Masculino	32 (44,4)	04 (19,0)
Atividade Física n (%)		
Sim	19 (26,4)	08 (38,1)
Não	53 (73,6)	13 (61,9)
Fazem algum tipo de dieta		
Sim	21 (29,2)	10 (47,6)
Não	51 (70,8)	11 (52,4)
Idade* (anos)	48,5 \pm 12,2	55,6 \pm 11,3
Glicemia capilar* (mg/dL)	98,6 \pm 15,3	222,6 \pm 114,6
PAS* (mmHg)	121,4 \pm 10,9	126,7 \pm 14,3
PAD* (mmHg)	81,5 \pm 6,4	82,4 \pm 5,4
Peso* (kg)	69,8 \pm 15,0	68,4 \pm 13,7
IMC* (kg/m ²)	26,9 \pm 5,1	29,0 \pm 4,3
Circunferência abdominal (cm)	94,2 \pm 12,3	98,6 \pm 10,5
Circunferência quadril* (cm)	104,3 \pm 9,8	104,6 \pm 8,7
RCQ*	0,90 \pm 0,08	0,94 \pm 0,08

Dos 93 indivíduos analisados, 21 apresentaram valores elevados de glicemia capilar. Destes 11 (52,38%) afirmaram possuir DM2 e estarem em tratamento medicamentoso, e os outros 10 (47,62%) desconheciam o fato de possivelmente serem diabéticos. Este resultado corrobora com a literatura que indica que 50% dos pacientes diabéticos não estão diagnosticados (SILVA et al., 2004) e demonstram o importante papel da glicemia capilar na detecção precoce da doença.

Além disso, evidenciou que 100% dos indivíduos sabidamente diabéticos e em tratamento apresentavam hiperglicemia. Estes resultados contrastam com os acha-

dos de Assunção et al. (2005) que observaram falta de controle efetivo em pacientes DM2 tratados da ordem de 50%. Porém, apesar desta grande diferença em relação aos nossos resultados, podemos inferir que grande parte dos pacientes DM2 recebem tratamento inadequado e consequentemente estão mais propensos às complicações crônicas que podem levá-los prematuramente ao óbito.

A Tabela 2 nos mostra que a detecção de valores alterados de glicemia ocorre tanto na presença como ausência de jejum, o que aumenta as possibilidades de emprego do teste da glicemia capilar uma vez que a detecção de valores alterados pode ser obtida a qualquer momento.

Tabela 2: Distribuição dos valores de glicemia capilar alterada nos 21 pacientes que apresentam hiperglicemias capilar na condição de jejum (SIM) ou não (NÃO). * Parâmetros estabelecidos com base no Quadro 1.

JEJUM	Resultado da Glicemia Capilar* N (%) _____				
	Duvidoso	Alterado	Provável	Muito Provável	Total
SIM	1 (4,76)	5 (23,81)	1 (4,76)	1 (4,76)	8 (38,10)
NÃO	6 (28,57)	-	4 (19,05)	3 (14,29)	13 (61,90)
Total	7 (33,33)	5 (23,81)	5 (23,81)	4 (19,05)	21 (100)

Ao compararmos os valores de glicemia capilar entre os indivíduos portadores de DM2 e aqueles que desconheciam o fato de possuir hiperglicemia (Tabela 3) observamos claramente que, apesar do tratamento, os indivíduos portadores de DM2 apresentaram valores muito superiores ao encontrados no grupo que desconhecia possuir hiperglicemia. Porém, os valores de IMC, RCQ e pressão arterial foram semelhantes.

Tabela 3: Características dos 21 pacientes com glicemia capilar alterada que sabiam ser portadores de Diabetes mellitus do tipo 2 (Diagnosticados) ou desconheciam a possibilidade de apresentarem hiperglicemia (Não Diagnosticados).

	Diagnosticados N = 11	Não Diagnosticados N= 10
Glicemia capilar (mg/dL)		
• Jejum	201,9 ± 101,3	176,8 ± 35,6
• Não Jejum	376,2 ± 152,8	165 ± 0
IMC (kg/m ²)	28,8 ± 4,4	29,3 ± 4,5
RCQ	0,96 ± 0,10	0,92 ± 0,04
Pressão Arterial (mmHg)		
• Pressão Arterial Sistólica	124,5 ± 10,4	129 ± 17,9
• Pressão Arterial Diastólica	80,9 ± 5,4	84 ± 5,2

* Os valores estão apresentados como média ± desvio padrão. N: número de indivíduos.
IMC: Índice de Massa Corporal. RCQ: Relação Cintura Quadril.

A estratificação do IMC e da RCQ nos indivíduos com glicemia alterada encontra-se nas Tabelas 4 e 5, respectivamente. Verificou-se que a maioria destes indivíduos apresentou sobrepeso ou obesidade e RCQ alterada e entre estes houve predominância de mulheres.

Estes resultados evidenciam uma maior prevalência de sobrepeso, obesidade e RCQ do que a encontrada na população em geral (NEVES, 2008). Uma possível justificativa para estes resultados, além da bem estabelecida correlação entre hiperglicemia e obesidade seria a possibilidade de grande parte dos indivíduos estarem frequentando a UBS para tratarem de patologias associadas ao excesso de peso, como por exemplo, a hipertensão e as dislipidemias.

Diferindo de nossos resultados Moura et al., (2009) encontraram maior prevalência de excesso de peso no gênero masculino. Este contraste poderia ser explicado pelo fato de que Moura et al., (2009) realizaram um levantamento epidemiológico junto à população brasileira e nosso estudo restringiu-se a uma UBS.

De acordo com os resultados demonstrando excesso de peso para a maioria dos indivíduos a maioria (61,9%) não faz exercícios físicos regulares ou dieta (52,4%) (Tabela 1). Entre os 11 portadores de DM2 apenas 5 (45,5%) relataram praticar exercícios físicos regulares, já entre os que desconheciam ter hiperglicemia este índice foi de apenas 10% (1 indivíduo).

A prática regular de exercícios, bem como o controle alimentar, deve ser incentivada nas UBS principalmente

Tabela 4: Distribuição dos indivíduos que apresentaram glicemia capilar alterada, segundo o índice de massa corporal (IMC). N: número de indivíduos.

Categorização IMC	Glicemia Alterada N (%)			Valores de Referência IMC
	Homens	Mulheres	Total	
Normal	1 (4,8)	4 (19,0)	5 (23,8)	18,5 – 24,9 Kg/m ²
Sobrepeso	1 (4,8)	6 (28,6)	7 (33,3)	25 a 29,9 Kg/m ²
Obesidade Grau 1	1 (4,8)	6 (28,6)	7 (33,3)	30 a 34,9 Kg/m ²
Obesidade Grau 2	1 (4,8)	1 (4,8)	2 (9,5)	35 a 39,9 Kg/m ²
Obesidade Grau 3	-	-	-	≥ 40 Kg/m ²
Total	4 (19,0)	17 (81,0)	21 (100)	

Tabela 5: Distribuição dos indivíduos que apresentaram glicemia capilar alterada, segundo a relação cintura quadril (RCQ). N: Número de indivíduos.

RCQ*	Glicemia Alterada N (%)			Valores de Referência RCQ
	Homens	Mulheres	Total	
Normal	2 (9,5)	1 (4,8)	3 (14,3)	< 1 homens < 0,85 mulheres
Alterado	2 (9,5)	16 (76,2)	18 (85,7)	≥ 1 homens ≥ 0,85 mulheres
Total	4 (19,0)	17 (81,0)	21 (100)	

Tabela 6: Distribuição dos indivíduos que apresentaram glicemia capilar alterada segundo a pressão arterial. N: número de indivíduos.

	Glicemia Alterada_N (%)			Glicemia Normal N (%)
	DM2	NDM2	Total	
Pressão Arterial				
• Normal	4 (36,4)	2 (20)	6 (28,6)	34 (47,2)
• Alterada: ≥140 ou ≥ 90	3 (27,2)	3 (30)	6 (28,6)	18 (25)
• Em tratamento	4 (36,4)	5 (50)	9 (42,9)	20 (27,8)
Total	11 (52,4)	10 (47,6)	21 (100)	72 (100)

N: número de indivíduos. DM2: indivíduos que se declararam portadores de Diabetes mellitus do tipo 2. NDM2: indivíduos que apresentaram hiperglicemia e desconheciam o fato de serem portadores de DM2.

para os indivíduos que já apresentam algum tipo de doença crônica relacionada com o excesso de peso. Estas ações melhoram o controle metabólico e proporcionam bem estar aos seus praticantes.

A World Health Organization (2003) afirmou que a dieta e o exercício durante todo o curso da vida podem reduzir a ameaça de uma epidemia global de doenças crônicas, portanto estes hábitos devem ser estimulados nos serviços de saúde, e neste contexto o farmacêutico tem muito a contribuir, esteja ele atuando no serviço público ou na iniciativa privada.

A Tabela 6 mostra que 28,6% dos indivíduos com glicemia alterada, independente do conhecimento de terem DM2, apresentavam alteração nos valores de pressão arterial, sendo a maioria (83,3%) classificados no estágio 1 de hipertensão (dados não apresentados).

Ao analisar a presença de hipertensão entre os 72 indivíduos que apresentaram glicemia capilar normal constatou-se que 27,8% (20) eram hipertensos em tratamento e 18 (25%) apresentavam valores alterados de pressão arterial sem diagnóstico confirmado de hipertensão e portanto sem tratamento.

Apesar do tratamento instituído 45% dos hipertensos apresentavam hipertensão (dados não apresentados) sugerindo que o tratamento não está sendo efetivo. Resultados semelhantes foram encontrados por nosso grupo de pesquisa em estudo realizado com a população do noroeste do Paraná (SILVA et al., 2004).

Todos os pacientes que apresentaram valores alterados de pressão arterial foram encaminhados à UBS para que as condutas pertinentes a confirmação do diagnóstico e tratamento de hipertensão pudessem ser estabelecidas.

Portanto, se considerarmos a idade dos pacientes investigados (50,1 ± 12,3 anos), e que estes são em sua maioria sedentários e portadores de excesso de peso, e além disso, apresentam glicemia e pressão arterial mal controlada, podemos concluir que a maioria dos pacientes apresentam risco aumentado de doenças cardiovasculares.

CONCLUSÃO

Os resultados demonstram que a avaliação da glicemia capilar é extremamente útil na triagem e tratamento do DM2. Pois permite detectar hiperglicemia em pacientes ainda não diagnosticados e verificar a ineficácia do tratamento em pacientes diagnosticados. Além disto, este estudo demonstrou falhas no tratamento da hipertensão arterial e detectou possíveis novos casos de hipertensão arterial.

Apesar de os resultados deste estudo ser obtido por farmacêuticos que atuam no serviço público de saúde devemos destacar que a Resolução 499/2008 do Conselho Federal de Farmácia, inclui o teste da glicemia capilar como mais um serviço que pode ser oferecido pelas farmácias comunitárias. Desta forma, este tipo de serviço deve ser incentivando e implantado como prática do cuidado farmacêutico uma vez que os resultados obtidos fornecem valiosa contribuição na detecção e acompanhamento do DM tipo 2.

REFERÊNCIAS

- ALVAREZ, M.M.; VIEIRA, A.C.R.; LUIZ, R.R.; VEIGA, G.V. Validation of capillary glycemia as a strategy for the screening of diabetes mellitus in adolescents. *Pediatric Diabetes*, v.10, p.449-454, 2009.
- ASSUNÇÃO, M.C.; SANTOS, I.S.; VALLE, N.C.J. Controle glicêmico em pacientes diabéticos atendidos em centros de atenção primária à saúde. *Rev. de Saúde Pública*, v.39, p.183-90, 2005.
- BAZOTTE, R.B. O diabetes mellitus (DM) na farmácia comunitária. In: ZUBIOLI, A.; org. *A Farmácia Clínica na Farmácia Comunitária*. Salvador: Ethosfarma, 2001. p.149-54.
- BAZOTTE, R.B.; ZUBIOLI, A.; EIK-FILHO, W. Fármacos empregados no tratamento da obesidade. In: DeLUCIA, R.; org. *Farmacologia Integrada*. Rio de Janeiro: Revinter, 2007. p.676-81.

- BOSI, P.L.; CARVALHO, A.M.; CONTRERA, D.; CASALE, G.; PEREIRA, M.A.; GRONNER, M.F.; DIOGO, T.M.; TORQUARTO, M.T.C.G.; OISHI, J.; LEAL, A.M.O. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in the urban population of 30 to 79 years of the city of São Carlos, São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v.53, p.726-732, 2009.
- BROOKS, A.D.; RIHANI, R.S.; DERUS, C.L. Pharmacist membership in a medical group's diabetes health management program. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v.64, p.617-621, 2007.
- CARVALHO, P.H.; OLIVEIRA, S.; LUND, R.G. Perfil sociodemográfico dos usuários de unidades básicas de saúde de Pelotas/RS. Disponível em: http://www.ufpel.edu.br/cic/2009/cd/pdf/CS/CS_01650.pdf. Acesso em: 30 dez. 2009.
- CLIFFORD, R.M.; DAVIS, W.A.; BATTY, K.T.; DAVIS, T.M.E. Effect of a Pharmaceutical Care Program on Vascular Risk Factors in Type 2 Diabetes. The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*, v.28, p.771-6, 2005.
- CORRER, C.J.; PONTAROLO, R.; WIENS, A.; ROSSIGNOLI, P.; MELCHIORI, A.C.; RADOMINSKI, R.; FERNANDEZ-LLIMÓS, F. Economic evaluation of pharmacotherapeutic follow-up in type 2 diabetes mellitus patients in community pharmacies. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v.53, p.825-833, 2009.
- ELLINGTON, T.M.; STOLTE, S. Patient assessment tools: utilizing diagnostic and monitoring devices. *J Am Pharm Assoc.*, v. 40, p.558-9, 2000.
- FORNOS, J.A.; ANDRÉS, N. F.; ANDRÉS, J.C.; GUERRA, M.M.; EGEEA, B. A pharmacotherapy follow-up program in patients with type-2 diabetes in community pharmacies in Spain. *Pharm World Sci*, v.28, p.65-72, 2006.
- GOMES, M.B., GIANELLA, D.; FARIA, M.; TAMBASCIA, M.; FONSECA, R.M.; RÉA, R.; MACEDO, G.; MODESTO FILHO, J.; SCHMID, H.; BITENCOURT, A.V.; CAVALCANTI, S.; RASSI, N.; PEDROSA, H.; DIB, A.S. Prevalence of type 2 diabetic patients within the targets of care guidelines in daily clinical practice: a multi-center study in Brazil. *Rev. Diabet. Stud.*, v.3, p.82-7, 2006.
- MARQUES, L.A.M., RASCADO, R.R.; NEVES, F.M.D.; SANTOS, F.T.C.; CARVALHO, F.A.R.; BORGES, T.E.; SOUZA, J.O. Acompanhamento Farmacoterapêutico de Pacientes na Farmácia-Escola da Universidade Federal de Alfenas. *Lat. Am. J. Pharm.*, v.28, p.688-94, 2009.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE. Avaliação do Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus no Brasil. Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2004. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diab.pdf>. Acesso em: 22 dez. 2009.
- MOURA, E.C., MALTA, D.C.; MORAIS-NETO, O.L.; MONTEIRO, C.A. Prevalence and social distribution of risk factors for chronic non-communicable diseases in Brazil. Monteiro. *Rev. Panam. Salud Publica*, v.26, p.17-22, 2009.
- NEVES, E.B. Prevalence of overweight and obesity among members of the Brazilian army: association with arterial hypertension. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.13, p.1661-8, 2008.
- RIBEIRO, M.C.S.A., BARATA, R.B.; ALMEIDA, M.F. de.; SILVA, Z.P. da. Perfil sociodemográfico e padrão de utilização de serviços de saúde para usuários e não-usuários do SUS – PNAD. *Ciênc. Saúde Coletiva*, v.11, p.1011-22, 2006.
- SILVA, G.E.C.; BAZOTTE, R.B.; CURTI, R.; SILVA, M.A.R.C.P. Investigation of risk factors to coronary heart disease in two countryside paranaense villages, Brazil. *Braz. Arch. Biol. Technol.*, v.47, p.387-90, 2004.
- V DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.89, p.24-9, 2007.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. *World Health Organ Tech Rep Ser*, v.916, p.1-149, 2003.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: Prevention and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: World Health Organization, 1997.

ATIVIDADE *IN VITRO* DE SULFADIAZINA DE PRATA FRENTE À *CANDIDA GLABRATA* E ESPÉCIES DE GÊNERO *FUSARIUM*

SYDNEY HARTZ ALVES¹
DANIELI URACH MONTEIRO²
CAROLINE B. WEILER³
DÉBORA A. NUNES MÁRIO³
CHARLISE BOLSON NOAL²
LIZANIA RODRIGUES RUSCHEL²
BRENDA CONCENTINO MINUSSI²

1. Professor Associado, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.
2. Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil, CEP 96815-900
3. Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

Autor responsável: E-mail: daniurach@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Vários fatores influenciam o início de um processo infeccioso micótico, seu prognóstico e sua evolução. A gravidade da infecção fúngica varia desde as formas cutâneas leves até quadros graves fatais que levam a septicemia (HOFLING, 2003). Insuficiências graves nos mecanismos de defesa imunológica como no diabetes mellitus e nas neoplasias malignas são bem conhecidas por serem predisponentes a infecções fúngicas oportunistas; também podemos incluir neste grupo pacientes com SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), bem como as que se submetem a longos períodos de quimioterapia ou que sofreram queimaduras extensas (WRIGHT, 1999).

As melhorias na terapia em paciente, tópica e sistêmica, com o uso de agentes antimicrobianos e procedimentos de controle de infecção, são basicamente, centrados no tratamento de infecções bacterianas. Estas intervenções resultam em uma diminuição de infecções bacterianas, mas as infecções fúngicas permanecem relativamente estáveis (ORDER, 1965; PRUITT, 1998). A colonização por infecção fúngica é uma complicação muito comum em pacientes imunocomprometidos. Atualmente, pela alta taxa de mortalidade, as atenções também estão voltadas a fungos patogênicos.

A interação entre bactérias e fungos tem grande significado ecológico. Em muitos casos tais interações são conhecidas por serem sinérgicas, enquanto que em outras, elas são antagonísticas. Desta forma, sugere-se que

essa interação possa ter um papel importante em situações clínicas, onde um paciente sofre de infecções mistas ou concorrentes causadas por bactérias e fungos (GUPTA, 2005). Lesões causadas por queimaduras apresentam-se como um local altamente suscetível às bactérias oportunistas e colonização por fungos exógenos e endógenos (PRUITT, 1998). Esta susceptibilidade acentuada em queimaduras está associada a vários fatores, incluindo a presença de proteínas coaguladas, ausência de pêlos no local atingido, diminuição de fatores imunológicos do sangue pelos antibióticos e a reduzida vascularização local (GUPTA, 2005).

A perda da integridade da pele e o desequilíbrio na regulação do pH cutâneo facilitam a colonização da ferida por microorganismos oportunistas. Dependendo do agente que provocou a lesão, a microbiota residente da pele também é eliminada, deixando de exercer seu papel protetor. Pacientes que apresentam grandes áreas da superfície corporal queimadas recebem ampla antibioticoterapia, gerando alto risco para aquisição de infecção fúngica, pois estão geralmente associados a tempo excessivo de hospitalização e alta taxa de mortalidade (STRUCK, 2009). As infecções bacterianas ou fúngicas em queimaduras determinou o desenvolvimento de diferentes agentes antimicrobianos tópicos objetivados a reduzir a área afetada pela ferida bem como as chances de infecção (WRIGHT, 1999). A sulfadiazina de prata 1% é um dos agentes mais utilizados no tratamento, sendo recomendada em queimaduras de segundo

e terceiro grau, bem como em lesões de pele ulceradas de diversas etiologias, diminuindo assim a porta de entrada de vários microorganismos (ANDRADE, 2003; ABDALLA, 2003).

Geralmente os pacientes imunocomprometidos adquirem a infecção fúngica do ambiente circulante, podendo também disseminar esses agentes a seus arredores. Isso gera um risco considerável a todos os pacientes internados em UTIs (MOUSA, 1998). Dentre os fungos patogênicos, o mais frequentemente isolado é *Candida* spp.; as espécies de *Fusarium* spp. também têm sido relatadas como importantes patógenos oportunistas (WHEELER, 1981; MOURA, 1997).

Recentemente, outras espécies de *Candida* como a *C. glabrata*, passaram a ser igualmente importante entre pacientes imunocomprometidos (GUPTA, 2004; LEUNG, 2002; NEDRET, 2002).

Historicamente, *Candida glabrata* foi sido considerada não patogênica devido a sua presença na microbiota normal do indivíduo saudável, e raramente causa infecções graves em humanos (HALEY, 1961; STENDERUP, 1962; FIDEL, 1999). No entanto, após o uso generalizado de terapia imunossupressora, a frequência de infecções de mucosas e sistêmicas causadas por *Candida glabrata* aumentou significativamente (PFALLER, 1996; SCHWAB, 1997; KNOKE, 1997). Além disto, os dois principais fatores de risco associados com colonização por *Candida* spp. incluem as prolongadas internações e o intensivo uso de antimicrobianos (FIDEL, 1999).

Muito pouco se sabe sobre a virulência de *C. glabrata*, a falta da capacidade de formação de hifas pode ser um fator contribuinte. No entanto, o aumento da prevalência de infecção em indivíduos imunocomprometidos indica que algum nível de defesa do hospedeiro, de fato, existe, sendo que a aquisição nosocomial da mesma é comum (FIDEL, 1999).

As soluções para a prevenção das infecções causadas por *C. glabrata* envolvem a compreensão dos mecanismos de resistência inata e adquirida para facilitar no desenvolvimento de novos agentes antifúngicos; outro ponto crítico na prevenção é o controle desta espécie no ambiente hospitalar, buscando controlar sua disseminação entre profissionais de saúde (GUPTA, 2005).

No homem as espécies do gênero *Fusarium* causam um amplo espectro de infecções, incluindo as formas superficiais, invasiva e disseminada; a última ocorre quase exclusivamente em pacientes imunodeprimidos (NELSON, 1994; NUCCI, 2007). Espécies de *Fusarium* podem também causar doenças alérgicas em indivíduos imunocompetentes e micotoxicoses em animais e humanos após a ingestão de alimentos contaminados por micotoxinas produzidas por *Fusarium* spp. (WICKERN, 1993; NELSON, 1994).

Entre os fatores de virulência de *Fusarium* spp. pode ser citada a capacidade de produção de micotoxinas como os tricotecenos, os quais suprimem a imunidade humoral e celular e degradam tecidos (NELSON, 1994). Além disto, espécies de *Fusarium* têm a capacidade de aderirem ao material protético e de produzirem proteases e colagenases (NUCCI, 2007).

A principal porta de entrada para *Fusarium* spp. são as vias aéreas, seguida da pele (local da injúria tecidual) e finalmente, as mucosas. O papel da pele como portal de entrada é apoiado pelo desenvolvimento de infecções após a desagregação da pele devido a acidentes, queimaduras ou onicomicoses em hospedeiros imunocompetentes (ISENBERG, 1989; NUCCI, 2002; NUCCI, 2007).

A fusariose disseminada afeta principalmente imunocomprometidos e a infecção neste cenário é frequentemente fatal. O sucesso do tratamento depende do estado imunológico do paciente e da severidade da infecção, pacientes imunodeprimidos além da terapia antifúngica, necessitam de estimulantes da colônia de granulócitos e glóbulos brancos (DIGNANI et al, 1997; RODRIGUEZ et al, 2003). A taxa de mortalidade aproxima-se de 100% em pacientes neutropênicos com fusariose disseminada. Estas infecções podem ser clinicamente suspeitadas com base em achados clínicos e laboratoriais, que devem conduzir a terapêutica imediata (NUCCI, 2007; BARNS, 1991).

Tradicionalmente, o tratamento de infecções fúngicas tem sido limitado por causa dos desafios do diagnóstico e de um limitado arsenal de antimicrobóticos. No entanto, a introdução de novos antifúngicos, menos tóxicos, demarcou o início de uma era de melhorias no combate contra fungos. Foi demonstrado que a identificação de patógenos somente pelo diagnóstico histopatológico é insuficiente, devido à variação de gênero do fungo e perfil de resistência da espécie aos antifúngicos (SCHOFIELD, 2007; MURRAY, 2008). Publicações recentes revelam a importância clínica da gestão adequada das infecções fúngicas, especialmente aquelas relacionadas com pacientes imunocomprometidos ou com 30 a 60% da superfície corporal queimada, onde registra-se elevadas taxas de mortalidade neste casos (MURRAY, 2008).

A sulfadiazina de prata 1% é uma substância com grande propriedade cicatrizante e antimicrobiana de amplo espectro utilizada com sucesso há anos no tratamento de úlceras de pele, principalmente provocadas por queimaduras, oferecendo aumento na sobrevivência dos pacientes queimados através da ampla proteção antimicrobiana e ação contra alguns fungos.

Neste contexto, propôs-se avaliar a suscetibilidade *in vitro* de espécies de *Fusarium* e isolados de *Candida glabrata*, ambos patógenos de difícil tratamento, frente à sulfadiazina de prata 1%.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram realizados testes com sulfadiazina de prata para avaliar a sensibilidade ou resistência dos isolados; utilizaram-se a técnica de microdiluição em caldo, de acordo com as normas de padronização publicadas no documento M27-A2, 2002 (para *Candida* spp) M38-A2, 2008 (para *Fusarium* spp) do CLSI/NCCLS.

Este estudo experimental foi realizado com fungos do banco de microorganismos do Departamento de Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal de Santa Maria. A atividade da sulfadiazina de prata 1% foi avaliada frente a 12 cepas de *Candida glabrata* (resistente ao fluconazol) e 29 cepas de *Fusarium* spp.

Primeiramente obteve-se a solução I, pesando-se 9,6mg de sulfadiazina de prata 1% e imediatamente solubilizando-a em 6ml de DMSO (dimetilsulfóxido) resultando uma concentração final de 1600 µg/ml.

Solução II: adicionou-se 160 µl da solução I e 3840 µl de caldo RPMI, obtendo-se uma solução de 4000 µl com concentração de 64 µg/ml.

Solução III: adicionou-se 80 µl da solução I e 3920 µl de caldo RPMI obtendo uma concentração final de 32 µg/ml.

Para as amostras de *Fusarium* spp. utilizou-se a solução III diretamente na microplaca, sendo que as concentrações finais foram: 16/8/4/2/1/0,5/0,25/0,125/0,06 µg/ml respectivamente. Para as amostras de *Candida glabrata* utilizou-se da solução II (mais concentrada), sendo que as concentrações finais foram 32/16/8/4/2/1/0,5/0,25/0,125µg/ml.

A seguir, realizaram-se as diluições em duplicata na microplaca de poliestireno com fundo chato, previamente contendo 100 µL de Caldo RPMI (exceto na primeira fileira), na seqüência o volume de 100µL do inóculo era inoculado em cada poço, exceto no controle negativo.

Preparação do inóculo fúngico:

***Candida glabrata*:** Após cultivos sucessivos em Ágar Sabouraud Dextrose a 35°C (cultura de 48hs) 5 colônias foram suspensas em solução salina estéril, seguida de homogeneização durante 15 segundos em vortex. A seguir, corrigia-se a turvação da suspensão em espectrofotômetro na transmitância de 88 a 92% no $\lambda = 530$ nm. Em seguida, realizavam-se diluições de 1:50 em salina e nova diluição 1:20 no caldo RPMI, resultando em $(1,5 - 1,0) \times 10^3$ células por mL.

***Fusarium* spp. :** Após o cultivo de 7 dias em Ágar Sabouraud Dextrose (35°C/2dias e 25°C/tempo restante), cobriu-se a massa fúngica com aproximadamente 1

ml de salina estéril acrescida de 1gtt de Tween 20 para facilitar a remoção dos conídios, fez-se uma leve raspagem com alça estéril. A seguir, verteu-se esta suspensão de conídios para um tubo de ensaio estéril, deixando em repouso por 5 minutos. A seguir, transferiu-se o sobrenadante para novo tubo de ensaio estéril e ajustou-se a concentração do inóculo em espectrofotômetro na transmitância de 68 a 70% no $\lambda = 530$ nm. Em seguida, a suspensão foi diluída 1:50 em caldo RPMI, estando pronta para inoculação das placas.

Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM):

As placas foram incubadas em aerobiose a 35°C durante 48hs para *Candida glabrata* e para as espécies de *Fusarium*. A determinação da Concentração Inibitória Mínima consistiu em registrar a menor concentração do agente antimicrobiano capaz de inibir o crescimento fúngico. A determinação das CIMs foi realizada em duplicata para cada espécie de fungo. Os controles negativos (ausência do crescimento) eram o próprio meio de cultura acrescido dos fármacos e isento de inoculação, o qual se manteve límpido após a incubação.

RESULTADOS

O perfil de susceptibilidade *in vitro* para os 12 isolados de *Candida glabrata*, que foram determinados frente à sulfadiazina de prata 1% encontram-se dispostos na tabela 1. A inibição do crescimento fúngico pode ser observado em 8 cepas distintas, num percentual de 66,6%.

Tabela 1. Concentração Inibitória Mínima de sulfadiazina de prata frente *Candida glabrata*

<i>Candida glabrata</i>	CIM (µg/ml)
Cg01R	16
Cg02R	16
Cg03R	>32
Cg04R	>32
Cg05R	8
Cg06R	32
Cg07R	32
Cg08R	>32
Cg09R	>32
Cg10R	16
Cg11R	32
Cg12R	8

A concentração inibitória mínima das 29 amostras de *Fusarium* spp. foram em sua grande maioria resistentes a sulfadiazina de prata 1%. Excepcionalmente uma amostra de *Fusarium chlamyosporum* foi susceptível a medicação testada como observado na tabela 2.

Tabela 2. Concentração Inibitória Mínima de sulfadiazina de prata frente a espécies de *Fusarium*.

Cepas de <i>Fusarium</i> spp.	CIM (µg/ml)
<i>Fusarium chlamyosporum</i> (n=3)	>16
<i>Fusarium chlamyosporum</i> (n=1)	8
<i>Fusarium moniliforme</i> (n=3)	>16
<i>Fusarium nygamai</i> (n=1)	>16
<i>Fusarium oxysporum</i> (n=6)	>16
<i>Fusarium proliferatum</i> (n=2)	>16
<i>Fusarium sporotrichoides</i> (n=1)	>16
<i>Fusarium solani</i> (n=12)	>16

A CIM capaz de inibir 50% dos isolados de *Candida glabrata* (CIM₅₀) foi de 16 µg/ml e a Concentração Inibitória Mínima capaz de inibir 90% dos isolados (CIM₉₀) foi de 32 µg/ml com uma média geométrica de 16 µg/ml. Conforme demonstrado na tabela 3, a sulfadiazina de

prata 1% não evidenciou atividade antifúngica frente as diferentes espécies de *Fusarium* spp. estudados no presente estudo.

DISCUSSÃO

As infecções provocadas por *Fusarium* spp. em seres humanos podem ser locais superficiais, invasivas ou disseminadas. As primeiras ocorrem principalmente em decorrência de lesões traumáticas ou infecções secundárias a queimaduras. A queimadura representa um local suscetível à colonização por fungos oportunistas. Pacientes com fatores predisponentes como idade avançada, profundidade de lesão em combinação a utilização de antimicrobianos de largo espectro ficam muito mais susceptíveis a infecções fúngicas causadas por este patógeno (PRUITT, 1998).

O perfil de susceptibilidade "in vitro" com espécies de *Fusarium* tem demonstrado relativa resistência à maioria dos antifúngicos. No entanto diferentes espécies podem apresentar diferentes padrões de susceptibilidade, como visto nos resultados deste trabalho.

Infelizmente, com concentrações de 16/8/4/2/1/0,5/0,25/0,125/0,06 µg/ml de sulfadiazina de prata 1% não se detectou atividade antifúngica importante frente à *Fusarium* spp. ; das 29 amostras analisadas, detectou-se apenas uma amostra sensível a sulfadiazina de prata.

Vale ressaltar a importância da correta identificação do fungo a partir da lesão, pois é dessa forma que se pode relacioná-los com a resistência primária aos agentes antifúngicos, sugerindo-se tratamento mais correto.

A recuperação de organismos não-bacterianos das feridas de queimaduras aumentou com o uso de agentes

Tabela 3. Parâmetros de suscetibilidade de *Candida glabrata* e *Fusarium* spp. frente à sulfadiazina de prata 1%

Fungo	Faixa de susceptibilidade	CIM50 (µg/ml)	CIM90 (µg/ml)	Média geométrica
<i>C. glabrata</i> (n=12)	8 - >32	>16	32	16
<i>Fusarium chlamyosporum</i> (n=4)	8 - >16	>16	>16	>16
<i>Fusarium moniliforme</i> (n=3)	>16	>16	>16	>16
<i>Fusarium nygamai</i> (n=1)	>16	>16	>16	>16
<i>Fusarium oxysporum</i> (n=6)	>16	>16	>16	>16
<i>Fusarium proliferatum</i> (n=2)	>16	>16	>16	>16
<i>Fusarium sporotrichoides</i> (n=1)	>16	>16	>16	>16
<i>Fusarium solani</i> (n=12)	>16	>16	>16	>16

tópicos antibacterianos; espécies de *Candida* são os fungos mais frequentemente encontrados neste tipo de lesão, onde estão associadas com tempo excessivo de internação e alta taxa de mortalidade. Desta forma novas propostas terapêuticas tópicas tornaram-se importantes alvos de pesquisa, pois sendo a lesão uma porta de entrada a vários microorganismos um medicamento eficaz tanto para bactérias como para alguns tipos de fungos seria ideal para combater esse tipo de lesão.

O perfil de suscetibilidade de *C. glabrata* a sulfadiazina de prata 1% obtido no presente estudo caracterizou-se por faixa de suscetibilidade de 8 µg/ml a >32 µg/ml com média geométrica de 16 µg/ml; a CIM₅₀ = 16 µg/ml e CIM₉₀ = 32 µg/ml.

Tomando por base que dos 12 isolados de *C. glabrata* neste estudo analisados, 8 (66,6%) foram sensíveis a sulfadiazina de prata 1%, comprova-se a atividade antifúngica deste fármaco em relação a esta espécie. Sua atividade antifúngica pode estar relacionada a vários fatores como rápida atividade, lenta liberação de íons prata na ferida, aumentando seu tempo de ação, debridação de tecidos necrosados, combate a infecção local além de aumentar a taxa de reepitelização e de ser um dos principais agentes promotores da neovascularização (ABDALLA, 2003).

A sulfadiazina de prata 1% vem mostrando seus benefícios terapêuticos nas micoses sistêmicas desde 1940, o início da moderna antifungoterapia. De modo geral, as sulfas antagonizam o ácido para-aminobenzoico e inibem a síntese de ácido fólico pelo fungo (SIDRIM, 2004) Bult & Plug destacam em seu estudo que na aplicação tópica desta medicação, a prata é liberada lentamente ao redor da ferida, sendo que mais de 99% dos íons prata permanecem nesta região (Bult & Plug, 1984). Entretanto concentrações sistêmicas de sulfadiazina são detectáveis em alguns pacientes, pois, cerca de 10% de sulfadiazina pode ser absorvida. Dentro de 72 horas, 60 a 80% do fármaco absorvido pode ser recolhido na urina, quer como um metabólito ou em sua forma inalterada (AHUJA, 2008).

A biópsia é necessária para a confirmação de infecções por fungos que ocorrem em feridas graves, especialmente naquelas onde as defesas do hospedeiro estejam comprometidas. Como podemos observar neste estudo, diferentes espécies de fungos podem gerar diferentes resultados frente a um tipo de medicação específica. Dessa forma a identificação correta do fungo em questão e avaliação das atividades antifúngicas dos medicamentos utilizados na lesão é de importância para comprovação da terapêutica.

Por outro lado, o fato dos fungos do gênero *Fusarium* spp. evidenciarem resistência ao fármaco estudado, não significa um achado inusitado, pois, o perfil de suscetibilidade deste hifomiceto é de resistência a maioria dos antifúngicos disponíveis. Neste caso nossos resulta-

dos podem servir de alerta para preparações de colírios a base de sulfadiazina de prata que poderiam ser utilizadas na ceratites por *Fusarium*; com base na suscetibilidade das espécies avaliadas, tal uso estaria contra-indicado.

CONCLUSÕES

A escolha do agente tópico ou tipo de cobertura a ser utilizada no tratamento de queimaduras deve ser realizada com base na avaliação das características da ferida, bem como, em achados apresentados na literatura. A identificação correta do fungo em questão é extremamente importante para o devido tratamento a ser ministrado. A escolha dos agentes tópicos deve permitir a prevenção de infecção ou minimizar a proliferação de bactérias e fungos nas feridas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDALLA, S.; DADALTI, P. Uso da sulfadiazina de prata associada ao nitrato de cério em úlceras venosas: relato de dois casos. *An. Bras. Dermatol.* v.78, p.227-233, 2003.
- AHUJA, R.B.; GUPTA, A.; GUR, R. A prospective double-blinded comparative analysis of framycetin and silver sulphadiazine as topical agents for burns: A pilot study. *Burns.* v.35, p.672-676, 2008.
- ANDRADE et al. Curativo do paciente queimado: uma revisão de literatura. *Rev. Esc. Enferm.- USP.* v.37, p.44-51, 2003.
- BARNES et al. Evolutionary relationships among pathogenic *Candida* species and relatives. *J. Bacteriol.* v.173, p.2250-2255, 1991.
- BULT, A.; PLUG, C.M. *Silver sulfadiazine: Analytical Profile of drug substances.* (Ed.) K. Florey. 13.Ed. Academic Press, 1984. 569p.
- DIGNANI et al. Treatment of neutropenia-related fungal infections with granulocyte colony-stimulating factor-elicited white blood cell transfusions : a pilot study. *Leukemia.* v.11, p. 1621-1630, 1997.
- FIDEL, P.L.JR.; VAZQUEZ, J.A.; SOBEL, J.D. *Candida glabrata*: Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Disease with Comparison to *C. albicans.* *Clin. Microbiol. Rev.* v.12, p.80-96, 1999.
- GUPTA et al. Epidemiology and molecular typing of *Candida* isolates from burn patients. *Mycopathologia.* v.158, p. 397-405, 2004.
- GUPTA et al. Interactions between bacteria and *Candida* in the burn wound. *Burns.* v. 31, p.375-378, 2005.
- HALEY, L. D. Yeasts of medical importance. *Am. J. Clin. Pathol.* v.36, p.227-234, 1961.
- HOFLING-LIMA et al. Estudo laboratorial das micoses oculares e fatores associados às Ceratites. *Arq. Bras. Oftalmol.* v.68, p.21-7, 2003.

- ISENBERG et al. Single source outbreak of *Candida tropicalis* complicating coronary bypass surgery. *J. Clin. Microbiol.* v.27, p.2426-2428, 1989.
- KNOKE, M.; SCHULZ, K.; Bernhardt, H. Dynamics of *Candida* isolations from humans from 1992–1995 in Greifswald, Germany. *Mycoses.* v.40, p.105–110, 1997.
- LEUNG et al. *Candida tropicalis* fungaemia in adult patients with haematological malignancies: clinical features and risk factors. *J. Hosp. Infect.* v.50, p.316–319, 2002.
- MOUSA, H.A. Aerobic, anaerobic and fungal burn wound infections. *J. Hosp. Infect.* v. 37, p.317-23, 1997.
- MOUSA, H.A.; BADER, S.M.; HASSAN, D.A. Correlation between fungi isolated from burn wounds and burn care units. *Burns.* v.25, p.145-147, 1998.
- MURRAY et al. Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns. *Burns.* v. 34, p.1108-1112, 2008.
- NCCLS, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard-Third Edition, M27-A3. 3rd Ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2002.
- NCCLS, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard-Second Edition, M38-A2, 2nd Ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
- NEDRET et al. Outbreak of nosocomial fungemia caused by *Candida glabrata*. *Mycoses.* v.45, p.470–475, 2002.
- NELSON, P. E.; DIGNANI, M.C.; ANAISSIE, E.J. Taxonomy, biology, and clinical aspects of *Fusarium* species. *J. Clin. Microbiol.* v. 7, p.479–504, 1994.
- NUCCI, M.; ANAISSIE, E. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. *Clin. Infect. Dis.* v.35, p.909–920, 2002.
- NUCCI, M.; ANAISSIE, E. *Fusarium* Infections in Immunocompromised Patients. *Clin. Microbiol. Rev.* v. 20, p.695–704, 2007.
- ORDER et al. Arterial vascular occlusion and devitalization of burn wounds. *Ann. Surg.* v.161, p.502–8, 1965.
- PFALLER, M. A. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes. *Clin. Infect. Dis.* v.22, p.S89–S94, 1996.
- PRUITT et al. Burn wound infections: current status. *World J. Surg.* v.22, p.135–45, 1998.
- RODRIGUEZ et al. Successful treatment of disseminated fusariosis. *Bone Marrow Transplantation.* v. 31, p. 411-412, 2003.
- SCHOFIELD et al. Correlation of culture with histopathology in fungal burn wound colonization and infection. *Burns.* v.33, p.341–346, 2007.
- SCHWAB et al. Molecular typing and fluconazole susceptibility of urinary *Candida glabrata* isolates hospitalized patients. *Diag. Microbiol. Infect. Dis.* v.29, p.11–17, 1997.
- SIDRIM, J.J.C.; ROCHA, M.F.G. (Ed.) *Micologia Médica à Luz de Autores Contemporâneos.* 1 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A, 2004, 408p.
- STENDERUP, A.; PEDERSON, G.T. Yeasts of human origin. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* v.54, p.462–472, 1962.
- STRUCK, M.F.; REICHEL, B.; STEEN, M. Hot Topic- Mycoses in burn patients. *Burns.* v.34, p.137-143, 2009.
- WHEELER et al. *Fusarium* infection in burned patients. *Am. J. Clin. Pathol.* v.75, p.304-311, 1981.
- WICKERN, G. M. *Fusarium* allergic fungal sinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* v.92, p.624–625, 1993.
- WRIGHT et al. Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens. *J. Infect. Control.* v.27, p.44-50, 1999.

AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE FORMULAÇÕES COSMÉTICAS CONTENDO EXTRATO ETANÓLICO DOS FRUTOS DE *FRAGARIA VESCA* L. (MORANGO)

DÉBORA MARIOTTI¹, ANA PAULA ZANINI FRASSON²

1. Acadêmica do Curso de Farmácia, Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Regional Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ.
2. Professor Assistente, Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, UNIJUÍ, Ijuí, RS.

Autor responsável: D. Mariotti. E-mail: afrasson@unijui.edu.br

INTRODUÇÃO

Os testes de estabilidade são realizados com a finalidade de proporcionar informações valiosas sobre a maneira como o produto irá manter-se, por meses ou até anos (LEONARDI, 2004). Estes devem ser realizados para garantir que os produtos que chegam aos consumidores estejam em condições adequadas para uso (DRAELOS, 1991). Segundo monografia da International Federation of Societies of Cosmetic Chemists – IFSCC os testes de estabilidade são considerados procedimentos preditivos, baseados em dados obtidos de produtos armazenados em condições que visam acelerar alterações passíveis de ocorrer nas condições de mercado. Como em todo procedimento preditivo os resultados não são absolutos, mas têm probabilidade de sucesso (Anvisa, 2004).

Os parâmetros a serem avaliados na estabilidade podem ser definidos pelo formulador, porém é usual avaliar os parâmetros organolépticos (aspecto, cor, odor e sabor, quando aplicável), os parâmetros físico-químicos (pH, viscosidade, densidade, e em alguns casos, o monitoramento de componentes da formulação) e os parâmetros microbiológicos (contagem microbiana e teste do desafio do sistema conservante – *Challenge Test*) (Anvisa, 2004).

Atualmente, sabe-se que a pele é o órgão humano que mais revela o envelhecimento, sendo também o mais acessível ao estudo dos processos que levam ao envelhecimento. O envelhecimento se dá de forma gradual, sendo um fenômeno fisiológico que não poupa nenhum tecido. Através do envelhecimento o colágeno, componente fundamental do tecido conjuntivo, torna-se gradualmente

mais rígido e a elastina perde sua elasticidade natural (GUIRRO & GUIRRO, 2004).

Entre as teorias que tentam explicar as causas do envelhecimento, uma das mais aceitas e que melhor explica esse processo, é a teoria dos radicais livres (GUIRRO & GUIRRO, 2004; SOUSA et al., 2007), moléculas muito instáveis e altamente reativas, que possuem um elétron ímpar em sua órbita externa (GUIRRO & GUIRRO, 2004). Ao buscar o elétron faltante, os radicais livres atacam outros componentes químicos que cedem um elétron, ocorrendo assim o fenômeno de oxi-redução. Quando dois radicais livres se encontram, ambas as moléculas deixam de agir como radicais livres; mas quando um radical livre reage com uma molécula normal, imediatamente desencadeia uma reação em cadeia, formando um número sem fim de radicais livres, que só termina na presença de agentes antioxidantes (GUIRRO & GUIRRO, 2004).

Os agentes antioxidantes são substâncias que diminuem ou bloqueiam as reações de oxidação induzidas pelos radicais livres. Naturalmente, nosso organismo possui substâncias que têm por objetivo estabelecer um equilíbrio harmônico entre a presença das moléculas oxidantes, as antioxidantes e a pele. A pele, por possuir uma área extensa e função protetora do organismo ao ambiente, fica muito exposta ao ataque radicalar, sendo a defesa antioxidante constantemente requisitada. Desta forma, é uma preocupação constante da cosmetologia prevenir e atenuar o envelhecimento cutâneo por meio da busca e do estudo de substâncias antioxidantes eficazes, que são oferecidas em produtos cosméticos aos consumidores (SCOTTI et al., 2007).

Um antioxidante ideal deve possuir as seguintes características: ser estável e efetivo em uma faixa ampla de pH, ser solúvel em sua forma oxidada e possuir seus compostos de reação incolores e inodoros. Também deve ser essencialmente atóxico, estável e compatível com os componentes da formulação e da embalagem (WILKINSON & MOORE, 1990).

Os primeiros compostos antioxidantes utilizados foram produtos sintéticos, como por exemplo, o butil hidroxitolueno (BHT) e o galato de propila. Atualmente, com a busca cada vez maior por produtos naturais e com a crescente utilização de compostos antioxidantes em terapias preventivas de doenças nas quais os radicais livres estão implicados, os produtos naturais como vitaminas e flavonóides têm merecido atenção especial (CANTERLE, 2005). Hoje existem diversos antioxidantes empregados em produtos cosméticos, sendo que os mais frequentemente usados nas preparações aquosas são sulfito de sódio, bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio, ácido hipofosfórico e ácido ascórbico (vitamina C). Já em produtos oleosos, usa-se muito o alfa-tocoferol (vitamina E), BHT, butilhidroxianisol (BHA) e palmitato de ascorbila (LEONARDI, 2004).

A vitamina E tem sua origem das plantas, sendo derivada dos tocoferóis e tocotrienóis, dos quais a forma alfa tem maior potência biológica. Atualmente a vitamina E é considerada essencial para a estabilização das membranas biológicas, especialmente aquelas contendo grandes quantidades de ácidos graxos poliinsaturados. Agindo assim, como um antioxidante que pode inibir a formação de peróxidos lipídicos (GUIRRO & GUIRRO, 2004; SOUSA et al., 2007), demonstra ser um importante antioxidante por atuar como potente seqüestrador de diversos radicais livres. Além disso, por ser o antioxidante lipofílico de origem endógena mais encontrado em tecidos, é uma escolha adequada para ser aplicado topicamente para aumentar a proteção antioxidante da pele (MARQUELE-OLIVEIRA et al., 2008; SOUSA et al., 2007).

Os compostos fenólicos e seu subgrupo, os flavonóides, também são largamente encontrados em plantas e seus derivados (MARQUELE-OLIVEIRA et al., 2008; SOUSA et al., 2007). Assim, nos últimos tempos, tem-se observado o aumento da demanda pelo consumo de produtos vegetais. Este elevado interesse está também relacionado à tendência no uso de produtos de origem natural, bem como a atenção dada à dieta contendo essa classe de substâncias naturais que protegem contra danos da pele (FONSECA & FONSECA, 2008; MARQUELE-OLIVEIRA et al., 2008; MOLYNEUX, 2004).

O consumo de frutas tropicais vem aumentando ano após ano, em todo o Brasil, devido ao valor nutritivo e aos efeitos terapêuticos destas (KUSKOSKI, 2006). Recentemente, a associação das frutas às propriedades

nutracêuticas, tais como elevados teores de substâncias antioxidantes e anti-cancerígenas aumentou a curiosidade do consumidor, em busca da suplementação alimentar a partir da diversificação da dieta com base em frutas (PAGOT, 2003).

No Brasil, o morango é a espécie das pequenas frutas com maior área cultivada e maior tradição no cultivo, especialmente nas regiões Sudeste e Sul, sendo assim, a espécie mais conhecida no país por parte de consumidores e produtores. Este apresenta boa adaptabilidade, razão pela qual encontra-se difundida em regiões de clima temperado a subtropical (PAGOT, 2003). A espécie de morango *Fragaria vesca* L. é de origem européia. É uma planta rasteira, da família das rosáceas, que possui folhas ovaladas e flores de pétalas brancas. Seu caule é rastejante, gerando folhas e raízes que dão origem a novas touceiras. Os verdadeiros frutos do morango são os aquênios, aqueles pontinhos pretos vulgarmente chamados de sementes, aderidos à epiderme vermelha que recobre a polpa do morango. O fruto comestível, suculento e carnoso, é na realidade o receptáculo hipertrofiado da flor (SANTOS, 1993).

Assim, ao considerar a importância dos estudos de estabilidade e da descoberta de novos antioxidantes naturais, o presente estudo tem como objetivos avaliar a estabilidade física e microbiológica do creme e do gel contendo o extrato etanólico de *Fragaria vesca* L.; além de verificar a atividade antioxidante do extrato etanólico, comparando esta atividade com a atividade antioxidante dos padrões vitamina E, BHT e rutina; avaliando também a manutenção da atividade antioxidante do extrato quando incorporado nas formas farmacêuticas creme e gel.

MATERIAL E MÉTODOS

A preparação das amostras e todos os testes foram realizados nos Laboratórios do Complexo de Biociências, no Campus Ijuí/RS da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ). O fruto *Fragaria vesca* L. (Rosaceae) foi cultivado no município de Ajuricaba/RS. O material vegetal foi identificado por Jacoboski e Cidade e uma amostra está depositada no herbário Rogério Bueno localizado no Campus Ijuí da UNIJUÍ, com exsicata número 5998.

Preparação do extrato etanólico de *Fragaria vesca* L.

O extrato etanólico foi preparado por expressão, sob proteção da luz, utilizando a polpa da fruta fresca e etanol 95° (Alpha Química), na proporção droga/solvente 2:10.

Preparação do creme

O creme base utilizado neste estudo foi composto por Lanette N 10%, Miristato de Isopropila 6%, Propilenoglicol 5%, Metilparabeno 0,1%, Propilparabeno 0,05% e Água destilada qsp 450g.

Preparação do gel

O gel base utilizado neste estudo foi composto por Carbopol 940 1%, Imidazolidiniluréia 0,45%, Metilparabeno 0,1%, Propilparabeno 0,05%, Trietanolamina q.s. e Água Destilada qsp. 450g.

Preparação das amostras

Ao creme e ao gel adicionou-se o extrato etanólico de *Fragaria vesca* L. na concentração de 5%.

Avaliação da Estabilidade

Os estudos de estabilidade real e acelerada do creme e do gel com o extrato etanólico de *Fragaria vesca* L. a 5% foram desenvolvidos com base no Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (Anvisa, 2004). Os estudos foram realizados durante um período de oito meses, sendo que no primeiro mês as avaliações foram semanais, no segundo quinquenais, no terceiro mensal e, posteriormente, ocorreram duas verificações bimensais.

Avaliação da estabilidade física

Foi monitorada através da análise visual da cor e do aspecto, das medidas da variação da viscosidade e do pH das amostras de creme e de gel.

Verificação das características organolépticas

Para análise das características organolépticas das amostras de creme e gel, seguiu-se a escala descrita na Tabela 1.

Verificação da viscosidade

A medida da viscosidade foi realizada com o auxílio de viscosímetro de Brookfield, modelo LVT, utilizando Spindle nº 4. As velocidades variaram de 0,3 a 30 rpm, de acordo com a amostra em análise (Anvisa, 2004).

Verificação do pH

Para verificação do pH utilizou-se o método potenciométrico, empregando pHmetro digital (Digimed, modelo DM 20). Para tanto as amostras foram diluídas na proporção 1:10 (ANVISA, 2004).

Avaliação da estabilidade microbiológica

A estabilidade microbiológica foi avaliada em dois momentos distintos, no início e no final do experimento. Seguiu-se a técnica "Contagem de microrganismos viáveis em produtos que não necessitam cumprir com o teste de esterilidade", pelo método de contagem em placas, preconizado pela Farmacopéia Brasileira IV (1988). Para o controle positivo empregou-se a bactéria *Staphylococcus aureus* ATCC 6538p e o fungo *Candida albicans* ATCC 10231.

Avaliação da atividade antioxidante

As análises da atividade antioxidante do creme e do gel com extrato etanólico de *Fragaria vesca* L. a 5% foram realizadas ao abrigo da luz através do método fotocolorimétrico *in vitro* do radical estável DPPH (2,2-difenil-1-picrilidrazila). As análises foram realizadas logo após a manipulação (Análise 1), após dois meses (Análise 2) e após oito meses (Análise 3) de experimento.

Preparação dos padrões e das amostras

Os padrões utilizados foram vitamina E (Tec Pharma), BHT (Henrifarma) e rutina (Galena). As amostras e padrões foram diluídas partindo de uma solução de 20 mg/ml até obter as concentrações de 1; 0,5; 0,25; 0,125; 0,05 mg/ml, utilizando etanol 95°GL como solvente.

Tabela 1. Escala empregada para avaliação das características organolépticas

ESCALA	ASPECTO
1	Nenhuma alteração visível – sem alteração de cor ou aspecto
2	Leve perda de coloração
3	Perda total de coloração
4	Evidência de falta de homogeneidade e alteração no aspecto

Verificação da atividade antioxidante

Adicionou-se 1 mL de solução metanólica de DPPH (Sigma Aldrich) 0,3 mM à 2,5 mL de cada diluição das amostras e padrões, a temperatura ambiente e sob proteção da luz. Após 30 minutos mediu-se a absorbância em 517 nm (Espectrofotômetro Fempto – 700 plus). Como branco utilizou-se cada diluição da amostra e como controle a solução de DPPH 0,3 mM.

Com os valores de absorbância calculou-se a porcentagem de atividade antioxidante (%AA) que corresponde à quantidade de DDPH consumida pelo antioxidante (SOUZA et al., 2007) através do programa Microsoft Office Excel 2007. A atividade antioxidante percentual (AA%) foi calculada usando a seguinte equação $AA\% = 100 - \left\{ \frac{(ABS_a - ABS_b) \times 100}{ABS_c} \right\}$ onde ABS_a corresponde à absorbância da amostra, ABS_b do branco e ABS_c do controle (MENSOR et al., 2001).

Cálculo da concentração eficiente (CE_{50})

O cálculo para obter os valores da concentração eficiente (CE_{50}) foi realizado no programa Microsoft Office Excel 2007, utilizando a equação da reta dos padrões e amostras que aparecem descritos na Figura 3, a qual apresenta a atividade antioxidante (AA%).

RESULTADOS

Avaliação da Estabilidade

Características organolépticas

Inicialmente as amostras de creme e de gel apresentaram coloração rosada, aspecto homogêneo e com brilho.

O resultado das verificações das características organolépticas do creme e do gel com o extrato etanólico de *Fragaria vesca* L. a 5% estão descritos na Tabela 2.

Viscosidade

A partir dos valores de viscosidade obtidos para o creme e para o gel foram construídas curvas de viscosidade (cP) em função das verificações realizadas, apresentadas na Figura 1.

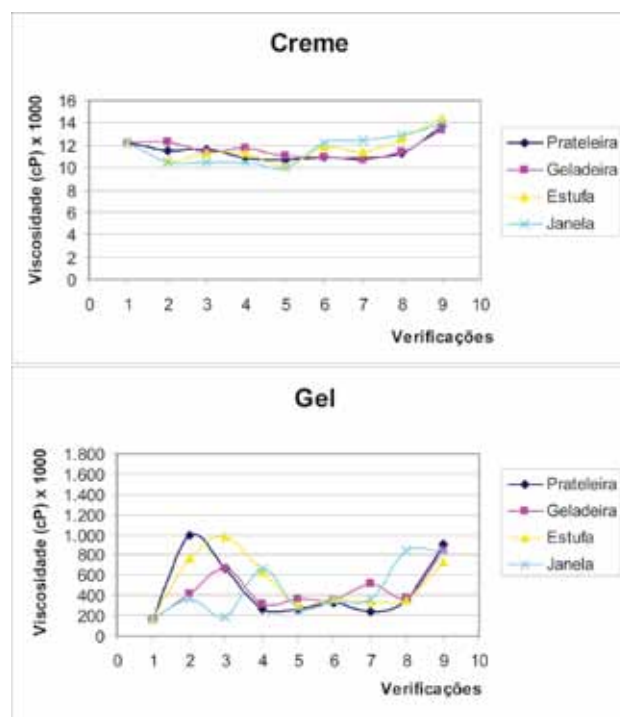


Figura 1. Viscosidade do creme e do gel com extrato etanólico de *Fragaria vesca* L. a 5%

Tabela 2. Verificação das características organolépticas das amostras de creme e gel com extrato de *Fragaria vesca* L. a 5%

Armazenamento	Verificação								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
CREME									
Prateleira	1	1	1	1	2	3	3	3	3
Geladeira	1	1	1	1	1	1	2	3	3
Estufa	1	2	3	3	3	3	3	3	3
Janela	1	1	2	2	3	3	3	3	3
GEL									
Prateleira	1	1	1	1	1	1	2	2	2
Geladeira	1	1	1	1	1	1	1	2	2
Estufa	1	1	1	2	2	3	3	3	3
Janela	1	2	2	2	3	3	3	3	3

Análise do pH

Os resultados do pH obtidos para as amostras de creme e gel com extrato etanólico de *Fragaria vesca* L. a 5%, em função das verificações, estão representados na Figura 2.

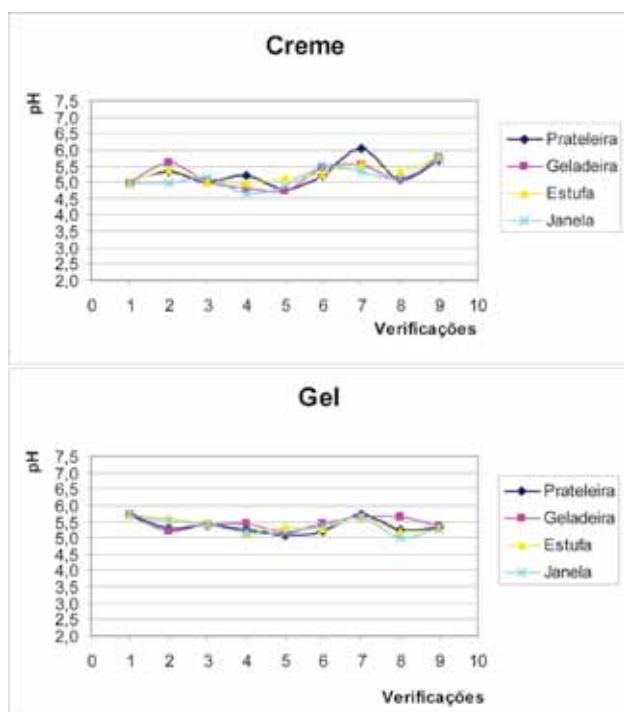


Figura 2. Variação do pH do creme e do gel com extrato etanólico de *Fragaria vesca* L. a 5%

Avaliação da estabilidade microbiológica

Nas análises microbiológicas realizadas para contagem de bactérias e fungos obteve-se um valor menor que 10 UFC/g para as amostras de creme e de gel, ficando dentro dos parâmetros preconizados pela Resolução 481/99 a qual estabelece o limite máximo de 5×10^3 UFC/g.

Avaliação atividade antioxidante

A atividade antioxidante (AA%) do creme e do gel contendo o extrato etanólico de *Fragaria vesca* L. a 5%, está representada na Figura 3, sendo expressa em função da concentração utilizada (mg/ml).

Concentração eficiente (CE_{50})

Os valores obtidos da quantidade de extrato de *Fragaria vesca* L. necessária para decrescer a concentra-

ção inicial de DPPH em 50% (CE_{50}), são apresentados na Tabela 3.

Tabela. Valores de CE_{50} para os padrões e amostras

Substância	CE_{50}/DP
CREME	
Rutina	27,34 \pm 1,74
Vitamina E	24,64 \pm 1,01
BHT	46,91 \pm 9,37
Extrato de Morango	33,57 \pm 1,50
Creme com BHT	31,58 \pm 1,64
Creme com Vit.E	44,19 \pm 4,55
Análise 1	35,46 \pm 1,86
Análise 2	35,97 \pm 2,05
Análise 3	37,42 \pm 2,38
GEL	
Rutina	27,34 \pm 1,74
Vitamina E	24,64 \pm 1,01
BHT	46,91 \pm 9,37
Extrato de Morango	33,57 \pm 1,50
Gel com BHT	48,70 \pm 30,90
Gel com Vit.E	47,26 \pm 11,78
Análise 1	47,26 \pm 9,31
Análise 2	30,77 \pm 1,91
Análise 3	26,66 \pm 1,59

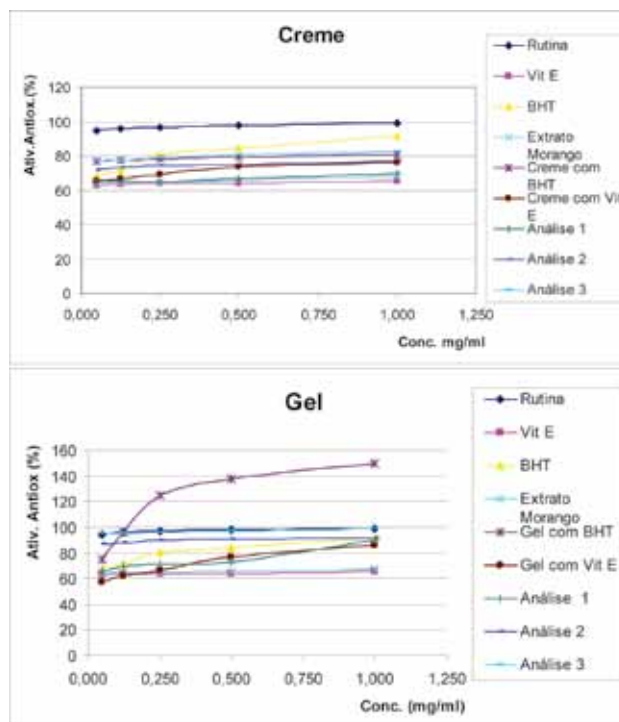


Figura 3. Atividade antioxidante (%) do creme e do gel com extrato etanólico de *Fragaria vesca* L. a 5%

O perfil de estabilidade de um produto serve para avaliar o seu desempenho, segurança e eficácia, além de sua aceitação pelo consumidor. Fornece indicações sobre o comportamento do produto, em determinado intervalo de tempo, frente as condições ambientais a que possa ser submetido, desde a fabricação até o término da validade. Os ensaios organolépticos fornecem parâmetros que permitem avaliar, de imediato, o estado em que se encontra a amostra em estudo por meio de análises comparativas, com o objetivo de verificar alterações como separação de fases, precipitação e turvação permitindo o reconhecimento primário do produto (Anvisa, 2004).

No estudo realizado, em relação às características organolépticas, pode-se observar que todas as amostras sofreram alteração de cor, porém, nenhuma delas sofreu alteração de homogeneidade e aspecto. Entre as amostras analisadas de creme e de gel as armazenadas na geladeira mantiveram suas colorações por um tempo mais prolongado. As amostras da estufa, as quais foram submetidas a uma temperatura mais elevada e constante, perderam sua coloração rapidamente. Já a amostra de gel armazenada na janela, e conseqüentemente exposta a variações de temperatura e incidência de radiação solar, sofreu a descoloração antes mesmo da amostra da estufa.

A viscosidade é uma variável que caracteriza reologicamente um sistema. A avaliação desse parâmetro ajuda a determinar se um produto apresenta a consistência ou fluidez apropriada e pode indicar se a estabilidade é adequada, ou seja, fornece indicação do comportamento do produto ao longo do tempo (Anvisa, 2004). Em relação à análise da viscosidade pode-se descrever que as amostras de creme e de gel sofreram influência direta da variação de temperatura, o que era esperado já que sabe-se que temperaturas elevadas aceleram reações físicas e químicas, ocasionando alterações na atividade de componentes, viscosidade, aspecto, cor e odor do produto (Anvisa, 2004). Observou-se também que as amostras do creme apresentaram menor variação de viscosidade do que as do gel durante as análises. Porém, todas apresentaram comportamento não-Newtoniano com fluxo dilatante.

A avaliação físico-química é importante para pesquisar alterações na estrutura da formulação que nem sempre são perceptíveis visualmente. Estas análises podem indicar problemas de estabilidade entre os componentes ou decorrentes do processo de fabricação (Anvisa, 2004). Na análise do pH pode-se observar que as amostras do creme mantiveram-se na faixa de 4,5-6,0 e do gel entre 5,0-6,0, mantendo-se assim dentro de uma faixa adequada para produtos cosméticos e dermatológicos.

Os produtos cosméticos mais suscetíveis à contaminação microbiológica são os que apresentam água em sua formulação como emulsões, géis, suspensões ou soluções. A utilização de sistemas conservantes adequados e validados, assim como o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação são necessários para a conservação adequada das formulações (Anvisa, 2004). Apesar do creme e do gel serem cosméticos suscetíveis à contaminação microbiana e possuírem um extrato vegetal observou-se que ambos apresentaram valores inferiores a 10 UFC/g tanto para bactérias como para fungos, ficando dentro dos parâmetros estabelecidos pela Legislação.

Atualmente, é possível observar que estão sendo realizados diversos estudos com produtos vegetais, com o objetivo de analisar a atividade antioxidante destes. É freqüente a avaliação de vegetais que possuem compostos fenólicos, como os flavonóides em sua composição (CANTERLE, 2005; JARDINI & FILHO, 2007; KUSKOSKI, 2005; KUSKOSKI, 2006; SOUSA et al., 2007).

Para a determinação da atividade antioxidante utilizou-se o método do Radical Livre Estável – DPPH, o qual baseia-se na redução do radical DPPH, em solução alcoólica na presença de antioxidantes doadores de oxigênio. O mecanismo da reação entre o DPPH e o antioxidante dependerá da conformação estrutural do antioxidante. Assim, este captura hidrogênios mudando gradualmente a coloração de violeta para amarelo, passando para sua forma estável DPPH-H, o que pode ser quantificado espectrofotometricamente devido ao pico de absorção entre 515 e 520 nm (MENSOR et al., 2001; MOLINEUX, 2004; SOUSA et al., 2007).

A atividade antioxidante deve ser avaliada a temperatura ambiente e ao abrigo da luz, para evitar o risco de degradação das moléculas analisadas. Os resultados da atividade antioxidante nos mostraram que os padrões rutina e BHT possuem atividade antioxidante mais pronunciada do que o extrato etanólico de *Fragaria vesca* L., conforme já era esperado. Entretanto, a atividade antioxidante do extrato foi equivalente à atividade antioxidante da vitamina E, que é um antioxidante natural de amplo uso na cosmética.

Quando os padrões (BHT e vitamina E) e o extrato foram incorporados ao creme e ao gel observou-se uma elevação da atividade antioxidante, isto possivelmente ocorreu devido à ação de algum componente, que pode ser chamado também de interferente, que atuou potencializando a atividade antioxidante dos padrões e do extrato em análise.

A concentração eficiente (CE_{50}), também conhecida como concentração inibitória (CI_{50}), é a quantidade de antioxidante necessária para decrescer a concentração inicial de DPPH em 50%. Assim, quanto maior o consumo de DPPH por uma amostra, menor será a sua CE_{50} e

maior a sua atividade antioxidante (SOUSA et al., 2007). Os resultados obtidos neste estudo para a CE_{50} serviram para confirmar a atividade antioxidante dos padrões e das amostras em análise.

Já em relação às formulações analisadas pode-se observar que tanto o creme quanto o gel demonstraram atividade antioxidante (AA%). Em relação ao gel também pode-se destacar a dificuldade para realizar as suas leituras espectrofotométricas, pois o carbopol, um dos componentes da formulação do gel, atuou interferindo na estabilização do espectro, o que pode ter prejudicado a confiabilidade destes resultados.

CONCLUSÃO

As amostras de creme e de gel com extrato etanólico de *Fragaria vesca* L. a 5% mostraram boa estabilidade, ou seja, os seus parâmetros físicos e microbiológicos mantiveram-se dentro dos padrões especificados, não sofrendo alterações significativas. Porém, recomenda-se armazenar os produtos cosméticos em ambiente fresco ou refrigerado, para assim, mantê-los estáveis por maior período de tempo. Em relação à atividade antioxidante do extrato etanólico de *Fragaria vesca* L. pode-se observar que este apresentou atividade antioxidante comparável a da vitamina E, que hoje é muito utilizada na Cosmética. Considerando que o fruto *Fragaria vesca* L. apresentou apreciável atividade antioxidante *in vitro*, ressalta-se a importância de estimular a continuidade dos estudos, de maneira a complementar e ampliar os resultados obtidos, buscando assim avaliar a sua atividade antioxidante *in vivo*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANVISA. *Guia de estabilidade de produtos cosméticos*. Volume 1. Maio 2004. 52 p. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/series/cosmeticos.pdf>> Acesso em: 25 abr 2008.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC nº 481 de 23 de Setembro de 1999*. Estabelece parâmetros para o controle microbiológico de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes conforme o anexo desta resolução. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=259>> Acesso em: 13 nov. 2008.
- CANTERLE, L. P. *Erva-mate e atividade antioxidante*. 2005. 100 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia dos Alimentos) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2005. 100 p. Disponível em: <http://cascavel.cpd.ufsm.br/tede/tde_arquivos/22/TDE-2006-07-27T063020Z-87/Publico/Liana%20Pedrolo.pdf>. Acesso em: 30 out 2008.
- DRAELOS, Z. D. *Cosmecêuticos*. Rio de Janeiro: Elsevier, 1991. 246 p.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. IV ed., São Paulo: Atheneu, 1988. Pte 1, p.V.5.1.6.
- GUIRRO, E. C. O.; GUIRRO, R. R. J. *Fisioterapia dermatofuncional*. 3.ed. rev. e ampliada. Barueri: Manole, 2004. 560 p.
- JARDINI, F. A.; MANCINI FILHO, J. Avaliação da atividade antioxidante em diferentes extratos da polpa e sementes da romã (*Punica granatum*, L.). *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v. 43, n. 1, 2007. 13 p. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322007000100017&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 16 jul 2008.
- KUSKOSKI, E. M. et al. Aplicación de diversos métodos químicos para determinar actividad antioxidante en pulpa de frutos. *Cienc. Tecnol. Aliment.*, Campinas, v. 25, n. 4, 2005. 14 p. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-20612005000400016&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 01 jul. 2008.
- KUSKOSKI, E. M. et al. Frutos tropicais silvestres e polpas de frutas congeladas: atividade antioxidante, polifenóis e antocianinas. *Ciência Rural*. Santa Maria, v.36, n.4, p.1283-1287, jul/ago, 2006. 5 p. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v36n4/a37v36n4.pdf>>. Acesso em: 27 abr 2008.
- LEONARDI, G. R. *Cosmetologia aplicada*. São Paulo: Medfarma, 2004. 234 p.
- MARQUELE-OLIVEIRA, F.; FONSECA, Y. M.; FONSECA, M. J. V. Desenvolvimento de Formulações Tópicas Antioxidantes. *Cosmetics & Toiletries (Brasil)*, vol.20. n.4, p.64-68, 2008.
- MENSOR, L.L. et al. Screening of Brazilian plant extracts for antioxidant activity by the use of DPPH free radical method. *Phytotherapy Research*, v.15, p.120-130, 2001.
- MOLYNEUX, P. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarin J. Sci. Technol.* v. 26 n. 2, p.211-219, 2004.
- PAGOT, E. et al. 1º Seminário Brasileiro Sobre Pequenas Frutas. Anais Embrapa. Bento Gonçalves, 2003. 61 p. Disponível em: <<http://www.cnpqv.embrapa.br/publica/anais/peqfrutas.pdf>>. Acesso em: 25 abr 2008.
- SANTOS, A. M. *A cultura do morango*. EMBRAPA-CPACT. Brasília, 1993. 35 p.
- SCOTTI, L. et.al. Modelagem molecular aplicada ao desenvolvimento de moléculas com atividade antioxidante visando ao uso cosmético. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. vol. 43, n. 2, abr/jun, 2007. 14 p. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v43n2/01.pdf>> Acesso em: 27 abr 2008.
- SOUSA, C. M. M. et al. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. *Quím. Nova*. São Paulo, v. 30, n. 2, 2007. 13 p. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000200021&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 27 abr 2008.
- WILKINSON, J.B.; MOORE, R.J. *Cosmetologia de Hary*. Madrid: Dias de Santos, 1990. 1.039 p.

FATORES QUE INFLUENCIAM OS USUÁRIOS NA AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS EM FARMÁCIA NO MUNICÍPIO DE PELOTAS-RS

HELENA DE MORAES FIRPO

Farmacêutica-Bioquímica, Pós-graduanda do MBA Executivo em Saúde, Fundação Getúlio Vargas, FGV, Porto Alegre, RS.

E-mail: helenafirpo@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

No Brasil, as primeiras referências à farmácia datam do século XVI, com os boticários, profissionais empíricos que, em estabelecimentos denominados boticas, eram os responsáveis pela manipulação e fornecimento de medicamentos no país até que a profissão farmacêutica fosse instituída e aceita pela sociedade. De acordo com Cervi (2002), a mudança da Família Real e da Corte Portuguesa para o Brasil em 1808, foi um marco para a história da farmácia. Um dos primeiros atos de D. João VI, tendo em vista as péssimas condições sanitárias e de higiene do país naquela época, foi agilizar o ensino da medicina e farmácia.

Foi assim, com a profissionalização na área de medicamentos e saúde, que gradualmente as boticas foram substituídas pelas “Pharmacias” cuja produção, essencialmente artesanal, era baseada nos formulários internacionais e na flora medicinal brasileira. Até o surgimento e desenvolvimento da indústria farmacêutica no país, esses estabelecimentos, através de suas preparações magistrais, foram os únicos capazes de fornecer os medicamentos prescritos pela classe médica. Conforme Junior (2002), por volta de 1950, com a industrialização na área farmacêutica, o farmacêutico a ela se associou, omitindo sua verdadeira essência e permitindo que os “oficiais de farmácia” assumissem o seu papel, na farmácia, de modo que a manipulação magistral perdeu grande parte de seu espaço.

Na década de 80, iniciou-se um movimento para que houvesse um resgate da farmácia de manipulação e consequentemente do farmacêutico (THOMAZ, 2001). Essa retomada foi impulsionada por diversos fatores, en-

tre os quais: a profissionalização, implantação de novas tecnologias, e o surgimento de distribuidoras que passaram a oferecer matérias-primas em quantidades acessíveis para as farmácias e atendendo padrões de qualidade e segurança.

Atualmente, mesmo frente à diversidade de medicamentos ofertados pela indústria farmacêutica, medicamento de referência, genérico e similar, observa-se a consolidação de uma cultura magistral tanto entre os consumidores quanto entre os profissionais prescritores. A existência dessa cultura pode ser evidenciada pelo surpreendente desempenho do setor magistral que, de acordo com dados disponibilizados pela Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (Anfarmag), em 2002, já era responsável por 8% do faturamento do setor farmacêutico brasileiro, ou seja, R\$ 1,35 bilhão ao ano.

No entanto, surge a seguinte questão: quais seriam os fatores que influenciam os consumidores na aquisição de medicamentos manipulados? O estudo do perfil desses consumidores e a investigação dos fatores influentes em sua decisão constituem elementos fundamentais para que as empresas atuantes no setor magistral possam desenvolver estratégias e ações de marketing direcionadas às reais necessidades de seus clientes e possam aumentar ainda mais sua participação nesse mercado tão disputado.

Nesse sentido, o presente estudo teve como tema central o comportamento do consumidor na aquisição de medicamentos manipulados e procurou identificar os fatores determinantes na escolha do consumidor pela manipulação dos medicamentos dos quais necessita, bem como analisar o perfil desses consumidores e a influência dos profissionais prescritores na escolha por esse tipo de medicamento.

Tipo de pesquisa

Foi realizado estudo quantitativo, com aplicação de questionário estruturado por perguntas abertas e fechadas, além de questões encadeadas. Em decorrência dos objetivos estabelecidos para esse estudo, buscou-se a resposta para as seguintes questões:

- Quem compra, ou seja, qual o sexo, a idade e o perfil dos consumidores?
- O quê esse consumidor compra? Ele manipula todos os medicamentos dos quais necessita ou apenas alguns?
- Quando? Com que frequência ocorre esse consumo?
- Por quê? Quais as influências na decisão de compra?

Amostragem

Optou-se pela técnica amostral não probabilística, sendo a amostra determinada por acessibilidade e compreendendo o total de 100 entrevistados. A aplicação dos questionários, após definição da amostra e aplicação de pré-teste, ocorreu no período de 13 a 23 de março de 2007, nas dependências de uma farmácia localizada no município de Pelotas/RS, sendo direcionada aos clientes através de entrevistas pessoais e telefônicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O perfil dos clientes da amostra analisada pode ser assim caracterizado: são, em sua maioria, pessoas do sexo feminino (69%), com idade superior a 61 anos (33%); aposentados (28%); do lar (18%) e professores (10%), sendo que em relação à escolaridade, a maioria situa-se entre o 1º e 2º grau incompleto; não evidenciam o costume de realizar pesquisa de preço antes de efetivarem a compra de medicamentos e adquirem medicamentos manipulados mensalmente.

Entre os entrevistados, observou-se a presença de dois grupos que para análise dos dados foram assim classificados: Grupo A, corresponde a 65% dos entrevistados, costumam manipular todos os medicamentos dos quais necessitam e grupo B, corresponde aos 35% restantes que, embora usuários dos serviços da farmácia magistral, não costumam manipular todos os medicamentos dos quais necessitam.

Tabela 1. O senhor (a) costuma manipular todos os medicamentos dos quais necessita?

RESPOSTA	FREQÜÊNCIA	
	Nº	%
Sim	65	65,0
Não	35	35,0
Total	100	100,0

Fonte: pesquisa de campo

Para identificar os fatores determinantes na escolha do consumidor, questionou-se aos clientes do grupo B, qual o critério adotado para manipular apenas alguns medicamentos dos quais necessitam. Evidenciaram-se as seguintes respostas:

Tabela 2. Qual o critério adotado para que o senhor (a) manipule alguns medicamentos dos quais necessita e outros não?

RESPOSTA	FREQÜÊNCIA	
	Nº	%
A. Orientação médica	15	42,8
B. Dúvidas sobre o efeito / eficácia do medicamento	9	25,7
C. Falta de matéria prima para manipulação	8	22,8
D. Só manipula fórmulas para emagrecimento	1	2,9
E. Os industrializados são muito caros	1	2,9
F. Ganha alguns da Secretaria da Saúde	1	2,9
Total	35*	100,0

* Somente os que responderam negativamente na questão anterior
Fonte: pesquisa de campo

A orientação médica é o critério adotado por 42,8% dos entrevistados, seguido pela dúvida em relação ao efeito ou eficácia do medicamento. Esses dados permitem constatar que mesmo com o desenvolvimento da cultura magistral e o crescimento apresentado pelo setor nos últimos anos, ainda existem barreiras a serem superadas. Por outro lado, 22,8% dos entrevistados alegam que não manipulam todos seus medicamentos pela indisponibilidade da matéria-prima para manipulação, demonstrando uma oportunidade a ser explorada pelo setor magistral.

No sentido de identificar os fatores decisivos na escolha do consumidor, os entrevistados responderam a seguinte questão: Qual o fator de maior importância para que o senhor (a) decida comprar medicamento manipulado ao invés do industrializado?

Tabela 3. Qual o fator de maior importância para que o senhor (a) decida comprar medicamento manipulado ao invés de industrializado?

OPÇÕES	FREQUÊNCIA			
	Grupo A – Costumam manipular todos os medicamentos		Grupo B – Não costumam manipular todos os medicamentos	
	Nº	%	Nº	%
Possibilidade de manipular diversas substâncias em única cápsula	5	7,7	2	5,7
Confiança na qualidade do medicamento	21	32,3	10	28,6
Menor preço	40	61,5	13	37,1
Orientação médica	3	4,6	9	25,7
Outra	1	1,5	1	2,9
Total	70*	107,6*	35	100,0
Outra. Qual?				
• Reações adversas menores	1	1,5	0	0,0
• Qualidade do medicamento	0	0,0	1	2,9

* Alguns assinalaram mais de uma alternativa
 Fonte: pesquisa de campo

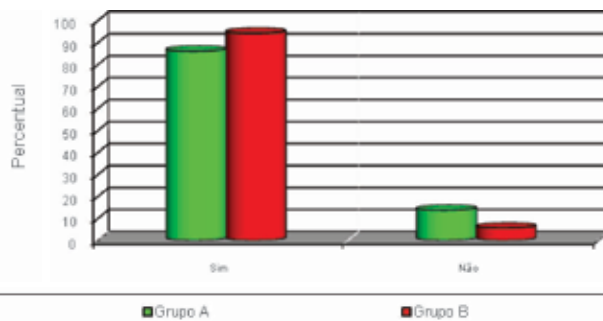
Entre os clientes do grupo A, observa-se que para 61,5%, o fator mais importante em sua decisão é o menor preço, seguido da confiança na qualidade do medicamento que representa 32,3% das respostas. Da mesma maneira, no Grupo B, observa-se que esses fatores também são os mais significativos, representando, respectivamente, 37,1% e 28,6%. No entanto um fator importante deve ser ressaltado: enquanto apenas 4,6% dos entrevistados do grupo A consideram a orientação médica como fator decisivo, entre o grupo B esse número passa para 25,7%, confirmando a existência de uma restrição a alguns medicamentos manipulados conforme foi levantado na análise da questão dois. Essa restrição pode não estar diretamente relacionada aos consumidores, mas quem sabe aos profissionais prescritores que orientam seus pacientes.

Através dos dados coletados nas questões anteriores, já foi possível constatar que a orientação médica constitui elemento importante na escolha do usuário, principalmente entre aqueles que não costumam manipular todos os medicamentos dos quais necessitam. Com a intenção de melhor compreender essa influência dos prescritores sobre a escolha do consumidor pela manipulação dos medicamentos, passa-se para a análise das respostas obtidas através dos seguintes questionamentos: O senhor (a) está consumindo medicamentos manipulados porque foram prescritos pelo seu médico? Qual a opinião do seu médico em relação ao consumo de medicamentos manipulados?

Entre os entrevistados do grupo A, 86,2% consomem medicamentos manipulados por prescrição médica. Já no grupo B, o consumo de medicamentos manipulados por prescrição médica é maior, representando 94,3%.

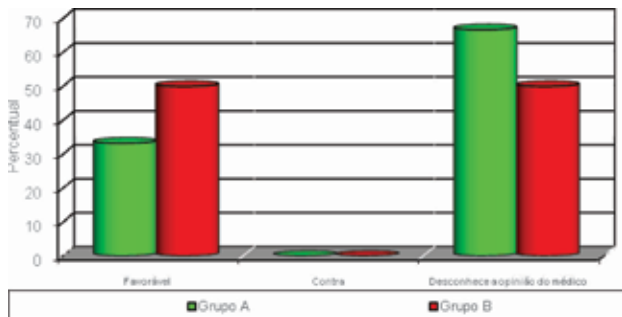
Esses dados confirmam a influência do prescritor, principalmente entre aqueles que demonstram algum tipo de resistência ao medicamento manipulado e que conforme, já colocado, a orientação médica é relevante na decisão do referido grupo.

Aqueles clientes que responderam estar consumindo medicamentos manipulados sem orientação médica, representam 11% da amostra total e quando questionados sobre a opinião de seus médicos em relação a essa classe de medicamentos, revelaram as seguintes respostas: os que desconhecem a opinião de seus médicos representam 66,7% entre o grupo A e 50% entre o grupo B. Os que relatam opinião favorável de seus médicos somam 33,3%, no grupo A e 50% no B. Aqui é importante ressaltar que o Grupo B, nessa questão, representa apenas 2% de toda amostra analisada.



Fonte: pesquisa de campo

Figura 1. O senhor (a) está adquirindo medicamentos manipulados porque foram prescritos pelo seu médico?



Fonte: pesquisa de campo

Figura 2. Qual a opinião do seu médico em relação ao consumo de medicamentos manipulados?

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Frente aos resultados apresentados nessa pesquisa, foi possível constatar que embora grande parte da amostra em estudo tenha demonstrado ótima aceitação aos medicamentos manipulados, uma parcela dos clientes, representando 35% dos analisados, apresentou algum tipo de restrição a esses medicamentos, relatando que não manipulam todos os medicamentos dos quais necessitam. Essa restrição pode estar relacionada com a orientação que esses clientes recebem dos profissionais prescritores, já que 42,8% desses clientes relataram que o critério adotado para manipular apenas alguns dos medicamentos que necessitam, é a orientação médica.

Dessa forma, pode-se concluir que as ações de marketing, já praticadas pela indústria farmacêutica, junto aos profissionais prescritores, podem representar uma importante ferramenta para que o setor magistral consiga aumentar sua participação no mercado de medicamentos. Ações de marketing ou até mesmo de qualificação e credibilização do setor tornam-se necessárias ao passo que, 25,7% da amostra relataram ter dúvida sobre o efeito ou eficácia de alguns medicamentos manipulados.

Os dados levantados permitem ainda concluir que outra possibilidade de crescimento para o setor magistral seria aumentar a oferta de produtos manipulados, pois 22,8% desses clientes alegam que não manipulam todos os medicamentos dos quais necessitam por indisponibilidade no setor magistral.

Ainda analisando os fatores influentes na escolha do consumidor pelo medicamento manipulado, conclui-se que existe um conceito pré-estabelecido de que esses medicamentos são mais baratos que os industrializados. Essa conclusão baseia-se no fato de que embora a maioria dos clientes considere o baixo preço como fator decisivo pela escolha dos medicamentos manipulados, esses clientes não costumam realizar pesquisa de preço antes da aquisição de seus medicamentos.

Em relação à análise da influência dos profissionais prescritores na escolha do consumidor pela manipulação dos medicamentos, conclui-se que a orientação médica constitui elemento importante na escolha do consumidor, principalmente entre aqueles que não costumam manipular todos os medicamentos dos quais necessitam.

Esse estudo foi realizado analisando apenas a realidade relatada pelos pacientes de uma Farmácia localizada no município de Pelotas/RS e, portanto, não deve ter seus resultados extrapolados ou generalizados para todo o setor magistral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARROS, J. A. C. Estratégia mercadológica da indústria farmacêutica e o consumo de medicamentos. *Rev. Saúde Pública*, vol. 17, n. 5. Outubro, 1983.
- BRANDÃO, A. Farmácia magistral. Tanta credibilidade, tanto crescimento. Qual o segredo. *Farmácia Brasileira*, Jun/Jul., p. 5-9. 2002.
- CERVI, R. *Centralização de compras como estratégia logística: O Caso das Farmácias Magistrais*. 2002. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção) – Escola de Engenharia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
- JUNIOR, D. A. *Farmácia de Manipulação – Noções Básicas/ Curso Revisado e Atualizado*. São Paulo: Tecnopress, 2002.
- PEREIRA, Rodrigo Alexandre Vieira; Rodríguez, Martius Vicente Rodríguez. Análise Competitiva do Mercado Farmacêutico Brasileiro: Estudo de Caso. In: SIMPÓSIO DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO, 10, 2003.
- THOMAZ, S. Manipulação magistral no Brasil: cinco séculos de futuro. *Internacional J. Pharm. Compounding*, v.3, p.10-16, 2001.

ATENÇÃO FARMACÊUTICA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR

RICARDO DURÃES DE CARVALHO^{1,2}
ANCELMO RABELO DE SOUZA²
WILLIAN SILVA SOUZA²
HUGO CÉSAR²
FRANCISCO JOSÉ PACHECO³
MARTA SACRAMENTO⁴

1. Mestrando em Biologia Funcional e Molecular, Departamento de Bioquímica, Universidade Estadual de Campinas-Unicamp, SP.
2. Farmacêutico Generalista, Curso de Farmácia, Faculdade de Tecnologia e Ciências de Salvador, BA.
3. Farmacêutico, Coordenador do Curso de Farmácia, Faculdade de Tecnologia e Ciências de Salvador, BA.
4. Farmacêutica, Docente do Curso de Farmácia, Faculdade de Tecnologia e Ciências de Salvador, BA.

Autor Responsável: R.D. Carvalho. E-mail: rduraes@unicamp.br

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença crônica, causada por *Mycobacterium tuberculosis*, que se distingue por uma resposta tecidual granulomatosa necrosante (caseosa) aos microorganismos invasores. Em geral, a transmissão ocorre por inalação de gotículas infectadas produzidas com a tosse ou espirro de indivíduo infectado. Os fatores predisponentes incluem qualquer condição debilitante ou imunossupressora (p. ex.: diabetes, alcoolismo, doença pulmonar crônica) (ROBINS, 1986).

A tuberculose é a doença infecciosa mais comum da espécie humana, acometendo 8,4 milhões de pessoas em todo o mundo em 1999. Esta incidência supera a de 1997, quando foram notificados 8 milhões de casos novos (WHO, 2001).

O diagnóstico da tuberculose pulmonar, em nosso meio, baseia-se no encontro de duas baciloscopias diretas positivas no escarro ou uma cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis*. Na ausência desses achados, imagens radiológicas sugestivas ou outros exames complementares associados a achados clínicos são indicativos de doença ativa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, PNCT, 2000). O adequado conhecimento das imagens compatíveis com atividade da tuberculose é, portanto, um importante recurso para o seu diagnóstico.

As micobactérias são bacilos imóveis, aeróbicos, não-formadores de esporos, com uma cápsula gordurosa

responsável pela retenção do corante vermelho quando tratadas por coloração com álcool-ácido. O crescimento destas micobactérias em uma cultura é muito lento (20 a 100 vezes mais lento do que o das outras bactérias); de forma que leva de quatro a seis semanas para se obter uma colônia de micobactérias para identificação ou estudos de sensibilidade. Um teste tuberculínico positivo, a demonstração de hipersensibilidade retardada ao derivado protéico purificado (PPD) do *M. tuberculosis* injetado na via subcutânea, confirma exposição prévia à micobactéria, mas não comprova doença micobacteriana ativa. Atualmente são desenvolvidas técnicas moleculares para identificar espécies de micobactéria com maior rapidez (ROBINS, 1986).

A radiografia do tórax é o método de imagem de escolha na avaliação inicial e no acompanhamento da tuberculose pulmonar. A tomografia computadorizada do tórax (TC) é utilizada na suspeita clínica de tuberculose pulmonar, especialmente nos casos em que a radiografia inicial é normal, na diferenciação com outras doenças torácicas e em pacientes com AIDS ou com febre de origem desconhecida (BOMBARDA *et al*, 2001).

As imagens obtidas pela radiografia e pela TC são representativas das alterações estruturais ou anatômicas dos órgãos ou tecidos comprometidos. No entanto, alterações bioquímicas podem estar presentes e preceder as alterações visualizadas por esses recursos diagnósticos (BOMBARDA *et al*, 2001).

A tabela 1 mostra os principais fármacos utilizados no tratamento da tuberculose.

Tabela 1. Fármacos utilizados no tratamento da Tuberculose.

Principais fármacos	Sigla (OMS)	Dose (mg/kg/dia)	Dose máxima (mg/dia)
Rifampicina	R	10	600
Isoniazida	H	10	400
Pirazinamida	Z	35	2000
Etambutol	E	25	1200
Estreptomicina	S	20	1000
Etionamida	Et	12	750

Os agentes de “primeira linha”, ou seja, os principais fármacos usados na terapêutica contra a tuberculose associam-se o seu maior nível de eficácia a um grau aceitável de toxicidade; inclui a isoniazida, rifampicina, etambutol, estreptomicina e a pirazinamida. A grande maioria dos pacientes com tuberculose podem ser tratados com sucesso com esses fármacos. Podem se obter resultados excelentes em paciente com tuberculose não resistente a fármacos com um curso de tratamento em seis meses de duração; os primeiros dois meses administram-se isoniazida, rifampicina e pirazinamida, seguidas de isoniazida e rifampicina durante quatro meses. A administração da rifampicina em combinação com a isoniazida durante nove meses também constitui uma terapia eficaz em todas as formas de doença causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* sensíveis a ambos os fármacos (BASS *et al*, 1994).

Nas áreas onde ocorre resistência primária a isoniazida, a terapia geralmente é iniciada com quatro fármacos – rifampicina, isoniazida, etambutol (ou estreptomicina) – até a conclusão do teste de sensibilidade. Todavia, em certas ocasiões, devido à resistência microbiana, pode ser necessário recorrer a fármacos de “segunda linha”, de modo que o tratamento pode ser iniciado com 5-6 fármacos (GOODMAN, L.S., 2003).

Para o acompanhamento da correta farmacoterapia nos pacientes é recomendável a Atenção Farmacêutica: “Atenção farmacêutica é modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da assistência farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especifici-

dades bio-psico-sociais sob a ótica da integralidade das ações de saúde” (OPAS, 2002).

RELATO DE CASO

J.B.S., 32 anos, solteira, doméstica, ex-fumante (7.200 cigarros/ano), natural de Mata de São João, procedente de Dias D’ávila, renda mensal de menos de um salário mínimo, etilista crônica, cursando com tosse produtiva, febre vespertina, perda ponderal, adinamia há um mês. Foi encaminhada do Hospital Geral de Dias D’ávila para o HEOM (Hospital Especializado Octávio Mangabeira) com raio X de tórax apresentando infiltrado com extensão bilateral.

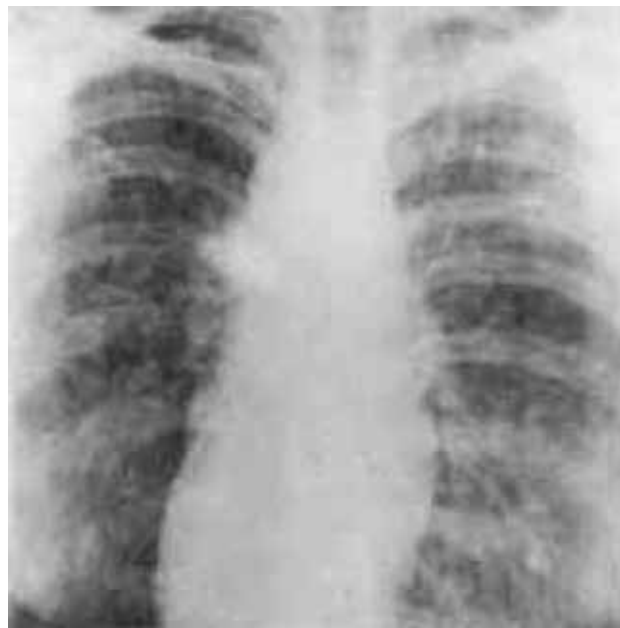


Figura 1. Raio X com a presença de Infiltrado bilateral.

O objetivo desse trabalho foi de prestar Atenção Farmacêutica ao paciente com tuberculose pulmonar, visando uma farmacoterapia racional, a identificação, prevenção e a eliminação dos possíveis PRM's (*Problemas Relacionados ao Medicamento*) que poderiam surgir ao longo do tratamento.

J.B.S. foi internada no curso de uma infecção crônica respiratória do tipo pneumonia bilateral e infiltrado no terço superior do pulmão direito, com um quadro tóxico de 52.300 leucócitos, 3% de metamielócitos, 13% de bastões, 70% de segmentados e 9% de linfócitos. Fez várias baciloscopias para BK com resultados negativos e cultura para fungos mostrou *Candida tropicalis*. Paciente nega diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica. Ao exame físico, paciente lúcida e orientada no tempo e no espaço, sem mais alterações.

Apresentou paresia em membros inferiores e o exame do líquido cefalorraquidiano negativo, para HTLV sorologia não reativa. Paciente foi internada com o diagnóstico de pneumonia e Tuberculose pulmonar. Para HIV, apresentou quadro de pelagra, fez uso de Rocefin, Metronidazol e com suspeita de hiato leucêmico não confirmado. Como não houve mudança no padrão radiológico e com melhora clínica satisfatória (próximo da normalidade), foi feita broncoscopia no dia 01/08/05 que apresentou resultado negativo. Foi realizada a biópsia transbrônquica, LDA, estudo histológico da biópsia que mostrou quadro de Tuberculose pulmonar.

Na biópsia transbrônquica foi visualizado seções mostrando fragmentos de tecido conjuntivo exibindo focos de infiltrado inflamatório linfocitário, ao lado de eventuais células gigantes multinucleadas e focos de necrose. Durante todo esse período de internamento, J.B.S. nunca tivera feito o uso de tuberculostáticos. Na admissão hospitalar, a paciente apresentou exames laboratoriais cujos resultados podem ser vistos na tabela 2.

Tabela 2. Exames laboratoriais de J.B.S. após admissão no HEOM.

Exames	16/6/2005
Hb	9,3 mg/dL
Leucócitos	37300 mm ³
Neutrófilos	29490 mm ³
Eosinófilos	0 mm ³
Plaquetas	645.000 mm ³
Bilirrubinas	0 mg/dL
Fosfatase alcalina	147 U/L
TGO	38 U/L
TGP	14 U/L
Creatinina	0 mg/dL
PPD	NR

Após a variação dos dados laboratoriais, a equipe médica instituiu a seguinte terapia: no dia 16/06/2005, foi prescrito penicilina cristalina 3 milhões de UI diluída em 100 mL de soro fisiológico E.V. de 4/4 horas, e Berotec 5 gotas + Atrovent + 20 gotas + 5 mL de soro fisiológico, essa terapia foi mantida até o dia 17/06/2005.

No dia 18/06/05, foi acrescentada na terapia Amicacina de 500 mg I.V. de 12/12 horas diluída em 50 mL de água destilada, essa terapia foi mantida até o dia 19/06/2005. No dia 20/06/05, foi acrescentado Benzoato de benzila. No dia 16/06/2005 até o dia 20/06/2005 os resultados laboratoriais apresentou intensa leucocitose (tabela 2). No dia 21/06/2005 foi acrescentada Metronidazol de 500mg de 8/8 horas, essa terapia foi mantida até o dia

24/06/2005. Foi observado que após a introdução do metronidazol na terapia o hemograma desta paciente ocorreu uma diminuição no número de leucócitos, mas a paciente continuou apresentando um quadro de leucocitose.

No dia 25/06/2005, foi prescrita Dipirona sódica, se necessário, até o fim da terapia, e foi retirada a penicilina cristalina e introduzida na terapia Ceftriaxona de 1g de 12/12 horas. A partir do dia 26/06/2005 a terapia ficou assim: Berotec + Atrovent + soro fisiológico, Amicacina de 500mg, Dipirona, Benzoato de benzila, Metronidazol de 500mg e Ceftriaxona de 1g, essa terapia ficou mantida até o dia 29/06/2005. No dia 30/06/2005, foi acrescentado Citoneurim 5.000 drágeas 1 comprimido de 8/8 horas.

No dia 01/07/2005, foi retirada a Amicacina 500mg, sendo acrescentado Sulfato ferroso, após o almoço, mantendo a terapia anterior, até o dia 22/07/2005. No dia 23/07/2005, foi retirada toda a terapia anterior e mantendo somente a Dipirona de 6/6 horas, até o dia 30/07/2005. No dia 01/08/2005, foi introduzido juntamente com a Dipirona, Complexo B de 8/8 horas, permanecendo esta terapia, até o dia 21/08/2005. No dia 22/08/2005, foi prescrito para sua terapia somente Flucanazol de 150mg 1 comprimido, até o dia 24/08/2005.

Foi iniciado o uso do Esquema I (INH + RMP + PZA) no dia 25/08/05, mantendo-o, até o dia 29/08/2005, quando a paciente recebeu alta hospitalar.

Exames laboratoriais apresentam leucocitose e hemograma, com um clássico quadro de desvio à esquerda, e linfócitos atípicos. Apesar de não apresentar febre, cursa com aumento global de leucócitos. Paciente apresenta FR = 20 e FC = 121 bpm.

DISCUSSÃO

O diagnóstico presuntivo da tuberculose pulmonar faz-se através de dados da história clínica e achados radiológicos; a confirmação do diagnóstico é obtida através da baciloscopia e/ou cultura. A baciloscopia identifica os Bacilos-Álcool-Ácido-Resistentes (BAAR). É um método diagnóstico rápido e barato, eleito pelos serviços de saúde pública, mas que apresenta uma baixa sensibilidade. A cultura tem alta sensibilidade, mas a reprodução do bacilo é lenta. Dessa forma, o diagnóstico define-se em 4 a 8 semanas, o que pode influenciar no controle da endemia, pois o diagnóstico precoce interrompe o ciclo de transmissão da doença. No Brasil, cerca de 26,7% dos pacientes são tratados sem confirmação para tuberculose pulmonar, com base apenas no quadro clínico-radiológico (BOLLELA, V.R. *et al*, 1999., MELLO, L.C.Q. *et al*, 2001).

A baciloscopia é um dos métodos de diagnóstico utilizados em saúde pública (MS, Guia de Vigilância Epidemiológica, 2002) que se mostra eficaz tanto pela rapi-

dez quanto pelo custo. No entanto, apresenta limitações, pois a positividade do exame só é alcançada com uma contagem significativa de bacilos álcool-ácido-resistentes (5.000 cm^3), o que acarreta uma grande probabilidade da ocorrência de falsos-negativos. A negatividade desse método diagnóstico pode apresentar-se tanto em função do estágio inicial da doença, tendo em vista que o bacilo apresenta um crescimento lento, quanto devido à imunidade do indivíduo, que pode manter os níveis de infecção sob controle. A despeito de ser menos utilizado, o método de diagnóstico considerado padrão ouro para confirmação da tuberculose é a cultura. No entanto, o diagnóstico tardio pode favorecer a transmissão, propagação e severidade da doença (ROSSETI, M.L.R., *et al.*, 2002).

A broncoscopia desponta como alternativa que, embora mais invasiva e dispendiosa, procura oferecer um diagnóstico “definitivo e precoce, idealmente antes da contaminação de outras pessoas” (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 1997). As razões por adotar o exame endoscópico como rotina nos pacientes com escarro negativo estão relacionadas, dentre outros, aos problemas da AIDS e à crescente multirresistência adquirida aos quimioterápicos (SCHLUGER, N.W. *et al.*, 1994).

Como nesses doentes a apresentação radiológica é freqüentemente atípica (ELS, N.J.V. *et al.*, 1994. CHIN, D.P. *et al.*, 1996), a lista de outras etiologias é variada e, em geral, os pacientes são considerados paucibacilíferos (BARNES, P.F. *et al.*, 1991), o diagnóstico presuntivo torna-se ainda mais especulativo. Por fim, considerando o longo tempo de tratamento e os altos índices de não-adesão em nosso meio (DEHEINZELIN, D. *et al.*, 1996), é justo acreditar que, ao estabelecer o diagnóstico preciso, a compreensão dos pacientes aumenta em relação à gravidade e infectividade da doença, facilitando estratégias para garantir a efetividade de seu tratamento.

Embutidos no exame endoscópico estão à coleta do lavado broncoalveolar (LBA) e a biópsia transbrônquica (BTB). A positividade do LBA tem incluído em seu rendimento os resultados da cultura, considerada por alguns como *gold standard* para o diagnóstico de tuberculose (RICHELDI, L. *et al.*, 1995). Existe o inconveniente, entretanto, de a técnica habitual exigir tempo mínimo de incubação entre 20 e 60 dias, espera sujeita a críticas por atribuir ao LBA positividade tardia muitas vezes não explícita, vindo a comprometer o melhor momento de iniciar a terapêutica. A biópsia transbrônquica, por sua vez, enfrenta o receio sempre presente de suas complicações, em especial o pneumotórax. O avanço tecnológico baseado nas recentes técnicas de biologia molecular pareceu ser, num primeiro momento, o passo definitivo para alcançar um método rápido, de alta sensibilidade e especificidade e com uso viável em amostras menos invasivas. (BAMMANN, R.H., *et al.*, 1999)

É relevante destacar a participação dos vários profissionais no tratamento dos pacientes com tuberculose, principalmente aqueles envolvidos diretamente com a farmacoterapia. E como o sucesso terapêutico depende do uso correto dos medicamentos e de uma boa adesão ao tratamento é necessário o acompanhamento do médico e a presença do farmacêutico que prestará a assistência ao paciente no momento da dispensação.

É muito comum observar no paciente sob terapêutico o surgimento de problemas relacionados a medicamentos (PRM), que segundo STRAND *et al.* (1990) é uma experiência indesejável do paciente que envolve a farmacoterapia que interfere real ou potencialmente com os resultados desejados do paciente (FAUS *et al.*, 1998).

Um dos PRMs mais experimentado pelo paciente sob uso de medicamentos contra tuberculose são as reações adversas aos medicamentos (RAMs) as quais motivam o abandono terapêutico (problema de adesão) que pode causar sérias conseqüências ao paciente. Neste contexto surge a atenção farmacêutica que é o modelo de prática voltado para o paciente e seus problemas farmacoterapêuticos e requer a participação ativa do farmacêutico para a assistência ao paciente na dispensação e seguimento de um tratamento terapêutico, a fim de se conseguir resultados que melhorem a qualidade de vida do paciente (FAUS *et al.*, 2002).

Seguimento farmacoterapêutico é a prática profissional em que o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do paciente relacionadas com os medicamentos, mediante a detecção, prevenção e solução de PRM de forma contínua, sistematizada e documentada, em colaboração com o próprio paciente e com os demais profissionais do sistema de saúde, com a finalidade de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do paciente (FAUS *et al.*, 1998).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALGRANTI, E. Tabagismo e ocupação: elo de exposições pouco explorado como estratégia de combate ao tabagismo. *J. Pneumologia*, v.27, n.4, p.7. 2001.
- BAMMANN, R.H., FERNANDEZ, A., VÁZQUEZ, C., LEITE., K. Broncoscopia no diagnóstico de tuberculose: papel da biópsia transbrônquica em imunocompetentes e em HIV positivo. *J. Pneumol.* p.207-12. 1999
- BARNES, P.F., BLOCH, A.B., DAVIDSON, P.T., SNIDER, D.E. Tuberculosis in patients with HIV infection. *N. Engl. J. Med.* p.1644-1650, 1991.
- BASS, J.B. *et al.* **Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children.** American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am. J. Respiratory Critical Care Med.* v.149, 1994.

- BRASIL, Ministério da Saúde. Plano Nacional de Controle da Tuberculose. Brasília, 2000.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Vigilância Epidemiológica. Tuberculose Guia de vigilância epidemiológica. Brasília, 12-13. 2002.
- BRITISH THORACIC ASSOCIATION and the Swedish Association for Lung Medicine. Uppsala, May 15th-17th, 1975.
- BRODIE, D.C., PARISH., P.A., POSTON, J.W. Societal needs for drugs and drug related services. *Am. J. Pharm. Educ.* v.44, p. 276-8, 1980.
- BOLLELA, V.R., SATO, D.N., FONSECA, B.A.L. Problemas na padronização da reação em cadeia da polimerase para diagnóstico da tuberculose pulmonar. *Rev. Saúde Pública.* v.3, n.3, p.281-6, 1999.
- BOMBARDA, S., FIGUEIREDO, C.M., SEISCENTO, M., SOARES, J.J., FUNARI, M.B.G., TERRA-FILHO, M. Imagem em tuberculose. *J. Pneumol.* v.27, p.329-40, 2001.
- CHIN, D.P., HOPEWELL, P.C. Mycobacterial complications of HIV infection. *Clin. Chest. Med.* p. 697-711, 1996
- CONSENSO DE GRANADA sobre problemas relacionados com medicamentos. *Pharm Care.* Esp, Madrid, v. 1, n. 1, p. 107-112, 1999.
- DEHEINZELIN, D., TAKAGAKI, T.Y., SARTORI, A.M.C., LEITE, O.H.M., AMATO NETO, V., CARVALHO, C.R.R. Fatores preditivos de abandono de tratamento por pacientes com tuberculose. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo*, p. 131-135, 1996.
- ELS, N.J.V., STOVER, D.E. Approach to the patient with pulmonary disease. *Clin. Chest. Med.* p.767-785, 1996.
- FAUS, M.J., ROMERO-MARTINEZ, F., LLIMÓS-FERNANDEZ, F. Programa dáder de implantación del seguimiento del tratamiento farmacológico. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Granada. Universidad de Granada; 1998. Primeiro Consenso. 33p.
- FAUS, M.J., ROMERO-MARTINEZ, F., LLIMÓS-FERNANDEZ, F. Programa dáder de implantación del seguimiento del tratamiento farmacológico. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Granada. Universidad de Granada; 2002. Segundo Consenso. 46p
- GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica, 10 ed., Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.
- GRANDE, N.S., NAKAYAMA, R.A., MACHADO, A.M.O. Avaliação do risco de contaminação por bactérias, no paciente submetido à broncoscopia, após o reprocessamento do broncoscópio. *J. Pneumologia*, v.28, n.5, p.250-260, 2002.
- GROSSET, J., LEVENTIS, S. Adverse effects of rifampin. *Rev. Infect. Dis.*, v.5, 1983.
- MELLO, L.C.Q. Modelos preditivos para o diagnóstico da tuberculose pulmonar aucibacilar [Tese Doutorado]. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina da UFRJ; 2001
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). Proposta: Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica. Atenção farmacêutica no Brasil: "trilhando caminhos". Brasília: OPAS; 2002.
- RICHELDI, L., BARNINI, S., SALTINI, C. Molecular diagnosis of tuberculosis. *Eur. Respir. J.* p. 689-700, 1995.
- ROBINS, S.L. Patologia Estrutural e Funcional, 3 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1404 p., 1986.
- ROSSETI, M.L.R. Tuberculose resistente: revisão molecular. *Rev. Saúde Pública*, v.36, p.525-32. 2002.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. I Consenso Brasileiro de Tuberculose. *J. Pneumol.* p.294-301, 1997
- STRAND, L.M., MORLEY, P.C., CIPOLLE, R.J., RAMSEY, R., AMSAM, G.D. *Ann Pharmacother.* v.24, p.1093-1097, 1990.
- SCHLUGER, N.W., ROM, W.N. Current approaches to the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* p. 264-267, 1994.
- TAKAYAMA, K., SCHNOES, H K., ARMSTRONG, E L., BOYLE, R W. Site of inhibitory action of isoniazid in the synthesis of mycolic acids in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Lipid Res.* v.16, p.308-317, 1975.
- ZIMHONY, O., COX, J.S., WELCH, J.T., VILCHEZE, C., JACOBS, W.R.J. Pyrazinamide inhibits the eukaryotic-like fatty acid synthetase I (FASI) of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Medicine*, v.6, 2000.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global Tuberculosis Control WHO Report 2001. Geneva, Switzerland, WHO/CDS/TB/2001.

MÉTODOS ANALÍTICOS UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DE FEOCROMOCITOMA

C. KAMEI
F.G. BELEIA

Curso de Pós-graduação Lato Sensu em Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade Assis Gurgacz, FAG, Avenida das Torres, 500, 85806-095, Cascavel, PR.

INTRODUÇÃO

Feocromocitomas são raros tumores neuroendócrinos produtores de catecolaminas que têm origem, em sua maioria, na medula da glândula suprarrenal (Tostador et al., 2007), onde geralmente são unilaterais, porém apresentam predomínio na adrenal direita (Malachias, 2002). Possuem característica de desenvolver hipertensão arterial intermitente e resistente à terapêutica, além de ser acompanhado de uma variedade de sinais e sintomas clínicos, como cefaléia, sudorese, palpitações, náuseas, vômitos ou tremores (Bravo, 1994).

Possui incidência estimada de 2 a 9 casos por milhão de pessoas anualmente (Pacak et al., 2001), sendo responsável por aproximadamente 0,2% dos casos de hipertensão arterial sistêmica (Lima et al., 2006).

Para o auxílio do diagnóstico deste tumor produtor de catecolaminas, faz-se uso de análises laboratoriais, que incluem mensuração de metanefrinas totais e catecolaminas, além de seus metabólitos ácido homovanílico (HVA) e ácido vanil mandélico (VMA), em excreção urinária de 24 horas (Sawka et al., 2003). A determinação dos níveis de catecolaminas em plasma ou urina e seus metabólitos tem grande importância clínica para o diagnóstico de feocromocitoma, além de outros tumores do sistema nervoso (Proyec et al., 1986)

Os tumores do sistema nervoso, como feocromocitoma, são caracterizadas pela produção excessiva de catecolaminas resultando em um aumento da circulação e da excreção dessas na urina. Nesses casos, as concentrações das catecolaminas e metanefrinas plasmáticas e urinárias, tal qual seus metabólitos, geralmente encontram-se acima do valor limítrofe de referência. A determinação quantitativa dos níveis de catecolaminas pode ser utilizado no diagnóstico diferencial de hipertensão e

também como indicativo de atividade do sistema nervoso simpático através das concentrações de noradrenalina e adrenalina (Proyec et al., 1986), e são parâmetros importantes na insuficiência cardíaca congestiva, doenças coronarianas, diabetes mellitus, arteriosclerose e outros (Hristensen, 1999).

Para um adequado diagnóstico, através de testes bioquímicos, é importante entender como as catecolaminas são sintetizadas, metabolizadas e eliminadas do organismo. É um erro potencial confundir influências de medicamentos que afetam a disposição das catecolaminas, o que acaba dificultado o diagnóstico diferencial de feocromocitoma (Eisenhofer et al., 2007). A síntese das catecolaminas envolvem a conversão de tiroxina em 3,4 dihydroxyphenylalanina (DOPA) através da enzima tirosina hidroxilase (THL). A DOPA formada pela THL é convertida em dopamina pela enzima L-aromática aminoácido descarboxilase.

A dopamina é convertida em norepinefrina através da presença da enzima beta-hidroxilase (DBH). Através da ação da pheniletanolamina N-metiltransferase (PNMT), enzima localizada nas células cromafins da medula adrenal, ocorre a conversão de norepinefrina a epinefrina. As catecolaminas são metabolizadas por múltiplas enzimas, incluindo a monoaminoxidase (MAO) e catechol-O-metiltransferase (COMT) onde serão sintetizadas: Metanefrinas – através da ação de COMT sobre a adrenalina; Normetanefrinas – pela ação de MAO e COMT sobre a noradrenalina; 3-Metoxitiramina – através da enzima COMT sobre a dopamina; ácido 3,4-dihidroxifenilacetico – pela ação da enzima MAO sobre a dopamina. Há também a formação do ácido vanil mandélico e ácido homovanílico, ambos em nível hepático, através da ação da enzima MAO sobre a normetanefrina e metanefrina, para ácido vanil mandélico, e 3-methoxitiramina, para ácido homovanílico.

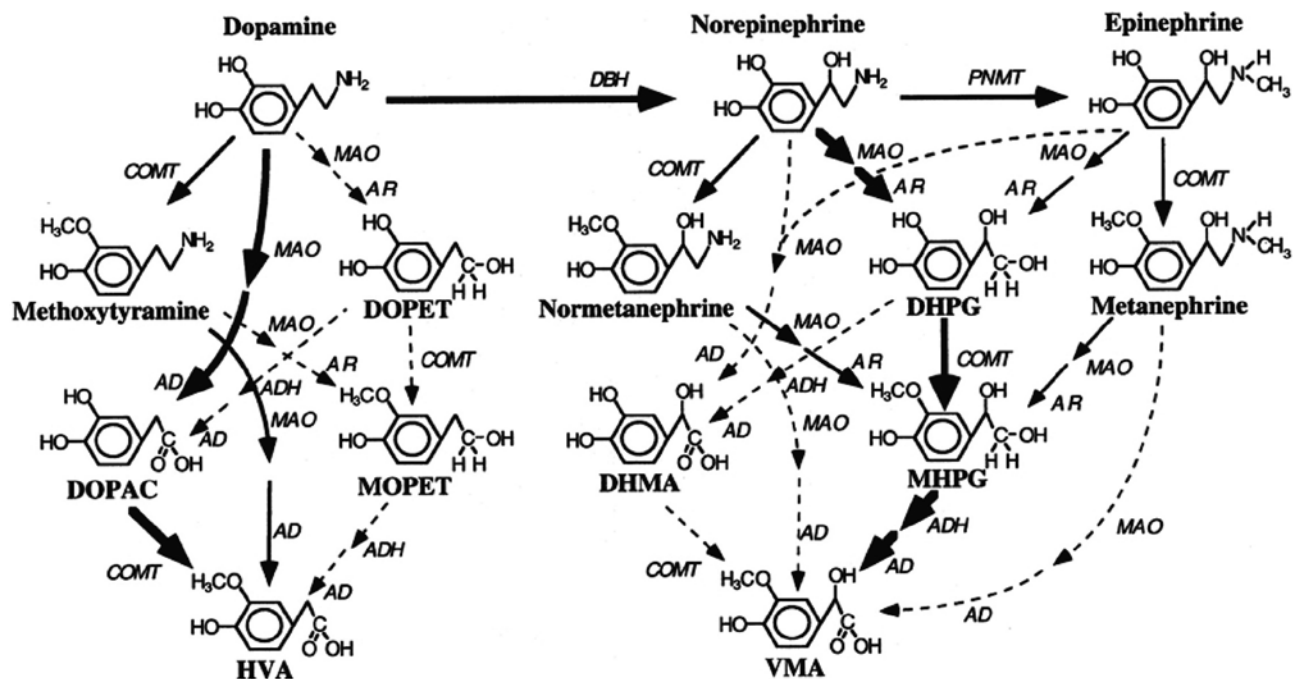


Figura 1. Metabolismo de catecolaminas e metanefrinas

Os exames laboratoriais utilizados para o auxílio do diagnóstico de feocromocitoma são catecolaminas plasmáticas e urinárias, metanefrinas urinárias, ácido vanil mandélico e ácido homovanílico.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os exames laboratoriais, na suspeita de feocromocitoma, procuram comprovar aumento da secreção das catecolaminas e seus metabólitos. A pesquisa deve ser iniciada pelas dosagens basais destes perfis metabólicos na urina e no sangue. As dosagens normalmente utilizadas são de epinefrina, norepinefrina e dopamina urinárias e plasmáticas, metanefrinas e normetanefrinas urinárias e o ácido vanil mandélico urinário (Ito, et al., 1992).

Para a realização dos testes bioquímicos, o paciente deve abster-se, por 48 horas, de tabaco, chá, café, chocolate, frutas, gelatina, iogurte de frutas, refrigerantes, conservas ou alimentos que as contenham. Devem ser também evitados medicamentos como alfa e betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio (estes apenas se em uso crônico), clonidina, metildopa, guanabenz, reserpina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, triantereno, diazóxido, nitroprussiato de sódio, guanetidina, labetalol, sotalol, quinidina, nitroglicerina, bromocriptina, clorpromazina, inibidores da moniaminooxidase, antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas, levodopa, aspirina, acetaminofen, tetraciclina, critromicina, ácido

nalidíxico, broncodilatadores, isoproterenol, descongestionantes nasais ou sistêmicos, anorexígenos, contrastes radiológicos, cafeína e nicotina.

As dosagens de metanefrinas e normetanefrinas urinárias e catecolaminas plasmáticas, analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) são os exames que reúnem melhor sensibilidade e maior especificidade (Werbel & Ober, 1995). Epinefrina, normetanefrina e dopamina pode ser utilizados como métodos de propedêutica inicial. Porém, a pesquisa de ácido vanil mandélico apresenta a menor sensibilidade entre os métodos, só devendo ser preferido na impossibilidade de realização dos demais ou em conjunto.

Ácido vanil mandélico

A dosagem de ácido vanil mandélico é realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) utilizando-se de urina de 24 horas refrigerada e com conservante (ácido clorídrico 6 Molar). Há relatos de falso-negativos quando se tem falta de enzimas intratumorais para o metabolismo das catecolaminas em ácido vanil mandélico, portanto sua dosagem é indicada em associação com dosagens de catecolaminas ou metanefrinas urinárias (Peaston & Lai, 1993). A concentração deste metabólito na urina também pode ser afetado pela ação farmacológica de determinadas drogas como antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO e fenotiazinas.

Adrenalina e noradrenalina plasmáticas

A dosagem é feita, através de amostra de soro, mantida em tubo gelado, com agente redutor e centrifugada sob refrigeração. Sua análise é realizada através de HPLC, garantindo melhor desempenho analítico (Graham et al., 1993). Muitos fatores podem interferir na dosagem de catecolaminas, ao aumentarem sua produção, como *stress*, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, hipertensão intracraniana, hipoglicemia, bloqueadores dos canais de cálcio, α 1bloqueadores, nitroprussiato de sódio, inibidores da MAO. Já, outras drogas reduzem os níveis de catecolaminas, como inibidores da enzima de conversão e α -2-agonistas.

Como as catecolaminas são secretadas intermitentemente pelo feocromocitoma, a dosagem isolada pode não contribuir no diagnóstico, a não ser que os valores sejam muito elevados. Sendo assim, as catecolaminas plasmáticas não devem ser utilizadas isoladamente como *screening* inicial do feocromocitoma (Bravo, 1991). As catecolaminas devem ser dosadas separadamente para melhor resultado do método.

A sensibilidade é de 72%, e a especificidade é de 99% quando a adrenalina e noradrenalina são dosadas separadamente (Graosman et al., 1991) O método utilizado para dosagem de catecolaminas plasmática é altamente específico sensível e confiável para mensurar concentrações baixas de norepinefrina, epinefrina e dopamina no plasma. Devido a sua instabilidade das catecolaminas e da capacidade de oxidar espontaneamente, são adicionados anti-oxidantes no plasma. A Noradrenalina é a principal catecolamina conjugada em plasma e a epinefrina está presente quase que exclusivamente por causa da liberação hormonal da medula adrenal e sua concentração plasmática é normalmente menor do que a norepinefrina (Rosano et al., 1991).

Adrenalina e noradrenalina urinária

Dosagem através de urina de 24 horas, mantendo-se a amostra acidificada e refrigerada. Leitura anteriormente realizada por HPLC. Assim como as catecolaminas plasmáticas, devem ser dosadas separadamente. Fatores que interferem na dosagem das catecolaminas urinárias são os mesmos das plasmáticas.

As catecolaminas urinárias representam um componente quantitativo pequeno, porém de grande importância para o diagnóstico através de produtos de excreção. As células da medula adrenal são fonte direta de norepinefrina urinária e epinefrina, enquanto a dopamina origina principalmente através do metabolismo periférico de 3,4-dihidroxifenilamina (DOPA) no rim (Lee, 1981). A dopamina é a principal catecolamina conjugada na

urina, e sua mensuração, juntamente com norepinefrina e epinefrina é especialmente útil no diagnóstico de tumores malignos.

Metanefrinas e normetanefrinas urinárias

É realizada a dosagem em urina de 24 horas, sendo esta mantida acidificada e refrigerada, através de métodos desenvolvidos por HPLC. Drogas como a metildopa e os inibidores da MAO estimulam a produção de metanefrinas e normetanefrinas. As dosagens de metanefrinas e de normetanefrinas são consideradas úteis na triagem inicial no diagnóstico do feocromocitoma, devendo ser dosadas separadamente. Normalmente, excretado pela urina e, metanefrina representa um produto de excreção de epinefrina, apesar de inferior em relação a normetanefrina (Kopin, 1995).

CONCLUSÕES

O feocromocitoma é um tumor que se origina nas células cromafins das adrenais e que causa uma secreção excessiva de catecolaminas, metanefrinas e ácido vanil mandélico, os quais são potentes hormônios que produzem vários sintomas, entre eles, a hipertensão arterial. Normalmente são tumores pequenos e raramente causam sintomas em decorrência da compressão ou da obstrução causados por eles, e comumente não são detectados no exame físico.

Atualmente, são realizados exames laboratoriais para complemento ou confirmação de diagnóstico, mas para se obter um resultado preciso é necessário que o paciente realize uma severa dieta e suspenda determinados medicamentos quando estes são utilizados, o *stress* e exercícios físicos interferem nos resultados, assim como a estabilidade das amostras, podendo gerar resultados falso-positivos.

De acordo com a pesquisa realizada, verificou-se a necessidade de novos estudos aprimorando métodos de quantificação e detecção destes compostos proporcionando métodos mais sensíveis para um diagnóstico mais eficaz.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRAVO E. L.; Envolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma.; World J. Surg. v.16, p.759-764, 1994.
- BRAVO E.L. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. Kidney Int. v.40, p.544-556, 1991.

- EISENHOFER G., HUYNH TT., HIROI M., PACAK K.; Understanding catecholamine metabolism as a guide to the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Reviews Endocrine Metabolic Disorders*. v.2, p.237-311, 2007.
- GRAHAM PE, SMYTHE GA, EDWARDS GA, LAZARUS L. Laboratory diagnosis of pheochromocytoma: which analytes should we measure? *Ann. Clin. Biochem*. v.30, p.129-34, 1993.
- GROSSMAN E, GOLDSTEIN DS, HOFFMAN A, KEISER HR. Glucagon and clonidine testing in the diagnosis of pheochromocytoma. *Hypertension*. v.17, n.6, p.733-41, 1991.
- HRISTENSEN N. J.; Catecholamines and diabetes mellitus; *Diabetologia*. p.16-211, 1999.
- ITO Y., FUJIMOTO Y., OBARA T.; The role of epinephrine, norepinephrine and the dopamine in blood pressure disturbances in patients with pheochromocytoma; *World J. Surg*. v.16, p.759-64, 1992.
- KOPIN I.J.; Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. *Pharmacol. Rev*. v.37, p.333-63, 1995.
- LEE M.R.; Dopamine and the kidney. *Clinical Sci*. v.62, p.439-48, 1981.
- LIMA J. G., BANDEIRA F., BANDEIRA C. H., PAULA M., NOBREGA M. L. C., COSTA S. O., NOBREGA L. H. C.; Mínimas alterações hormonais em pacientes com grande feocromocitoma.; *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol*. v.50, n.1, p.145-150, 2006.
- MALACHIAS M. V. B.; Feocromocitoma – diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira e Hipertensão*, p.160-164, 2002.
- PACAK K., LINEHAN W. M., EISENHOFER G. ET AL.; Recent advances in genetics diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma.; *Ann. Int.Med*. v.134, p.315-329, 2001.
- PEASTON RT, LAI LC. Biochemical detection of phaeochromocytoma: should we still be measuring urinary HMMA? *J. Clin. Pathol*. v.46, n.8, p.734-7, 1993.
- PROYE C., FOSSATI P., LEFEBVRE J., DECOULX M., WEMEAU J. L., DEWAILLY D., RWAMASIRABO E., CECAT P.; Dopamine-secreting pheochromocytoma: an unrecognized entity? Classification of pheochromocytoma according to their type of secretion; *Surgery*. v.6, p.1154-1162, 1986.
- ROSANO T.G., SWIFT T. A., HAYES L.W.; Advances in catecholamines and metabolite measurements for diagnoses of pheochromocytoma. *Clinical Chemistry* v.37, p.1854-1867, 1991.
- SAWKA A. M., JAESCHKE R., SINGH R. J. YOUNG W. F.; A comparison of biochemical testes for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrine compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J. Clinical Endocrinol. Metabol*. v.88, p.553-558, 2003.
- TOSTADO R. A., TOSTADO R. A., ORTIZ J. M., BARRAZA C. O., ZULETA A. B.; Feocromocitoma. Presentación de um caso y revisión de La literatura. *Asociación Mexicana de Cirugía Endoscópica A.C.*; v.8, p.148-156, 2007.
- WERBEL S., OBER K. P., Pheochromocytoma: update on diagnosis, localization and management. *Endocrine Emergencies*. v.79, p.131-153, 1995.

Anuncie na revista

PHARMACIA BRASILEIRA.

O seu anúncio
vai mais longe.
São 129 mil
exemplares
distribuídos,
no Brasil inteiro.



Interessado, procurar o CFF, com Veruska Narikawa.

O telefone é (61) 2106-6553

Visite a página do Conselho Federal de Farmácia

www.cff.org.br



Em nossa página, você terá acesso às seguintes informações:

- **CFF** (sua história, funções, metas e objetivos; a diretoria e os conselheiros federais; as comissões e grupos de trabalho);
- **Os CRFs** (diretorias, endereços, telefones e e-mails);
- **O Cebrim** Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos (atividades, Sismed, solicitação de informações, farmácia comunitária, medicamentos novos, nomenclatura, dissertações, artigos, livros, notícias e alertas, etc.);
- **Legislação** (o Código de Ética da Profissão Farmacêutica e todo o conjunto da legislação farmacêutica brasileira - leis, decretos, portarias, resoluções do CFF, resoluções sanitárias, projetos de lei etc.);
- **Revista "Pharmacia Brasileira"** (a publicação do CFF está disponibilizada, também, na Internet). Visite-a;
- **Publicações** (informações sobre as publicações técnicas e científicas na área farmacêutica);
- **Editais** (licitações e eleições);
- **Consultas públicas** (as matérias que se encontram abertas à participação do farmacêutico ou de toda a sociedade para ser editadas);
- **Notícias** (geradas no CFF e fora);
- **Agenda de eventos** (saiba sobre os congressos, seminários, fóruns, simpósios, cursos e outros eventos farmacêuticos que serão realizados, no Brasil e fora);
- **Links** (clique e terá acesso às mais importantes páginas das organizações farmacêuticas e de saúde em geral, do Ministério da Saúde, da Anvisa, das faculdades de Farmácia, entre outras). E muito mais.

O acesso é gratuito. A página é sua.