

Infarma

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA
INFARMA • BRASÍLIA • v.23 • 9/12, 2011

ISSN 0104-0219



**Conselho
Federal de
Farmácia**

ESTUDO DE POLIMORFISMOS NOS GENES DE REPARO XRCC1 E XPD EM INDIVÍDUOS EXPOSTOS AOS AGROTÓXICOS

*Jusciele Brogin Moreli; Daniele Fernandes da Silva
Magaly Sales Monteiro*

INFECÇÃO HOSPITALAR NEONATAL

*Moniky Salmazo Takaki; Mylena Kellen Pereira; Eloni Aparecida Fontana
Selma Bermejo Menechelli Riva; Cátia Rezende*

O USO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA

Josiane Pinto de Oliveira; Ana Cristina Poletto Chaves

ESTUDO COMPARATIVO DA CONDUTA TERAPÊUTICA NO USO DO MELOXICAM DE FARMÁCIA MAGISTRAL

Lessandro Francisco Ribeiro; Thais Cobra Bianco

USO RACIONAL DE OMEPRAZOL

*Leticia Santos Ferreira Cotta; Sandra Silveira Predebon
Juliana Didonet; Marcello Mascarenhas; Ana Paula Jacobus*

PERFIL DA AUTOMEDICAÇÃO DE INDIVÍDUOS RESIDENTES NA CIDADE DE MARÍLIA-SP

Cristiane Fátima Guarido; Emilene Rodrigues de Oliveira

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS DE INDIVÍDUOS PORTADORES DA SÍNDROME DE DOWN

Cassiano Tramontina Corrêa; José Edson Paz da Silva

ESTUDO COMPARATIVO DO PERFIL ENTEROPARASITOLÓGICO DE PACIENTES ATENDIDOS PELO SUS E POR CONVÊNIOS PARTICULARES

*Waléria Pereira Viana; Abrahão Alves de Oliveira Filho
Francisca Inês de Sousa Freitas*

USO DE ANTIEMÉTICOS NO TRATAMENTO DE NÁUSEAS E VÔMITOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

Maria Cândida Ramos de Castilhos; Márcio Borella

A IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO PÓS-PARTO

*Enivânia Nunes de Sousa; Robertta Cristhina Silva Vieira
Anette Kelsei Partata*

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 – Fármacos
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 (9/12)

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 Pharmatch*, 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.

ESTUDO DE POLIMORFISMOS NOS GENES DE REPARO XRCC1 E XPD EM INDIVÍDUOS EXPOSTOS AOS AGROTÓXICOS

JUSCIELE BROGIN MORELI¹
DANIELE FERNANDES DA SILVA²
MAGALY SALES MONTEIRO³

1. Farmacêutica, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, UNESP, Distrito de Rubião Junior s/n, Botucatu, SP.
2. Farmacêutica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, USP, Av. do Café, s/n, Ribeirão Preto, SP.
3. Bióloga, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Distrito de Rubião Junior s/n, Botucatu, SP.

Autor responsável: J.B. Moreli. E-mail: juscielemoreli@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A maioria das pessoas está inevitavelmente exposta a agrotóxicos, mas os trabalhadores rurais representam uma classe de destaque, pois sofrem exposição constante em seu ambiente de trabalho. Os agrotóxicos são formados por uma complexa mistura de diferentes tipos de substâncias químicas que, no homem, induzem instabilidades cromossômicas, principalmente deleções, translocações e ganho ou perda de cromossomos inteiros, contribuindo para o desenvolvimento de câncer (Bolognesi, 2003).

O câncer pode ser atribuído a múltiplos fatores que incluem contribuição genética, meio ambiente e estilo de vida. Entretanto, estudos epidemiológicos sobre a relação entre exposição a agrotóxicos e câncer humano têm mostrado resultados incertos. Alguns estudos já demonstraram uma associação entre inseticidas, herbicidas e fungicidas com câncer hematopoiético, de próstata, pâncreas, fígado, pulmão, ovário, mama, testículo, rim, cérebro e outros (Alavanja, Hoppin, Kamel, 2004; Kushik, Dharmani, 2005).

A sobrevivência de um indivíduo depende da estabilidade de seu genoma, que resulta não só de um mecanismo de transcrição preciso, mas também de mecanismos que reparam os danos que continuamente afetam o DNA (Alberts et al., 2002). Os genes XRCC1, XRCC3 e XPD são os principais genes responsáveis pelos mecanismos de reparo do DNA (Seedhouse, 2002)

O gene XRCC1 codifica uma das principais proteínas de reparo de DNA envolvidas no reparo de excisão de bases (BER). Sua transcrição é iniciada quando ocorre exposição a radiação ionizante ou agentes alquilantes e

possíveis danos causados por espécies reativas a oxigênio (ROS- "Reactive oxygen species") possibilitando um reparo eficiente do DNA (Hu et al., 2005; Berra, Menck, 2006).

O gene do xeroderma pigmentoso (XP), por sua vez, está envolvido com o reparo por excisão de nucleotídeos (NER). Este tipo de reparo é uma das melhores formas de remover lesões no DNA, principalmente aquelas induzidas pelo cigarro, fotoprodutos produzidos por UV e produtos químicos. A atividade do XPD é essencial para a vida, sendo que a total ausência deste gene resulta em letalidade embrionária (Friedberg, 2004).

Os polimorfismos em genes de reparo de DNA podem afetar a função das proteínas e a capacidade individual de reparar danos no DNA, levando a uma instabilidade genética e a alguns tipos de cânceres como glioma, câncer de bexiga, mama, esôfago, pulmão, próstata, pele, cabeça, pescoço e estômago. Estudos sobre a relação entre polimorfismos em genes de reparo de DNA e câncer têm apresentado resultados não significativos para alguns genes (Lee et al., 2002; Tae et al., 2004, ; Deligezer, Dalay, 2004; Hu et al., 2005; Lopez et al., 2007 ; Deligezer, Uki-sik, Dalay, 2007,). No entanto, a análise de múltiplos genes pode ajudar a esclarecer a associação do câncer com tais polimorfismos e capacidade de reparo do DNA (Goode, Ulrich, Potter, 2002,).

Considerando que (i) a utilização de agrotóxicos para controle de pragas nas lavouras é um fato inegável; (ii) os cuidados com o seu manuseio são frequentemente negligenciados e (iii) polimorfismos em genes de reparo podem favorecer o desenvolvimento do câncer, o presente trabalho teve como objetivo analisar a presença dos polimorfismos Arg399Gln do gene XRCC1 e Lys751Gln do

gene XPD em trabalhadores rurais expostos aos agrotóxicos de três municípios do interior do estado de São Paulo (Bauru, Braúna e Itajobí) e em indivíduos não expostos aos agrotóxicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Sagrado Coração – USC (processo número 115/06 e 116/06). A participação dos indivíduos na pesquisa foi iniciada após o preenchimento e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os dados pessoais dos sujeitos da pesquisa, assim como os referentes à exposição a agrotóxicos, foram coletados através da aplicação de questionário.

Este estudo transversal foi realizado em 30 indivíduos do sexo masculino expostos a agrotóxicos e 15 indivíduos não expostos, também do sexo masculino, e escolhidos, de acordo com a idade (variação de mais ou menos dois anos em relação ao grupo exposto), seguindo os mesmos procedimentos de coleta e entrevista.

De cada indivíduo foram coletados cinco mililitros de sangue periférico em seringas descartáveis. Em todas as amostras sanguíneas foi realizada a lise de glóbulos vermelhos para posterior extração de DNA genômico utilizando cloreto de sódio 5M e álcool etílico. Para verificar a qualidade das amostras, foram realizadas eletroforese em gel de agarose 1% e quantificação por espectrofotometria (260 nm). As amostras foram diluídas até uma concentração de 10ng/μl, para uso posterior nas reações de amplificação.

A reação de amplificação do gene XRCC1 foi realizada utilizando: primer forward 5'- CAAGTACAGCCAGGTCCTAG -3' e primer reverse 5'- CCTCCCTCATCTGGAGTAC -3'. A ciclagem programada teve uma desnaturação inicial de 95°C por dois minutos, seguida de 35 ciclos: desnaturação a 94°C por 15

segundos, anelamento por 45 segundos a 57°C, extensão por 45 segundos a 72°C e finalmente extensão final por cinco minutos a 72°C (Au, Salama, Sierra-Torres, 2003).

A amplificação do gene XPD, também foi realizada utilizando: primer forward 5'-CTGCTCAGCCTGGAGCAGCTAGA-ATCAGAGGACGCTG- 3' e primer reverse 5'-AAGACCTTAG-CACCACCG-3'. A ciclagem programada teve desnaturação inicial de 95°C por dois minutos, seguida de 40 ciclos: 94°C por 15 segundos, 67°C por 30 segundos e 72°C por 45 segundos, seguidos de uma extensão final a 72°C por cinco minutos (Au, Salama, Sierra-Torres, 2003).

A confirmação da amplificação do fragmento gênico foi realizada por eletroforese em gel de agarose 1%.

Após a realização da amplificação através da reação em cadeia da polimerase (PCR), foi realizada a digestão enzimática dos fragmentos amplificados para genotipagem (Restriction Fragment Length Polymorphism-Polimerase Chain – RFLP-PCR) do polimorfismo do gene XRCC1 (Arg399Gln), utilizando a enzima Nci I (Promega®) e do gene XPD (Lys751Gln), utilizando a enzima Pst I (Promega®). Os fragmentos gerados foram verificados através da eletroforese em gel de poliacrilamida 6%. Para verificação da existência de diferença significativa entre os resultados obtidos nos indivíduos expostos e não expostos, foi aplicado o teste de qui-quadrado considerando o limite mínimo de significância de 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A caracterização da população estudada, bem como os tipos de agrotóxicos usados na lavoura, está demonstrada nas **Tabelas 1 e 2**. É importante ressaltar que após avaliação da média da idade e do tempo de exposição aos agrotóxicos, foi notado que esses indivíduos passaram mais da metade da vida em contato com esses agentes químicos (**Tabela 1**).

Tabela 1. Dados referentes a população estudada.

	Indivíduos não expostos (n=15)	Indivíduos expostos (n=30)	Valor p
	m (dp)	m (dp)	
Idade (anos)	47,33 (11,29)	45,7 (10,20)	0,321
Tempo de exposição* (anos)	0 (0) n (%)	24,5 (14,39) n (%)	< 0,05
Branco	7 (46,66)	10 (33,33)	0,213
Pardos	6 (40)	15 (50)	0,080
Negros	2 (13,34)	5 (16,67)	0,324
Amarelos	0 (0)	0 (0)	

m= média; dp=desvio padrão; * tempo de exposição aos agrotóxicos.

Tabela 2. Agrotóxicos utilizados pelos indivíduos expostos. Classificação dos agrotóxicos de acordo com Lei Federal 7802 de 11/07/89

Classificação dos agrotóxicos quanto à sua ação e grupo químicos	n (%) de indivíduos que usam ou já usaram esse tipo de agrotóxico
<i>Inseticidas:</i>	
Organofosforados	25 (83,33)
Carbonatos	13 (43,33)
Organoclorados	9 (30)
Piretróides	5 (16,66)
<i>Fungicidas:</i>	
Etileno-bis-ditiocarbonatos	6 (20)
Trifenil estânico	2 (6,6)
Captan	4 (13,33)
Hexaclorobenzeno	4 (13,33)
<i>Herbicidas:</i>	
Paraguat	6 (20)
Glifosato	30 (100)
Pentacloroofenol	5 (16,66)
Derivados do ácido fenoxiacético	20 (66,66)
Dinitrofenóis	19 (63,33)
<i>Raticidas</i>	15 (50)
<i>Acaricidas</i>	25 (83,33)
<i>Nematicidas</i>	27 (90)
<i>Molusquicidas</i>	15 (50)
<i>Fungigantes</i>	28 (93,33)

Através da genotipagem do fragmento do gene XRCC1 399, foi possível verificar que o genótipo selvagem (Arg/Arg) foi encontrado em 33,33% dos indivíduos expostos e em 20% dos não expostos. O genótipo heterozigoto para a mutação (Arg/Gln) foi encontrado em 50% dos indivíduos expostos e em 73,33% dos não expostos e o genótipo homozigoto para mutação (Gln/Gln) foi encontrado em 16,66% dos indivíduos expostos e em 6,66% dos não expostos (**Figura 1**). Após a análise estatística observamos que a distribuição dos genótipos não diferenciou os grupos estudados ($p = 0,3154$; $\chi^2 = 2,31$).

Com a genotipagem do fragmento do gene XPD 751, foi verificada a presença do genótipo selvagem (Lys/Lys) em 43,3% dos indivíduos expostos e em 40,0% dos não expostos. O genótipo heterozigoto para a mutação (Lys/Gln) foi encontrado em 50,0% dos indivíduos expostos e em 53,3% dos não expostos, e o genótipo homozigoto para mutação (Gln/Gln) foi encontrado em 6,7% dos indivíduos expostos e em 6,7% dos não expostos (**Figura 2**). Após a análise estatística observamos que a distribuição

Figura 1. Presença dos genótipos (Arg/Gln, Arg/Arg e Gln/Gln)- gene XRCC1 nos grupos de indivíduos não expostos e expostos aos agrotóxicos.

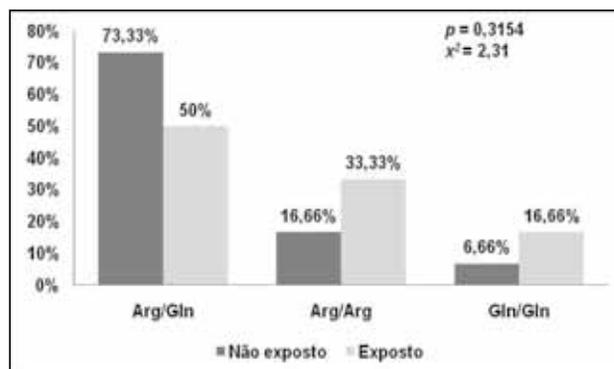
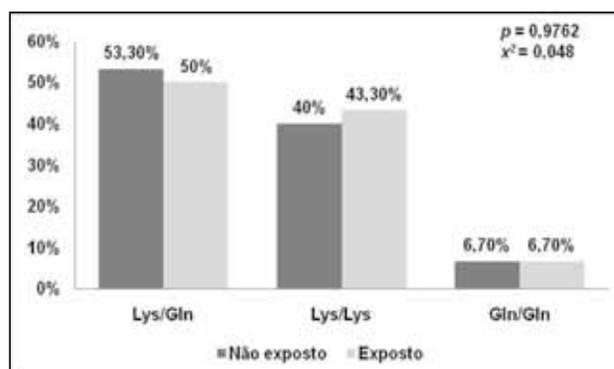


Figura 2. Presença dos genótipos (Lys/Gln, Lys/Lys e Gln/Gln)- gene XPD nos grupos de indivíduos não expostos e expostos aos agrotóxicos.



dos genótipos também não diferenciou os grupos estudados ($p = 0,9762$; $\chi^2 = 0,048$).

Dentre os indivíduos expostos, observou-se que 30% deles eram heterozigotos para a mutação em ambos os genes (XPD Lys751Gln e XRCC1 Arg399Gln). No grupo de não expostos, 40% também apresentaram esse genótipo para ambos os genes.

DISCUSSÃO

O Brasil está entre os principais consumidores mundiais de agrotóxicos. A maior utilização dessas substâncias é na agricultura, especialmente nos sistemas de monocultura, em grandes extensões, porém os cuidados com o seu manuseio continuam sendo frequentemente negligenciados pelos aplicadores (Paumgarten, 1998). Nossos dados

demonstram que os trabalhadores rurais passam grande parte de suas vidas na lavoura em contato com diferentes substâncias químicas.

Substâncias químicas podem danificar a molécula de DNA e estes danos devem ser reparados pelos genes de reparo de DNA, que agem por diversas vias. Os polimorfismos em genes de reparo do DNA podem levar a uma falha nesses mecanismos, aumentando o risco para o aparecimento de câncer (Berra, Menck 2006).

Em nosso estudo, a presença do genótipo mutado nos genes estudados foi marcante nos dois grupos. Além disso, 30% dos expostos e 40% dos não expostos apresentaram o genótipo heterozigoto para a mutação em ambos os genes de reparo estudados, levando assim a uma necessidade do monitoramento molecular do grupo exposto, já que além do genótipo mutado esses indivíduos sofrem a exposição a várias classes de agrotóxicos durante vários anos, e essa exposição pode aumentar o risco de desenvolver câncer.

Vários estudos confirmam a relação entre os polimorfismos estudados e o desenvolvimento de alguns tipos de cânceres.

O polimorfismo Arg399Gln do gene XRCC1 foi relacionado com a suscetibilidade para desenvolver alguns tipos de cânceres (Kelsey et al., 2004). Outra relação foi encontrada por Xing et al. (2002), que sugeriram uma associação entre o aumento do risco de desenvolvimento de carcinoma de células escamosas do esôfago e polimorfismos no XRCC1, em um estudo com a população coreana envolvendo o gene XRCC1 (Arg194Trp e Arg399Gln) e o gene XPD (Asp312Asn e Lys751Gln).

O polimorfismo Lys751Gln do gene XPD tem sido associado ao câncer de pulmão, câncer colo-retal e melanoma (Duell et al., 2000; Tomescu et al., 2001; Palli et al., 2001; Spitz et al., 2001; Hou et al., 2002; Qiao et al., 2002; Tang et al., 2002; Matullo et al., 2003; Yeh et al., 2005). Brewster et al. (2004) relata que pelo menos uma cópia do alelo Gln do XPD aumenta o risco de desenvolvimento de cânceres secundários como o de próstata, pulmão e mama .

Os dados encontrados em nosso estudo revelam que, dos indivíduos expostos analisados, 30% apresentaram mutação tanto no gene XRCC1 (Arg399Gln), como no gene XPD (Lys751Gln). A investigação da frequência desses mesmos polimorfismos aqui estudados revelou que a associação entre eles é um fator importante para o aumento do risco de desenvolver câncer de pulmão (Zhou et al., 2003).

Outro estudos realizados na população brasileira também demonstram que os genótipos Arg/Gln do gene XRCC1 e Lys/Gln do gene XPD são comuns (Zhou, Elledge, 2000; Duarte et al., 2005; Dufloth et al., 2005; Canalle et al., 2006).

CONCLUSÕES

O achado de uma porcentagem elevada de mutações em indivíduos expostos e não expostos e o elevado tempo de exposição a agrotóxicos, requer outros estudos que envolvam a análise da instabilidade cromossômica para dar suporte aos resultados encontrados. Entretanto, fica evidente a importância do monitoramento molecular das populações expostas a mutagênicos, principalmente os trabalhadores rurais que são expostos a agrotóxicos por vários anos, e também a realização de um trabalho educativo relativo às noções de biossegurança aos trabalhadores rurais.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Sagrado Coração, USC, pela estrutura concedida para a realização deste trabalho. Ao suporte técnico de Wilson Orcine. E principalmente aos trabalhadores rurais de Bauru, Braúna e Itajobí.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAVANJA, M. C.; HOPPIN, J. A.; KAMEL, F. Health effects of chronic pesticide exposure cancer and neurotoxicity. **Public Health**, v. 25, p. 155-197, 2004.
- ALBERTS, B. et al. **Molecular Biology of the Cell**. 4th edition, New York: Garland Science, 2002.
- AU, W.W.; SALAMA, S.A.; SIERRA-TORRES, C.H. Functional characterization of polymorphisms in DNA repair genes using cytogenetic challenge assays. **Environ. Health Perspect.**, v. 111, n. 15, p.1843-1850, 2003.
- BERRA, C. M.; MENCK, C. F. M. Estresse oxidativo, lesões no genoma e processos de sinalização no controle do ciclo celular. **Química Nova**, v.29, n. 6, p. 1340-1344, 2006.
- BOLOGNESI, C. Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies. **Mutat. Res.**, v. 543, n. 3, p. 251-272, 2003.
- BREWSTER, A. H. et al. XPD polymorphism and risk of subsequent cancer in individuals with melanoma skin cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v. 13, n. 8, p. 1271-1275, 2004.
- CANALLE, R. et al. Polymorphisms in the thymidylate synthase promoter and the DNA repair genes XRCC1 and XPD in a Brazilian population. **Environ. Mol. Mutagen**, v. 47, n.9, p. 725-732, 2006.
- DELIGEZER, U.; AKISIK, E. E.; DALAY, N. Lack of association of XRCC1 codon 399 Gln polymorphism with chronic myelogenous leukemia. **Anticancer res.**, v. 27, p. 2453-2456, 2007.
- DELIGEZER, U.; DALAY, N. Association of the XRCC1 gene polymorphisms with cancer risk in Turkish breast cancer patients. **Exp. Mol. Med.**, v. 36, n. 6, p. 572-575, 2004.

- DUARTE, M. C. et al. Polymorphisms of the DNA repair genes XRCC1 e XRCC3 in Brazilian population. **Genetics and Molecular Biology**, v.28, n. 3, p. 397-401, 2005.
- DUCELL, E. J. et al. Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1 and ERCC2 and biomarkers of DNA damage in human blood mononuclear cells. **Carcinogenesis**, v. 21, n.5, p. 965-971, 2000.
- DUFLOTH, R.M. et al. DNA repair gene polymorphisms and susceptibility to familial breast cancer in a group of patients from Campinas, Brazil. **Genetics and Molecular Research**, v.4, n.4, p. 771-782, 2005.
- FRIEDBERG, E.C. The discovery that xeroderma pigmentosum (XP) results from defective nucleotide excision repair. **DNA repair**, v.3, n.2, p. 183-195, 2004.
- GOODE, E. L.; Ulrich, C. M.; POTTER, J. D. Polymorphisms in DNA Repair Genes and Associations With Cancer Risk. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 11, n.12, p. 1513-1530, 2002.
- HOU, S.M. et al. The XPD variant alleles are associated with increased aromatic DNA adduct level and lung cancer risk. **Carcinogenesis**, v. 23, n.4, p.599-603, 2002.
- HU, Z. et al. A promoter polymorphism (-77T>C) of DNA repair gene XRCC1 is associated with risk of lung cancer in relation to tobacco smoking. **Pharmacogenet Genomics**, v. 15, n. 7, p. 457-463, 2005.
- KELSEY, K. T. et al. A population-based case-control study of the XRCC1 Arg399Gln polymorphism and susceptibility to bladder cancer. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v. 13, n. 8, p. 1337-1341, 2004.
- KUSHIK, J.; DHARMANI, C. Epidemiology of Pesticide Exposure and Cancer: a Review. **Environ. Health.**, v. 20, n. 1, p. 15-38, 2005.
- LEE, S. G. et al. Genetic polymorphisms of XRCC1 and risk of gastric cancer. **Cancer Lett.**, v. 187, n.1-2, p. 53-60, 2002.
- LOPEZ, M. F. C. et al. Polymorphisms in XPC, XPD, XRCC1, and XRCC3 DNA repair genes and lung cancer risk in a population of Northern Spain. **BMC cancer**, v.16, p.162-199, 2007.
- MATULLO, G. et al. XRCC1, XRCC3, XPD gene polymorphisms, smoking and (32)P-DNA adducts in a sample of healthy subjects. **Carcinogenesis**, v. 22, n.9, p. 1437-1445, 2003.
- PALLI, D. et al. DNA adduct levels and DNA repair polymorphisms in traffic-exposed workers and a general population sample. **In. J. Cancer**, v. 94, n.1, p. 121-127, 2001.
- PAUMGARTTEN, F. R. et al. Levels of organochlorine pesticides in the blood serum of agricultural workers from Rio de Janeiro state, Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 14, n. 3, p. 33-39, 1998.
- QIAO, Y. et al. Rapid assessment of repair of ultraviolet DNA damage with a modified host-cell reactivation assay using a luciferase reporter gene and correlation with polymorphisms of DNA repair genes in normal human lymphocytes. **Mutat. Res.**, v. 509, n.1-2, p. 165-174, 2002.
- SEEDHOUSE, C. et al. The genotype distribution of the XRCC1 gene indicates a role for base excision repair in the development of therapy-related acute myeloblastic leukemia. **Blood**, v. 100, n. 10, p. 3761-3766, 2002.
- SPITZ, M.R. et al. Modulation of nucleotide excision repair capacity by XPD polymorphisms in lung cancer patients. **Cancer Res**, v. 61, n.4, p. 1354-1357, 2001.
- TAE, K. et al. Association of DNA repair gene XRCC1 polymorphisms with head and neck cancer in Korean population. **Int. J. Cancer**, v. 11, n. 5, p. 805-808, 2004.
- TANG, D. et al. Polymorphisms in the DNA repair enzyme XPD are associated with increased levels of PAH-DNA adducts in a case-control study of breast cancer. **Breast Cancer Res. Treat.**, v. 75, n.2, p. 159-166, 2002.
- TOMESCU, T. et al. Nucleotide excision repair gene XPD polymorphisms and genetic predisposition to melanoma. **Carcinogenesis**, v. 22, n. 3, p. 403-408, 2001.
- XING, D. et al. Polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XPD and their associations with risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. **Int. J. Cancer**, v. 100, n. 5, p. 600-605, 2002.
- ZHOU, B.B.; Elledge, S.J. The DNA damage response: putting checkpoints in perspective. **Nature**, v. 498, n. 6811, p. 433-439, 2000.
- ZHOU, W. et al. Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1 and ERCC2, smoking, and lung cancer risk. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v. 12, n. 4, p. 359-365, 2003.
- YEH, C. C. et al. Polymorphisms of the XRCC1, XRCC3, & XPD genes, and colorectal cancer risk: a case-control study in Taiwan. **BMC Cancer**, v. 5, n. 12, 2005.

INFECÇÃO HOSPITALAR NEONATAL

MONIKY SALMAZO TAKAKI¹
MYLENA KELLEN PEREIRA¹
ELONI APARECIDA FONTANA²
SELMA BERMEJO MENECELLI RIVA³
CÁTIA REZENDE^{4*}

1. Discente, Curso de Farmácia, Centro Universitário de Votuporanga – UNIFEV.
2. Farmacêutica-Bioquímica, Docente em Disciplina de Hematologia, Centro Universitário de Votuporanga – UNIFEV.
3. Farmacêutica-Bioquímica, Docente em Disciplina de Farmácia Clínica e Hospitalar, Centro Universitário de Votuporanga – UNIFEV.
4. Farmacêutica-Bioquímica, Docente em Disciplina de Microbiologia, Centro Universitário de Votuporanga – UNIFEV.

Autor responsável: Cátia Rezende. E-mail: rezendecatia@hotmail.com

RESUMO

As infecções nosocomiais em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal são de grande preocupação para profissionais da área de saúde, por ainda terem altos índices de morbimortalidade. Este trabalho objetivou realizar uma revisão bibliográfica de artigos científicos analisando as principais infecções neonatais e seus respectivos fatores de riscos, bem como os agentes etiológicos, diagnóstico e tratamento. Portanto, a redução das infecções nosocomiais neonatais constitui um objetivo constante nas atividades dos profissionais de saúde, sendo fundamental uma equipe treinada e atenta às mudanças sutis e rápidas que prenunciam infecções, propiciando, assim, uma maior qualidade na assistência à saúde prestada pela instituição.

Palavras-chave: Recém-nascido. Infecção hospitalar. Fatores de riscos. Tratamento.

INTRODUÇÃO

A Infecção Hospitalar (IH) é definida como doença adquirida após a admissão do paciente e que se manifesta durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares. Essa pode ser causada por um vírus, bactéria, fungo ou parasita que não estava incubada à admissão hospitalar (GARNER et al, 1988; PETER & CASHORE, 1990; NELSON, 1992; BRASIL, 1998).

As infecções hospitalares do recém nascido são adquiridas durante a passagem pelo canal do parto (fon-

te materna) ou no período da sua internação (ambiente hospitalar, equipamento ou equipe de saúde), exceto adquiridas por via transplacentária ou associadas à rotura de membrana amniótica por período superior a 24 horas antes do parto (SILVA et al., 2008). As que se manifestam após as primeiras 48 e 72 horas de vida, são denominadas neonatais (GOLDMANN, 1989; BRASIL, 1998).

Durante o nascimento, o recém nascido é colonizado pela microbiota materna durante a passagem pelo canal do parto. Desta maneira, há diferenças significativas na rapidez da colonização e também nos tipos de microrganismos quando associados ao parto cesárea e ao normal, sendo a colonização mais lenta e rápida, respectivamente (BRASIL, 1998).

A exposição do recém nascido à vida extra-uterina o favorece ao contato com agentes infecciosos. Entretanto, o recém nascido apresenta uma imaturidade imunológica que agrava este contato e o torna mais suscetível ao desenvolvimento de IH (CALIL et al., 2001).

Neste cenário, as infecções pós-natais são comuns e associadas ao maior contingente de óbitos (SILVA et al., 2008).

As taxas de infecção hospitalar em unidades neonatais variam de acordo com características de infra-estrutura e recursos humanos da unidade de tratamento, de fatores relacionados ao recém-nascido e dos métodos de diagnóstico e tratamento utilizados (ADAMS-CHAPMAN & STOLL, 2002; STOLL et al., 2002). Estudos têm demonstrado taxas variando entre 8,4 a 26% (SOHN et al., 2001; SCHWAB et al., 2007) e forte correlação com mortalidade e morbidade neonatal (KAMADA et al., 2003; BORGUESI & STRONATI, 2008).

Além disso, associa-se aos elevados custos hospitalares, pois a hospitalização do recém nascido com infecção é três vezes mais prolongada, do que daquela que não adquire infecção (MUSSI-PINHATA & NASCIMENTO, 2001; ALVES & GOMES, 2002).

Dentro deste contexto, o presente estudo objetivou realizar uma revisão sobre o assunto, abordando aspectos como transmissão, patógenos bacterianos e topografias, contribuindo com o conhecimento científico importante na escolha do diagnóstico laboratorial e tratamento, e consequentemente no melhor prognóstico do paciente.

TRANSMISSÃO

No processo da gestação o recém-nascido está protegido por líquido amniótico que proporciona um ambiente estéril. Este ambiente é rompido no nascimento, sendo colonizado pela microbiota vaginal materna e secundariamente por microrganismo presentes no ambiente hospitalar (berçário) (GARNER et al., 1988).

A colonização do recém-nascido inicia-se na pele e mucosas, respiratórias e digestivas. As infecções habitualmente desenvolvem-se a partir da invasão local dos locais colonizados ou sistêmica, determinando manifestações clínicas variadas (GARNER et al., 1988; DONOWITZ, 1993; CALIL, 2002).

As infecções neonatais de origem materna são classificadas como precoce, pois geralmente a evidência diagnóstica ocorreu nas primeiras 48 horas de vida; já, a tardia manifesta-se após esse período e tem como origem outras vias de transmissão (ANVISA, 2008).

O contato direto ocorre através do recém nascido com o indivíduo infectado ou colonizado ou equipe médica, este último preferencialmente via mão (GOLDMANN, 1989; PETER & CASHORE, 1990).

O contato com objetos inanimados contaminados (termômetro, aparelhos de ventilação mecânica) perfaz outra via importante de transmissão (BOUSSO et al., 1995). Dentre os principais fatores determinantes da maior incidência de infecções hospitalares estão: microbiota materna, microrganismos presentes nas mãos da equipe médica, presença de fluidos nas superfícies inanimadas e tipo de leite utilizado na alimentação (DONOWITZ, 1993).

FATORES DE RISCO

Além do grau de imaturidade imunológica do recém nascido, as infecções hospitalares estão associadas à presença de fatores de risco (BOUSSO et al., 1995; SCHWAB et al., 2007; SIVASTRAVA & SHETTY, 2007). Os principais fatores de risco relatados na literatura que corroboram para a manifestação da infecção são: prematuridade, baixo peso no nascimento, baixa idade

gestacional, antibioticoterapia de amplo espectro, nutrição parenteral, gemelaridade, ruptura prematura de membrana amniótica, infecções maternas, corioamnionites, distúrbios metabólicos, malformação e colocação de válvula ventrículo-peritonial (St. GEME et al., 1984; RAMOS & COSTA VAZ, 1985; KLEIN & MARCY, 1990; KLEIN & REMINGTON, 1990; COWLES & GONIK, 1992; MIURA, 1997; KOPELMAN et al., 2001; PERSSON et al., 2002; PESSOA-SILVA et al., 2004; OLIVEIRA, 2005; GEFFERS et al., 2008;; PITTET et al., 2008).

A rotura prematura da membrana proporciona a invasão de microrganismos da vagina para a cavidade intra-amniótica, encontrada em até 50% dos casos. A incidência de infecção neonatal pode se elevar em 10 vezes em gestantes com diagnóstico de infecção (ARAÚJO et al., 1994).

Correa e colaboradores (2001) relataram que o peso ao nascer ($P < 2500g$) é a medida mais exata do risco de infecção hospitalar. Outro estudo sugere que o risco de infecção aumenta de 4 a 10 vezes para recém nascido nessas condições (KLIEGMAN & CLAPP, 1991). Agravando, encontram-se a quebra de barreira anatômica, como utilização de cateteres endovenosos, sondas urinárias, ventilação mecânica e sondas enteral e o tempo de permanência no hospital (COUTO et al., 1997).

O uso indiscriminado de antibióticos induz o desenvolvimento de cepas multirresistentes e crescimento de outros microrganismos. Esse processo é comum nas infecções neonatais por *Candida* sp de origem endógena (KLIEGMAN & CLAPP, 1991; YAMAMURA et al., 2001). Krebs e Taricco relataram que 38% dos pacientes com IH neonatal estava recebendo antibioticoterapia antes do diagnóstico, devido à presença de infecção prévia.

DIAGNÓSTICO

Dados clínicos e laboratoriais, Raio-X, ultrassom, endoscopia são utilizados para detectar e determinar a classificação de uma infecção (GARNER et al., 1988; PETER & CASHORE, 1990; NELSON, 1992). Os sinais clínicos de infecção hospitalar são discretos e na grande maioria com evolução rápida, podendo evoluir a um estado de sepse, sendo que os maiores índices de mortalidade em neonatos ocorreram com manifestação dos sintomas antes de 24 horas de vida. Na maioria das vezes esses estão sintomáticos no momento do parto ou manifestam nas primeiras 48 horas de vida (St. GEME et al., 1984; KLEIN & MARCY, 1990; COWLES & GONIK, 1992).

Os principais sinais clínicos observados são: variações na temperatura corporal; letargia ou irritabilidade; tremores; convulsões; abaulamento de fontanela, alterações do tono muscular; gemidos; respiração irregular; taquipnéia; crises de apnéia; vômitos; diarreia; disten-

são abdominal; cianose; palidez; icterícia; taquicardia e arritmias (SILVA et al., 2008).

TOPOGRAFIA

Sistema Nervoso Central

A meningite neonatal é ocasionada pelo processo infeccioso nas meninges, ocorrendo entre o nascimento e o 28º dia de vida, é mais comum no primeiro mês de vida com incidência variável (. Em países desenvolvidos, a incidência varia entre 0,2 a 0,5 caso por 1000 nascidos vivos, já em países em desenvolvimento, este valor é substancialmente maior (0,3 a 1 caso por 1000 nascidos vivos) (ISAACS, 2000; KLEIN, 2000).

A mortalidade nos diferentes centros de tratamento varia de 17% a 29%, com taxa de seqüelas de 15% a 68% dos sobreviventes (KLINGER et al., 2000; STEVENS et al., 2003).

Estudos demonstraram que o prognóstico da doença é influenciado pelos fatores de risco associados ao tipo da bactéria, a sensibilidade da mesma aos antimicrobianos, a duração do tratamento e a presença de complicações (KREBS & TARICCO, 2004).

Existe uma correlação entre o tipo de patógeno, a idade do recém-nascido e a forma de aquisição. Nos primeiros dias de vida, a transmissão vertical é mais comum, sendo o *Streptococcus agalactiae* (grupo B), a *Escherichia coli* e a *Listeria monocytogenes*, os patógenos mais comuns. Após esta fase, os principais patógenos envolvidos são: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis* (KREBS & TARICCO, 2004).

Krebs e Taricco (2004) relataram outras bactérias envolvidas na meningite bacteriana: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Alcalygenes xilosoxidans* (KREBS & TARICCO, 2004).

TRATO RESPIRATÓRIO INFERIOR

A pneumonia é uma inflamação ou infecção dos pulmões que afeta os bronquíolos terminais, alvéolos e interstício pulmonar, pode ser adquirida por aspiração de secreções infectadas ou por via hematogênica. Cerca de 50% dos óbitos em neonatos estão relacionados aos distúrbios respiratórios (CONSOLO et al., 2002).

As pneumonias neonatais ocorrem nas quatro primeiras semanas de vida após o nascimento. A maioria é de origem bacteriana, sendo as principais: *Streptococcus* não hemolítico, *Streptococcus agalactiae* (do grupo B), *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Klebsiella* sp. Outros estudos relataram com menor freqüência a *Pseudomonas*

sp e *Listeria* sp (DIVAN et al., s/d; BARBA, s/d; CORDERO et al.,2002; DO Ó, 2010). No grupo de dezenove (27,1%) neonatos colonizados, os microorganismos isolados incluem o gênero estafilococcus, enterobacterias e outros bacilos Gram-negativos não-fermentadores, consideram os recém-nascidos colonizados como um fator de risco para PAV (DO Ó, 2010).

Nos recém-nascidos, as pneumonias podem ser adquiridas por complicações maternas e ruptura prematura de membrana, com manifestações logo após o nascimento. Após 48 horas do nascimento, a ventilação mecânica torna-se o principal fator de risco (DIVAN et al.,s/d; BARBA, s/d; DO Ó, 2010).

Nas últimas décadas, é crescente a necessidade de ventilação mecânica em neonatos internados em Unidades de Tratamento devido ao baixo peso e às comorbidades pulmonares (BALTIMORE, 2003; BAI-HORNG SU et al., 2007; TOMMINSKA et al., 2007). O tempo de internação na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal é fator predisponente na manifestação de pneumonia (APISARNTHANARAK et al., 2003; PESSOA-SILVA et al., 2004; PETDACHAL, 2004; TIAN-MINGYUAN et al., 2007).

A prematuridade é outro fator de risco associado com infecções hospitalares, incluindo as pneumonias (GEFFERS et al., 2004; PITTET et al., 2008) demonstram que a maioria (80%) dos recém-nascidos com pneumonia tinha idade gestacional de 28 semanas (DO Ó, 2010).

A utilização de antimicrobianos no tratamento empírico de morbidades em neonatos está associada à emergência de microrganismos resistentes, influenciando no prognóstico dos mesmos (TEIXEIRA et al., 2006; CHLEBICKI & SAFDAR, 2007; DO Ó, 2010).

SEPSE

A sepsé é definida como uma síndrome clínica caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica resultante de uma infecção, que se apresenta, até 72 horas após o nascimento (KREBS et al., 2003; GOLDSTEIN et al.,2005; HAQUE, 2005). É classificada como tardia, quando é confirmada por uma ou mais hemoculturas, após 72 horas de vida (STOLL et al.,1996; FLIDEL-RIMON et al., 2004; HAQUE, 2005; HERNÁNDEZ et al.,2005; HERRMANN et al., 2008)

Nos países em desenvolvimento, a sepsé neonatal alcança níveis de até 15,4 casos para cada 1000 nascidos vivos (ESCHENBACH, 2002; ODDIE & EMBLETON, 2002). Este índice é variável de acordo com a presença de fatores de risco.

Na literatura existem fatores de risco documentados para a sepsé neonatal, os quais podem ser agrupados em fatores maternos, neonatais ou ambientais. Os principais associados aos neonatais são: prematuridade, imaturidade

do sistema imunológico, procedimentos invasivos terapêuticos, ventilação mecânica, nutrição parenteral, antibióticoterapia de amplo espectro e internação hospitalar prolongada (MIURA, 2003; HAQUE, 2005; HERNÁNDEZ et al., 2005; HERRMANN et al., 2008). Dentre os maternos, destacam-se: trabalho de parto prematuro, ruptura de membranas mais de 18 horas antes do parto, colonização materna por *Streptococcus agalactiae*, febre materna (> 38 °C) durante ou imediatamente após o trabalho de parto e corioamnionite (SCHUCHAT et al., 2000; ESCHENBACH, 2002; ODDIE & EMBLETON, 2002).

Os principais agentes etiológicos da sepse são: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus sp.*, *Staphylococcus coagulase negativo*, Enterobactérias e *Candida sp* (BENITZ et al., 1999; ESCHENBACH, 2002; ODDIE & EMBLETON, 2002; RUBIN et al., 2002; POLIN, 2003; HEEG, 2006; HERRMANN et al., 2008).

TRATAMENTO

Mesmo com os avanços farmacêuticos nos últimos 30 anos, e o desenvolvimento de novas drogas antimicrobianas, é prevalente o índices de morbi-mortalidade nas infecções neonatais. O tratamento empírico das topografias de infecção nosocomial neonatal é geralmente baseado nos sinais e sintomas do neonato. Caso os antibióticos padronizados para essa terapia inicial não seja eficaz, recomenda-se à equipe médica a escolha de uma segunda opção mais adequada. Muitas vezes pode acontecer da antibioticoterapia não ser suficiente para combater as síndromes infecciosas, necessitando de uma intervenção cirúrgica (VERAS et al., s/d).

Em casos de fatores de riscos, recomenda-se a terapia empírica de largo espectro, mesmo antes dos resultados bacteriológicos (MANUAL, 2002).

Entretanto, mesmo essa medida sendo tomada para elevar a sobrevivência do neonatal, a mesma apresenta como desvantagem o elevado custo à Instituição e também o aumento da seleção de cepas resistentes com conseqüente resistência. Então, assim que ocorra a identificação do microrganismo e sua sensibilidade aos antimicrobianos, deve-se ajustar a terapia de acordo com o antibiótico específico.

Espécies de *Staphylococcus* são agentes etiológicos importantes na IH neonatal. O *S. aureus* apresenta um crescente avanço em berçários, ocasionando surtos endêmicos. Já, os coagulase negativos têm caráter essencialmente nosocomial, responsável por aproximadamente 10% dos casos de sepse UTIs. Estudos têm demonstrado sensibilidade à vancomicina, à teicoplanina, à rifampicina e ao sulfa-trimetropim. O *S. aureus* é resistente às penicilinas anti-estafilocócicas, às cefalosporinas, às clindamicinas e aos aminoglicosídeos (MUNSON et al., 1982;

KLIEGMAN & CLAPP, 1991; MULLIGAN et al., 1993; FREIJ & MACCRACKEN, 1994).

Infecções neonatais ocasionadas por *Streptococcus agalactiae* (grupo B) e *Streptococcus pyogenes* (grupo A) são tratadas com penicilinas, sendo substituída por eritromicina em casos de reações alérgicas (DONOWITZ, 1993; FREIJ & MACCRACKEN, 1994; BOUSSO et al., 1995).

Surtos de sepses neonatais ocasionados por *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* possuem taxas de mortalidade de 17% (DOBSON & BAKER, 1990). Embora alguns enterococos ainda sejam sensíveis à penicilina e à ampicilina, a maioria já desenvolveu resistência através da produção de beta-lactamases, o que leva a escolha da vancomicina (BOUSSO et al., 1995).

Dentre os bacilos Gram-negativos, a *Escherichia coli* é a bactéria mais freqüente em sepses neonatais, seguida por *Klebsiella sp* e *Enterobacter sp*. O tratamento utilizado como primeira linha são os aminoglicosídeos, preferência para a amicacina. Em casos de resistência ou infecções do SNC, a cefalosporina de terceira geração (ceftriaxona ou cefatoxima) é a empregada. A sepse ocasionada por *Pseudomonas sp* é grave devido à imprevisibilidade da resposta terapêutica. A tobramicina e a ceftazidina são indicados. A associação de imipenem-cilastina apresenta eficácia, entretanto apresenta uso limitado em neonatal, assim como o ciprofloxacina (BOUSSO et al., 1995).

A *Candida albicans* é responsável pela maior parte das infecções IH fúngicas; recentemente, houve um crescimento de infecções por *Candida tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata*. O tratamento utilizado para sepses fúngicas é a anfotericina B e fluconazol (PHILLIPS & GOLLEDGE, 1991).

Os profissionais da saúde da UTI neonatal devem desenvolver esquemas de tratamento das infecções bem como a seleção dos agentes antimicrobianos adequados (NASCIMENTO & SILVA, 2006). Dentro deste contexto, a vigilância epidemiológica das infecções neonatais tem um papel importante na escolha da antibioticoterapia mais adequada e na prevenção, através de dados referentes à microbiota hospitalar, topografia, perfil epidemiológico das infecções, fatores de riscos e resistência aos antimicrobianos (FANAROFF et al., 1994; ALVES & GOMES, 2002).

O uso indiscriminado de antimicrobianos influencia no desenvolvimento de resistência bacteriana nos recém nascidos, sendo mais comum no ambiente hospitalar do que comunitário. Isso se deve, ao ambiente insalubre hospitalar, com grande rotatividade de pacientes, com diferentes patologias e etiologias. A história prévia do paciente também contribui no ciclo de resistência, como o uso prévio de antimicrobianos. Assim a troca de informações entre diferentes bactérias e como conseqüência a criação de cepas multirresistentes, é mais comum neste meio.

CONCLUSÕES

O profissional farmacêutico é de extrema importância na vigilância epidemiológica das infecções neonatais, pois é um profissional multidisciplinar, conhecedor das várias facetas que contribuem no aparecimento dessas infecções. Além disso, tem capacidade em conjunto com a equipe hospitalar, de desenvolver ações na prevenção, no diagnóstico e no tratamento mais eficazes, melhorando o prognóstico do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS-CHAPMAN, I.; STOLL, B.J. Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr*, v.14, p.157-64, 2002.
- ALVES, C.R.O.; GOMES M.M.F. Prevenção de infecção hospitalar em unidade de terapia intensiva neonatal. *Universidade de Santo Amaro*, v.3, p. 63-9, 2002.
- ANVISA. Definição dos critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia. Consulta Pública nº 13, 2008. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 15 nov.2010.
- APISARNTHANARAK, A., *et al.* Ventilator-Associated Pneumonia in Extremely Preterm Neonates in a Neonatal Intensive Care Unit: Characteristics, Risk Factors, and Outcomes. *Pediatrics*, v. 112, n. 6, p. 1283-1289, 2003.
- ARAÚJO, M.C.K.; FEFERBAUM, R.; VAZ, F.A.C.; RAMOS, J.L.A. Infecção Neonatal, Rotura Prematura de Membranas Amnióticas e Corioamnionite. *Divisão de Pediatria do Hospital Universitário - USP, São Paulo*, v.16, n.3, p.94-101, 1994.
- BAI-HORNG SU., *et al.* Nosocomial infection in a neonatal intensive care unit: A prospective study in Taiwan. *American Journal of Infection Control*, v. 35, p. 190-195, 2007.
- BALTIMORE, R. S. The difficult of diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Pediatrics*, v. 112, p. 1420-1421, 2003.
- BARBA, M.F. Diagnóstico por imagem da insuficiência respiratória do recém-nascido. *Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)*, s/d. Disponível em: http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=231. Acesso em 03 nov 2010.
- BENITZ, W.E.; GOULD, J.B.; DRUZIN, M.L. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics*, v.103, p.1-14, 1999.
- BORGUESI, A.; STRONATI, M. Strategies for the prevention of hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. *The Journal of Hospital Infection*, v.68, p.293-300, 2008.
- BOUSSO, A., *et al.* Infecção Hospitalar em Recém-Nascidos. *UTI Pediátrica da Divisão de Pediatria do Hospital Universitário, São Paulo*, v.17, n.1, p.10-37, 1995.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.616 de 12 de maio de 1998. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/2616_98.htm. Acesso 15 nov. 2010.
- CALIL, R. Diagnóstico das infecções hospitalares em recém nascidos. In: RITCHTMAN, R. *Diagnóstico e Prevenção de Infecção Hospitalar em Neonatologia*, São Paulo, APECIH, 2002.
- CALIL, R. *et al.* Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use cephalosporins. *Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology*, v. 29, n. 3, p.133-138, 2001.
- CHLEBICKI, M. P.; SAFDAR, N. Tropical chlorhexidine for prevention of ventilator associated pneumonia: A meta-analysis. *Critical care medicine*, v.35, n.2, p.595-602, 2007.
- CONSOLO, L.C.; PALHARES, D.B.; CONSOLO, L.Z. Avaliação da função pulmonar de recém-nascidos com síndrome de desconforto respiratório em diferentes pressões finais expiratórias positivas. *Jornal de Pediatria*, v. 78, n. 5, p. 403-408, 2002.
- CORDERO, L., *et al.* Surveillance of ventilator-associated pneumonia in very lowbirth weight infants. *American Journal of Infection Control*, v. 30, n. 1, p. 32-39, 2002.
- COUTO, R.C.; PEDROSA, T.M.G.; NOGUEIRA, J.M. *Infecção Hospitalar: epidemiologia e controle*. São Paulo: Médica e Científica, 1997.
- COWLES, T.A.; GONIK, B. Perinatal infections. In: FANAROFF, A.A.; MARTIN, R.J. *neonatal perinatal medicine diseases of the fetus and infant*. 5. e. Baltimore, Mosby, p.251 -71, 1992.
- DIVAN, L. A., *et al.* Protocolo de Assistência Médico-Hospitalar da Clínica Pediátrica, Pneumonias Bacterianas Agudas Adquiridas na Comunidade. *Hospital Municipal Infantil Menino Jesus - PMSP*, s/d. Disponível em : http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/HIMJ_protocolo_pneumonias_1254773706.pdf. Acesso em 25 out 2010.
- DOBSON, S.R.M; BAKER, C.J.: Enterococcal sepsis in neonates: Features by age at onset and occurrence of focal infection/*Pediatrics*, 85:165, 1990.
- DONOWITZ, L.G. Infection in the Newborn. In *Prevention and Control of Nosocomial Infections - Richard P. Wenzel*, n.2, p.796-811, 1993.
- ESCHENBACH, D.A. Prevention of neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med*, v.25, p.280-281, 2002.
- FANAROFF, A.A., *et al.* A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. *N. Engl. J. Med*, v.330, p.1107-1113, 1994.
- FLIDEL-RIMON, O.; *et al.* Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, v.89, p.289-92, 2004.
- FREIJ, B.J.; MACCRACKEN, JR. G.H. Acute Infections. In *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. Gordon B. Avery, Mary Ann Fletcher, and Mhairi G. MacDonald: Ch. 48. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, p. 1082-1116, 1994.

- GARNER, J.S., *et al.* CDC definitions for nosocomial infections., Am. J. Infect. Control, v.16, p.128 - 141, 1988.
- GEFFERS, C., *et al.* Incidence of healthcare-associated infections in high-risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants. The Journal of Hospital Infection, v.68, p.214-221, 2008.
- GOLDMANN, DA. Prevenção e tratamento das infecções neonatais. Clin. D. Inf. Am, v.4, p.813-845, 1989.
- GOLDSTEIN, B.; GIROIR, B.; RANDOLPH, A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*, v.6, p.2-8, 2005.
- HAQUE, K. N. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care*, p.45-9, 2005.
- HEEG, P. Infecciones nosocomiales en neonatología y unidades de cuidado intensivo neonatales (UCIN). *International federation of Infection Control*, v.2, p.85-7, 2006.
- HERNÁNDEZ, M.E.; *et al.* Análisis de episodios de sepsis en una unidad de cuidados intensivos neonatal. *Rev Panam Infectol*, v.7, p.22-8, 2005.
- HERRMANN, D.M.M.L.; AMARAL, L.M.B.; ALMEIDA, S.C. Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Sepse Neonatal Tardia em uma Unidade de Terapia Intensiva. *Pediatria*, São Paulo, v.30, n.4, p.228-236, 2008.
- ISAACS, D. The management of neonatal meningitis. *Current Paediatrics*, v.10, p.96-103, 2000.
- KAMADA, I.; ROCHA, S.; BARBEIRA, C. Hospitalización em unidade de terapia intensiva neonatal em Brasil - 1998-2001. *Revista latino- Americana de Enfermagem*, v.11, n.4, p.436-443, 2003.
- KLEIN, J.O.; MARCY, S.M. Bacterial sepsis and meningitis. In: REMINGTON, J.S.; KLEIN, J.O. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, n.3, p.610-44, 1990.
- KLEIN, J.O.; REMINGTON, J.S. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: REMINGTON, J.S.; KLEIN, J.O. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, n.3, p.l - 14, 1990.
- KLEIN, JO. Bacterial sepsis and meningitis. In Remington JS, Klein JO. (EDS) *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, n.5, p.943-998, 2000.
- KLIEGMAN, R.M.; CLAPP, D.W. Rational Principles for Immunoglobulin Prophylaxis and Therapy of Neonatal Infections. *Clin Perinatol*, v.18, p.303- 324, 1991.
- KLINGER G.; CHIN, CN.; BEYENE, J.; PERLMAN M. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis. *Pediatrics*, v.106, p.477-482, 2000.
- KNITTLE, M.A.; EITZMAN, D.V.; BAER, H. Role of hand contamination of personnel in the epidemiology of gram negative nosocomial infections. *J. Pediatr*, v.86, p.433-437, 1975.
- KOLPEMAN, B. I. Diagnostico e tratamento em neonatologia. *AME*, n.1, p.694, 2001.
- KREBS, V.L.J.; CECCON, M.E.J.R.; FEFERBAUM, R. Sepse no Período Neonatal, em: Marcondes E, Vaz CAF, Ramos ALJ et al - *Pediatria Geral e Neonatal*, São Paulo: Sarvier, n.9, p. 560-568, 2003.
- KREBS, V.L.J.; TARICCO, L.D. Fatores de risco para meningite bacteriana no recém-nascido. *Arquivo Neuropsiquiatria*, v.62(3-A), p.630-634, 2004.
- MANUAL DE ATENDIMENTO AO RECÉM-NASCIDO DE RISCO. Secretaria do Estado de Paraná, Curitiba, p.99-113, 2002.
- MIURA, E. Diagnóstico e tratamento da sepse neonatal de início tardio e uso de imunomoduladores. In: Sociedade Brasileira de Pediatria. Porto Alegre. PRORN Programa de Atualização em Neonatologia. Porto Alegre: Artmed; Panamericana Editora, p.85-115, 2003.
- MIURA, E. Meningite bacteriana neonatal. In Miura E, Procianny *et al.* *Neonatologia: princípios e práticas*. Porto Alegre: Artmed Médicas, n.2, p.321-324, 1997.
- MULLIGAN, M.E.; *et al.* Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Consensus Review of the Microbiology, Pathogenesis, and Epidemiology with implications for Prevention and Management. *AmJ. Med*, v.94, p.313-328, 1993.
- MUNSON, D.P., *et al.* Coagulase-negative *Staphylococcal* septicemia: experience in a newborn intensive care unit. *J. Pediatr*, v.101, p.602, 1982.
- MUSSI-PINHATA, M. M.; NASCIMENTO, S. D. Infecções neonatais hospitalares. *Jornal de Pediatria*, v.77, n.1, p.81-96, 2001.
- NASCIMENTO, R.T.; SILVA, M.J.P. Enfermagem na UTI Neonatal - Assistência ao recém-nascido de alto risco. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, n.3, cap.22, p.209, 2006.
- NELSON, J.D. The Newborn Nursery. In *Hospital Infections - John V. Bennett and Philip S. Brachman*, cap.21, p.441-460, 1992.
- DO Ò, J.M. Pneumonias associadas ou não à ventilação mecânica em neonatos críticos internados em uma neonatal de um hospital universitário brasileiro: aspectos clínicos, radiológicos e microbiológicos. Universidade federal de Uberlândia - MG, Fevereiro 2010. Disponível em: http://www.bddt.ufu.br//tde_busca/arquivo.php?codArquivo=2912. Acesso em: 29 out 2010.
- ODDIE, S.; EMBLETON, N.D. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. *BMJ*, v.325, p.308, 2002.
- OLIVEIRA, A.C. Infecções hospitalares. Rio de Janeiro, p.710, 2005.
- OLIVEIRA, R. Informações para elaboração dos Indicadores Epidemiológicos de IH no Estado de MT, livro 740, folha 360. Disponível em: http://www.saude.mt.gov.br/portal/controle-infeccoes/documento/ANEXOS/Instrumento_Indicadores_IH_revis_mai_2010.pdf. Acesso em: 16 nov. 2010.

- PESSOA-SILVA, C.L., et al. Healthcare-associated infections among neonates in Brasil. *Infection Control Hospital Epidemiology*, v.25, n.9, p. 772-777, 2004.
- PETDACHAL, W. Ventilator-associated pneumonia in a newborn intensive care unit. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine Public Health*, v.35, n.3, p.724-729, 2004.
- PETER, G.; CASHORE, W.J. Infections Acquired in the Nursery: Epidemiology and Control. *In Infectious Diseases of the Newborn Infant*. Remington and Klein, v.30, p. 1000-1019, 1990.
- PHILLIPS, G.; GOLLEDGE, C. Fungal infections in neonates. *J. Antimicrob Chemother*, v.28, p.159, 1991.
- PITTET, D., et al. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. *The Journal of Hospital Infection*, v.68, n.4, p.285-292, 2008.
- POLIN, R.A. The "Ins and Outs" of Neonatal Sepsis. *J Pediatr*, v.143, p.3-4, 2003.
- RAMOS, S.R.; COSTA VAZ, F.A. Meningites bacterianas no período neonatal. In Costa Vaz FA. *Problemas neurológicos do recém-nascido*. São Paulo: Sarvier, p.219-249, 1985.
- RUBIN, L.G., et al. Evaluation and treatment of neonates with suspected late-onset sepsis: a survey of neonatologists practices. *Pediatrics*, v.110, p.42, 2002.
- SCHUCHAT, A., et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics*, v.105, p.21-26, 2000.
- SCHWAB, F., et al. Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. *J. Hosp Infect*, v.65, p.319-25, 2007.
- SILVA, A.L., et al. ,2008. *Enfermagem em Neonatologia. Infecção Neonatal*. Disponível em: <http://www.webartigos.com>. Acesso em: 02 nov. 2010.
- SIVASTRAVA, S.; SHETTY, N. Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds. *The Journal of Hospital Infection*, v.65, p.292-306, 2007.
- SOHN, A.H., et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr*, v.139, p.821-7, 2001.
- St. GEME, J.W., et al. Perinatal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes: an analysis of risk and management. *J. Pediatr*, v.104, n.4, p.608 - 13, 1984.
- STEVENS, J.P., et al. Long-term outcome of neonatal meningitis. *Am Dis Child Fetal Neonatal*, v.88, p.179-184, 2003.
- STOLL, B.J., et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, v.110, p.285-91, 2002.
- STOLL, B.J., et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human development Neonatal Research Network. *J Pediatr*, v.129, p.63-71, 2005.
- TEIXEIRA, P., et al. Inadequate treatment of ventilator-associated pneumonia: risk factors and impact on outcomes. *The journal of hospital infection*, v.65, p. 361-367, 2007.
- TIAN MING YUAN; LI-HUA CHEN; HUI-MIN YU. Risk factors and outcomes for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients. *Journal of Perinatology Medicine*, v. 35, p.334-338, 2007.
- TOMMISKA, V., et al. No Improvement in Outcome of Nationwide Extremely Low Birth Weight Infant Populations Between 1996-1997 and 1999-2000. *Pediatrics*, v.119, n. 1, p. 29-36, 2007.
- VERAS, K.N.; ALEXANDRIA, F.E.D; DANTAS, A.L.E. *Manual de Antibioticoterapia*. Comissão de Controle de Infecção Hospitalar – CCIH, s/d. Disponível em: <http://saude.teresina.pi.gov.br/downloads/ManualdeAntibioticoterapia.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2010.
- YAMAMURA, M. L.; ABRAMCZYK, M. L.; CARVALHO, E.S. Fungemias em pediatria. *Pediatria Moderna*, v.37, n.8, 2001. Disponível em: <http://www.cibersaude.com.br> Acesso em 06 set 2002.
- YAMAMURA, M.L.; ABRAMCZYK, M.L.; CARVALHO, E.S. Fungemias em pediatria: Parte 11. *Pediatria Moderna*, v.37, n.8, 2001. Disponível em: <http://www.cibersaude.com.br>. Acesso em: 06 set. 2002.

O USO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA

JOSIANE PINTO DE OLIVEIRA¹
ANA CRISTINA POLETTI CHAVES²

1. Discente, Curso de Farmácia Generalista, Centro Universitário do Leste de Minas Gerais, Coronel Fabriciano, Unileste, Avenida Tancredo Neves 3500, 35170-056, Coronel Fabriciano, MG.
2. Docente, Curso de Farmácia Generalista do Centro Universitário do Leste de Minas Gerais, Unileste, MG.

Autor responsável A.C.P. Chaves. E-mail: kikichaves@uol.com.br

INTRODUÇÃO

As mudanças biológicas que ocorrem no organismo feminino como conseqüências do avanço da idade, estão relacionadas também com mudanças endócrinas, em função do declínio da atividade ovariana, tendo como resultado o declínio da fertilidade (DENNERSTEIN, et al., 1993).

Essas modificações ocasionadas pela deficiência hormonal vêm acompanhadas por alterações fisiológicas e comportamentais, tais como ondas de calor, suores noturnos, patologias como osteoporose, doenças cardiovasculares, irritabilidade, depressão, podendo deste modo, interferir na qualidade de vida da mulher (ZAHAR, et al., 2005).

Por esta razão, os hormônios sintéticos são uma das várias armas para o alívio da sintomatologia climática, nessa etapa tão delicada e cheia de angústia na vida da mulher.

Por isso, na atualidade, tem-se atribuído grande importância ao debate sobre os possíveis benefícios e efeitos indesejáveis observados durante a Terapia de Reposição Hormonal (TRH), já que assim como no Brasil, também em vários países do mundo, as mulheres passam cerca de um terço de suas vidas na fase pós-menopausa (ARANHA, et al., 2004).

A expectativa de vida da mulher brasileira é aproximadamente 74,29 anos, dado referente ao ano de 2001, comparando com o início do século, em que a esperança de vida média não passava dos 50 anos de idade (IBGE). Portanto, com os avanços da medicina e a melhoria nas condições gerais de vida da população, o aumento da esperança e da qualidade de vida da mulher proporcionou a ela vivenciar mudanças em seus corpos, o que muitas gerações que antecederam não vivenciaram (BRETAS & VIGETA, 2004).

A TRH exerce benefícios evidentes sobre a sintomatologia climática, assim como alterações clínicas inerentes à menopausa como, por exemplo, a instabilidade vasomotora e a hipotrofia da mucosa vaginal, sendo também um importante fator na prevenção da osteoporose. Além disso, os recentes resultados do ensaio clínico americano *Women's Health Initiative* (WHI), confirmaram evidências anteriores de associações do uso de TRH com a diminuição do risco de câncer de cólon e reto (ARANHA et al., 2004).

Mas em contrapartida, a utilização da terapia de reposição hormonal tem sido relacionada com aumento do risco de tromboembolismo venoso. Este risco com a TRH supõe ser maior em mulheres com história pessoal ou familiar de trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar, assim como presença de severas veias varicosas, obesidade, cirurgia, trauma, câncer, ou permanência no leito por longo período (CAMPIOLO & MEDEIROS, 2003).

De acordo com Elias et al. (2006), existem muitas evidências que associam a ocorrência do câncer de mama à exposição prolongada aos hormônios femininos por menarca precoce e menopausa tardia. Estudos experimentais destacam as influências do estrógeno à incidência dessa neoplasia, entendendo-se que o câncer de mama não se desenvolve na ausência dos ovários, atribuindo assim um papel proeminente desse hormônio em relação à ocorrência do câncer mamário.

É inegável a importância da TRH na melhora dos sintomas no climatério (fogachos, suores noturnos, insônia, quadros depressivos, prevenção e tratamento da osteoporose), porém é improvável o impacto que essa terapia exerce na qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa (ZAHAR, et al., 2005).

Este trabalho se propõe a apresentar uma revisão da abordagem em relação à utilização da Terapia de Reposição Hormonal, potenciais riscos e benefícios exercidos

pela sua utilização, as interações dos hormônios sintéticos utilizados no organismo, assim como os efeitos relacionados ao uso prolongado desses medicamentos.

MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho trata de uma revisão bibliográfica de artigos científicos já publicados. A identificação dos artigos foi realizada através de uma busca bibliográfica na base de dados do Scielo (Scientific Electronic Library On-line) e Pubmed (National Library of Medicine). Foram utilizadas palavras chaves como: "Terapia de reposição hormonal" "Pós-menopausa" "Estrógeno" "Climatério".

Foram considerados os artigos contendo estudos experimentais, publicados em português, inglês ou espanhol.

HORMÔNIOS DE REPOSIÇÃO HORMONAL

A menopausa é um fenômeno que ocorre na vida das mulheres quando acontece a cessação dos ciclos menstruais (KATZUNG, 2003). Durante este período, os ovários passam a sintetizar quantidades menores dos hormônios sexuais – estrógeno e progesterona. Todo este processo de secreção hormonal é controlado pela hipófise anterior, que secreta gonadotropinas as quais estimulam a produção dos hormônios sexuais pelo ovário (RANG, 2001). Quando o ovário deixa de responder às gonadotropinas, ocorre então a interrupção do sangramento cíclico (ZAHAR, et al., 2005).

Com o declínio da atividade hormonal, a mulher passa por mudanças biológicas e endócrinas que caracterizam o fim da sua fertilidade (LANG, et al., 2004). A terapia de reposição hormonal (TRH) é indicada para reverter algumas condições clínicas, como alterações mentais (insônia, depressão), sexuais (diminuição da libido), do tegumento cutâneo (envelhecimento da pele e mucosas) e dos tecidos conjuntivos (diminuição da elasticidade dos ligamentos), fogachos, cefaléia entre outros (ZAHAR, et al., 2005).

A TRH geralmente utiliza o estrogênio sintético para o tratamento, podendo também apresentar-se na forma combinada, com a progesterona. Esses hormônios sintéticos são utilizados nas doses capazes de manter os níveis plasmáticos próximos aos observados na fase folicular durante o ciclo menstrual. Apresentam efeitos similares dos hormônios endógenos, porém mesmo com a reposição, os níveis de estrogênio e progesterona não alcançam os níveis naturais, verificados na fase fértil.

Os tratamentos normalmente empregam os seguintes esquemas:

- Estrogênios isoladamente;
- Estrogênios associados aos progestogênios em esquemas cíclicos sequenciais;

• Estrogênios e progestogênios administrados continuamente, sem interrupção;

• Outros hormônios (fitoestrogênios - isoflavonas; esteróide sintético com atividade estrogênica, progestogênica e androgênica - tibolona; andrógenos).

O estrogênio e o progestogênio são mais prescritos em forma de comprimido e são amplamente distribuídos, tais como: Cicloprimogyna®, Dilena®, Prefest®, Premelle Ciclo®. Essas terapias podem produzir sangramento mensal.

Os diferentes efeitos dos hormônios vão depender de sua natureza, da dose de administração e do tempo de uso, como também as respostas podem diferir de acordo com a natureza de cada paciente (LANG, et al., 2004).

A REPOSIÇÃO HORMONAL E A SAÚDE DA MULHER

A administração dos estrogênios, largamente utilizados em várias partes do mundo, determina a atenuação da tão conhecida síndrome climatérica (WEHBA, et al., 2000).

Levando-se em conta o aspecto clínico, o climatério é uma etapa determinante do envelhecimento feminino. É um período caracterizado por um hipoestrogenismo, sendo assim, cerca de 60 a 80% das mulheres climatéricas, aludem a algum tipo de sintomatologia (DE LORENZI, et al., 2006).

São bastante rotineiras queixas relacionadas a fogachos ou ondas de calor que causam vermelhidão súbita sobre a face e o tronco, com elevação de temperatura corporal, alterações urogenitais, levando atrofia do epitélio vaginal (SARTORI, 1999), sendo que na vagina essa atrofia causa estreitamento e encurtamento do canal, provocando secura e desconforto durante a relação sexual. Toda sintomatologia citada afeta diretamente a qualidade de vida da mulher pós-menopausa (SCLWITZ, SANTOS, SILVEIRA, 2005).

WOMEN'S HEALTH INITIATIVE

Recentemente, foi realizado um grande estudo clínico, randomizado e prospectivo, controlado por placebo, custeado pelo National Institute of Health dos Estados Unidos, chamado Women's Health Initiative (WHI) (BRETTAS & VIGETA, 2004).

O estudo teve a participação de um grupo de 27.000 mulheres saudáveis de 50 a 80 anos de idade (Tabela 1), do qual uma parte desse contingente foi submetida à terapia estrogênica isolada, sendo acompanhado por oito anos, e que não demonstrou maior frequência de câncer de mama em relação ao grupo que usou placebo. Deve-se ressaltar, porém, que essas conclusões, embora inquestionáveis, são restritas ao regime terapêutico empregado e às pacientes desta faixa etária (ELIAS, et al., 2006).

No Estudo, utilizaram-se estrogênios equínos conjugados (0,625 mg, com medroxiprogesterona) de 2,5 mg, sendo a média de idade das mulheres pesquisadas no WHI de 63,5 anos. Além disso, uma porcentagem significativa das participantes apresentava outros fatores de risco para a TRH nessa dosagem, considerada alta (tabela 1). Cerca de um terço das mulheres pesquisadas eram obesas, com índice de massa corpórea superior a 30; mais de um terço tinha histórico de hipertensão e metade se compunha de mulheres fumantes ou ex-fumantes.

Esse estudo foi interrompido quando, em Julho de 2002, os investigadores informaram que os riscos gerais de estrogênio mais progestina, especificamente Prempro®, superavam os benefícios para as pacientes. O WHI descobriu que o uso de estrogênio mais progestina aumenta o risco de câncer de mama, doença cardíaca, infarto e coágulos sanguíneos. O estudo também descobriu que havia menos casos de fratura no quadril e de câncer de cólon entre as mulheres que usaram estrogênio mais progestina do que nas que usaram o placebo (ELIAS, et al., 2006).

Tabela 1. Perfil de risco das mulheres que participaram do Women's Health Initiative, em relação aos hormônios em estudo e ao grupo placebo.

Perfil de risco das mulheres do estudo WHI	Estrógeno + Progesterona (N=8506)	Placebo (N=8102)
Idade das mulheres que participaram do estudo	63,2	63,2
Idade média das mulheres que participaram do estudo		
50-59	2839 (33.4)	2683 (33.1)
60-69	3853 (45.3)	3657 (45.1)
70-79	1814 (21.3)	1762 (21.7)
Índice de Massa Corpórea – Kg/M2		
Inferior a 25	2579 (30.4)	2479 (30.8)
Entre 25 e 39	2992 (35.3)	2834 (35.2)
Superior a 30	2899 (34.2)	2737 (34.0)
Em tratamento para hipertensão	3039 (35.7)	2949 (36.4)
Mulheres com nível de colesterol que exigia medicação	944 (12.5)	962 (12.9)
Mulheres com história de câncer de seio na família	1286 (16.0)	1175 (15.3)
Mulheres fumantes	880 (10,5%)	838 (10,5%)
Ex-fumantes	3362 (39,9%)	3157 (39,5%)

Os achados do WHI, foram relatados em maio de 2003, e mostraram que, em mulheres de mais de 65 anos, o uso de estrogênio associado à progestina dobrou o risco de demência. As mesmas mulheres também tiveram pior performance nos testes de funções cognitivas comparadas

com as que usaram o placebo; das 8.506 mulheres tratadas com estrógenos conjugados, 40 apresentaram eventos coronarianos, 40 apresentaram derrames, 80 desenvolveram eventos tromboembólicos e 40 apresentaram casos de câncer de mama invasivos a mais do que as que receberam placebo (ROZENFELD, 2007).

Foram observados também nesse estudo eventos como tromboembolismo, derrame, infarto, devido ao alto teor de progesterona produzir alterações no equilíbrio do colesterol no organismo feminino, elevando o componente de LDL (lipoproteína de baixa densidade) no sangue, como resultado do uso prolongado desse hormônio (ROZENFELD, 2007).

A doença coronariana teve incidência 8% menor no grupo tratado com estrógeno conjugado, comparado ao placebo, mas sem significância estatística; o índice de acidente vascular cerebral foi 39% maior no grupo tratado, exceto na faixa etária de 50-59 anos, em que não houve aumento do número de casos de Acidente Vascular Cerebral (AVC) no grupo tratado; o câncer de mama invasivo ocorreu com uma incidência 23% menor no grupo que recebeu estrógenos conjugados, comparado ao placebo, mas sem significância estatística; as fraturas de bacia e vertebrais foram 39% e 38% menores, respectivamente, no grupo tratado com estrógenos conjugados comparado ao grupo placebo (CLAPAUCH et al., 2005).

Conforme Clapauch et al. (2005), as conclusões desse estudo limitam-se à população com o perfil da estudada (mulheres idosas, 66% delas com idade superior a 60 anos; 7,7% eram portadoras de evento cardiovascular prévio, embora o estudo se propusesse a avaliar prevenção cardiovascular primária) e ao esquema terapêutico empregado (altas doses via oral e tardiamente). Não nos permite de forma alguma extrapolar seus resultados e conclusões para outras decisões em terapia hormonal da pós-menopausa. Não existem referências quanto a casos de carcinoma *in situ* de mama. Sabe-se que um tumor demora 5 a 8 anos para tornar-se visível à mamografia. Isto indica que algumas das pacientes, provavelmente, já eram portadoras do carcinoma quando foram incluídas no estudo.

Adicionalmente, uma análise da qualidade de vida de um subgrupo entre 50 e 79 anos de idade das participantes do estudo do WHI, não encontrou nenhuma mudança na saúde geral, (vitalidade, sintomas de depressão, ou satisfação sexual) associados ao uso de estrogênio mais progestina.

TRH E O CÂNCER DE MAMA

Os efeitos da TRH sobre o parênquima mamário permanecem ainda contraditórios. Bässler (1970) assegura que o estradiol estimula o crescimento ductal, entretanto,

Silva et al. (2000), propõem que os estrogênios produzem atrofia do epitélio mamário. Colditz et al. (1995), mencionam que a adição de progesterona à terapia de reposição estrogênica não reduz o risco de câncer de mama, baseando-se em evidências de que esta associação poderia aumentar a proliferação celular epitelial da mama. Já Hargreaves et al. (1998), não notaram diferenças com relação à proliferação celular mamária quando utilizado estrógeno ou estrógeno associado a progesterona.

Um estudo realizado por pesquisadores da Escola Paulista de Medicina (UNIFESP), teve como objetivo avaliar o tecido mamário de mulheres antes e depois de seis meses de terapia estroprogestativa combinada contínua (0,625 mg de estrogênios conjugados eqüinos associados a 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona) (ELIAS, et al., 2006).

Foram incluídas na pesquisa, 15 mulheres, com idade média de 52,5 anos, sem diferenças significativas de antecedentes pessoais e familiares ou história de câncer mamário, e que desejavam fazer terapia hormonal devido a sintomas vasomotores, fogachos, suores noturnos, etc. (ELIAS, et al., 2006).

As pacientes foram orientadas a ingerir diariamente e sem interrupção um comprimido contendo estrogênios conjugados associados acetato de medroxiprogesterona

(Premelle®) pelo período de seis meses, sendo coletadas amostras de tecido mamário para a biópsia no início e no final da terapia (ELIAS, et al., 2006).

As Tabelas 2 e 3 mostram os valores médios da densidade epitelial e do volume nuclear nas 15 pacientes antes e depois da terapia estroprogestativa por seis meses:

De acordo com Elias et al. (2006), a densidade epitelial não mostrou diferença significativa (Tabela 1): o valor médio antes da terapia hormonal foi de 0,08 e após a mesma, de 0,10.

No entanto, observou-se diferença significativa para o volume nuclear, que foi maior após a TRH. A média do volume nuclear antes da TRH foi 108,1 μm^3 e depois foi de 126,7 μm^3 . Notou-se que após seis meses de terapia estroprogestativa, as pacientes mostraram um aumento médio de 17,2% no volume nuclear. Essa diferença também foi analisada de acordo com o tempo de menopausa, ou seja, pacientes com aproximadamente 36 meses de menopausa (Tabela 2) mostraram média de volume nuclear antes da TRH, respectivamente, de 103,6 μm^3 e 112,0 μm^3 , o que foi muito semelhante. Após seis meses de TRH, apenas as pacientes com mais de 36 meses de menopausa mostraram um aumento significativo no volume nuclear de cerca de 33% (138,1 μm^3).

Tabela 2. Densidade epitelial média e volume nuclear médio obtidos antes e depois da terapia hormonal nos cortes histológicos.

Paciente	Densidade epitelial média		Volume nuclear médio	
	Antes	Depois	Antes	Depois
1	0,12	0,21	13,9	6,9
2	0,05	0,05	97,9	113,3
3	0,28	0,35	94,9	124,5
4	0,01	0,18	99,9	103
5	0,03	0,05	82,5	187,3
6	0,04	0,04	110,1	117,3
7	0,11	0,09	46,3	174,7
8	0,01	0,01	111,1	168,3
9	0,00	0,06	73,3	106,5
10	0,08	0,02	140,9	92,9
11	0,18	0,12	114,7	113,5
12	0,11	0,14	88,8	124,9
13	0,04	0,04	106,2	86,9
14	0,02	0,01	109,5	117,2
15	0,14	0,09	131,0	162,7
Média	0,08	0,10	108,1	126,7

Teste de Wilcoxon: p = 0,363 (não significativo) para densidade epitelial; p = 0,041 (significativo) para volume nuclear.

Tabela 3. Volume nuclear médio obtidos antes e depois da terapia hormonal nas pacientes, segundo o tempo de menopausa (maior ou menor que 36 meses).

Paciente	Volume nuclear (micrômetros cúbicos)				
	Maior que 36 meses		Caso	Menor que 36 meses	
	Antes	Depois		Antes	Depois
1	113,9	106,9	3	94,4	124,5
2	97,9	113,3	6	110,1	117,3
4	99,9	103,3	7	146,3	174,7
5	82,5	187,3	9	73,3	106,5
8	111,1	168,3	10	140,9	92,9
12	88,8	124,9	11	114,7	113,5
15	131,0	162,7	13	106,2	86,9
			14	109,5	117,2
Média	103,6	138,1		112,0	116,7

Teste de Wilcoxon: $p = 0,043$ (significativo) para pacientes com mais de 36 meses de menopausa; $p = 0,484$ (não significativo) para pacientes com menos de 36 meses de menopausa.

Sabendo-se que o epitélio mamário na pós-menopausa é hormônio-dependente e responde às mudanças dos níveis séricos de hormônios esteróides, e que o estrogênio promove proliferação celular, induz a formação de receptores e aumenta a síntese de DNA das células do estroma e do epitélio, presume-se então que o risco de câncer de mama seria menor em mulheres com tempo de exposição pequeno ao estradiol, devido a uma menor proliferação celular mamária (ELIAS, et al, 2006).

Neste estudo, ficou elucidado o efeito mitogênico dos estrógenos sobre as células epiteliais da mama e que o aumento do volume nuclear dependeu do momento da introdução da TRH e comprova-se, portanto, que o risco de câncer de mama está aumentado em mulheres sob terapia de reposição hormonal.

Elias et al. (2006), demonstrou em seu estudo que o estímulo da atividade metabólica, por meio do aumento do volume nuclear (Tabela 2 e 3), constitui uma prova circunstancial da ação direta do estrogênio e do progestagênio sobre o epitélio mamário humano. Esse achado foi melhor observado na resposta da glândula mamária em função do momento da introdução da hormonioterapia.

A progesterona associada ao estrogênio pode ser o principal fator da influência do risco de câncer de mama, já que o pico da atividade mitótica na mama ocorre durante a fase lútea do ciclo menstrual. Dados recentes mostram que a estrogênio-terapia isolada não aumenta o risco para o câncer da mama em mulheres após a menopausa, enquanto que a terapia combinada estroprogestativa aumenta o risco em 26% comparado ao placebo. Além disso, outros estudos têm demonstrado que a densidade mamográfica está associada ao aumento do risco para câncer de mama e que pode ser influenciada pelo uso do estrogênio e/ou da progesterona (ELIAS, et al., 2006).

gráfica está associada ao aumento do risco para câncer de mama e que pode ser influenciada pelo uso do estrogênio e/ou da progesterona (ELIAS, et al., 2006).

TRH E O TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Estudos atuais de caráter observacional têm indicado a TRH como uma das principais causas de ocorrências de tromboembolismo venoso. Esses estudos levantaram suspeita de que estrogênios exógenos, como os usados durante a reposição, poderiam elevar o risco de tromboembolismo, sendo o risco mais acentuado em mulheres com história familiar ou pessoal da doença (CAMPIOLO & MEDEIROS, 2003).

Observações sobre eventos cardiovasculares relacionados à TRH foram feitas por Raskin (2005), constatando que os efeitos tromboembólicos estão relacionados à ocorrência de hábitos poucos saudáveis como a inatividade física e dieta inadequada com a presença de tratamento associado ao uso de medicamentos como diuréticos e hipotensores, sendo, portanto, a terapia estrogênica apenas um fator de risco adicional a esta doença.

Saleh et al. (1993), em um estudo prospectivo, analisou os efeitos do estrogênio e progesterona sobre os fatores relacionados com a coagulação sanguínea, na geração do fator X ativado e trombina. Neste estudo foram incluídas 68 mulheres em menopausa que utilizavam hormônios sintéticos e 38 controles. Dessa forma, ficou concluído que não havia diferença significativa entre os grupos, indicando que a TRH não ativa a coagulação *in vivo*.

Caine et al. (1992), em um ensaio clínico, investigando a ativação do sistema de coagulação após tratamento com 0,625mg e 1,25mg/dia de estrogênios conjugados ou placebo durante 3 meses em 29 mulheres saudáveis na pós-menopausa, verificou um aumento do fibrinopeptídeo A. Houve diminuição dos níveis de anti-trombina III e antígeno de proteína S total. Os autores concluíram que baixas doses de estrogênio conjugados (< 1,25mg/dia) utilizados por via oral aumentam a geração de trombina *in vivo* no sistema de coagulação e, portanto, o risco tromboembólico. Sendo assim, mulheres que recebem estrogênios isolados podem ter aumento dos níveis plasmáticos de fator VII, porém na associação com a progesterona esses níveis são diminuídos (NABULSE, et al, 1993).

Mittleman et al. (1995) verificou que níveis médios de fibrinogênio plasmático aumentam na pós-menopausa e são reduzidos pela TRH a níveis médios semelhantes aos observados na pré-menopausa. As vias de administração da TRH, oral ou transdérmico, combinado ou não com progestágenos, podem promover efeitos adversos diferentes sobre a hemostasia. Koh et al (1997) verificaram que estrogênios conjugados por via oral, combinados ou não com progestogênios, reduzem em aproximadamente 50% os níveis plasmáticos do PAI-1 (inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1), favorecendo o processo da fibrinólise na pós-menopausa. Conard et al (1997) verificou, em um estudo controlado por placebo, que a terapia de reposição com estradiol oral promovia um significativo aumento do plasminogênio (acréscimo de 8,9% com 3 meses e de 12,9% em 6 meses), havendo diminuição no grupo placebo com 3 (P = 0,05) e 6 meses (P = 0,001).

Em um ensaio clínico controlado e randomizado, investigando os efeitos da terapia de reposição estrogênica combinada com progesterona oral cíclica e transdérmica sobre variáveis hemostáticas, verificou-se aumento significativo no valor médio do peptídeo ativador da protrombina e decréscimo na atividade da antitrombina nas usuárias da TRH combinada oral (SCARABIN, et al, 1997). Também foi observado o decréscimo nas concentrações de ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) e inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), e significativo aumento da capacidade fibrinolítica. No regime de estrogênio transdérmico não se observou tais efeitos. Esse estudo indica que a terapia de reposição oral estrogênica combinada com progesterona resulta em uma ativação da coagulação e potencial aumento fibrinolítico, mas o uso da terapia transdérmica não mostra nenhum efeito sobre a hemostasia.

Conclui-se desses estudos, a possibilidade de a TRH, alterar alguns fatores hemostáticos, destacando-se a redução de anticoagulantes circulantes, favorecendo o aparecimento de eventos tromboembólicos.

TRH E A OSTEOPOROSE

De acordo com Russo (2001), osteoporose é definida como uma doença esquelética sistêmica, caracterizada por uma diminuição da massa óssea e deterioração da micro-arquitetura, com conseqüente aumento da fragilidade óssea e maior suscetibilidade às fraturas.

Mulheres que estão no período da pós-menopausa, passam a perder massa óssea acima de 1% ao ano, devido à redução de estrogênios. Com o passar dos anos essa perda pode ser superior a 25%, caracterizando a osteoporose pós-menopausa. O estado de carência estrogênica persiste até 40 anos após a menopausa (fato que justifica o uso de estrógenos em pacientes mais idosas), acrescentando-se um hiperparatireoidismo secundário, por menor absorção de cálcio e vitamina D na pós-menopausa tardia (RUSSO, 2001).

Já os benefícios da terapia de reposição hormonal na prevenção e tratamento da osteoporose já são amplamente reconhecidos. De acordo com Pardini (1999) a terapêutica de reposição hormonal utilizada logo após a menopausa e durante 10 anos, reduz em 50% a incidência de fraturas osteoporóticas, além do aspecto preventivo, já é consenso que ocorre aumento da massa óssea com o uso de TRH em longo prazo, mesmo em mulheres com osteoporose estabelecida, reduzindo em 50% o risco de fratura vertebral.

Porém ainda é controverso o mecanismo exato de ação dos estrogênios no osso. Eles atuam no nível dos osteoblastos, onde foram identificados que seus receptores modulam a secreção endógena de calcitonina e incrementam o número dos seus receptores ósseos. Os estrógenos também podem reduzir a perda óssea inibindo a síntese de prostaglandinas, principalmente as da série E, reduzem em cerca de 50% a produção do fator de necrose tumoral (TNF) e das interleucinas, potentes estimuladores da reabsorção óssea (COLSTON, et al., 1989).

Conforme os trabalhos publicados de Lindsay (1980), os estrógenos além de prevenirem a perda acentuada da massa óssea na pós-menopausa, também impediam fraturas vertebrais, observadas através de radiografias em 100 pacientes ooforectomizadas seguidas por um período de 6 a 12 anos.

A ação dos estrógenos sobre a massa óssea é primordialmente anti-reabsortiva, de forma indireta sob a linhagem osteoclástica, pois ao estarem presentes estes hormônios inibem citocinas (interleucinas 1, 6 e TNF) e fatores locais produzidos pelo osteoblasto, que estimulam a chegada do osteoclasto nas unidades de remodelação óssea e promovem maior atividade desta linhagem celular. Apesar disso, na literatura encontram-se inúmeros trabalhos dando fundamento ao uso dos mesmos na osteoporose pós-menopausa (RUSSO, 2001).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante salientar que o interesse em terapia de reposição hormonal tem crescido muito nos últimos anos, porém, estudos mais consistentes ainda precisam ser realizados a fim de se obter conclusões mais sólidas e confiáveis em relação ao uso da TRH. A menopausa não tem sido estudada com a mesma intensidade que as doenças de prevalência elevada, como as cardiovasculares, o diabetes e outras. São escassas as informações sobre os fatores de risco ou as medidas de alívio não farmacológicas.

A decisão de usar terapia de reposição hormonal é um processo complexo, e é necessário levar em conta o risco individual de doenças, as atitudes frente à menopausa e TRH, sintomas menopausais e o meio ao qual a mulher pertence.

Portanto a saúde e a qualidade de vida das mulheres merecem atenção especial para que, nessa fase, possam viver de maneira tão saudável quanto em outras fases de sua vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE P.M. **Aspectos histomorfométricos do endométrio de ratas adultas castradas após o uso de estrogênio, progesto-gênio e tamoxifeno.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Rio de Janeiro, v. 21 n. 6, 1999.
- BÄSSLER, R. **The morphology of hormone induced structural changes in the female breast.** Curr. Top. Pathol., 1970, v. 53, p. 1-89.
- BRASIL. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2001. Disponível em: <http://www.ibge.net/brasil>. Acesso em: 13 ago. 2007.
- CAINE, Y.G., et al. **Coagulation activation following estrogen administration to postmenopausal women.** Thromb. Haemost., 1992, v. 68, p. 392-397.
- CAMPIOLO, D.J.; MEDEIROS, S.F. **Tromboembolismo venoso e terapia de reposição hormonal da menopausa: uma análise clínico-epidemiológica.** Arq. Bras. Endocrinol. Metab., São Paulo, v. 47, n. 5, 2003.
- CLAPAUCH, R. et al. **Terapia hormonal da menopausa: posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da SBEM em 2004.** Arq. Bras. Endocrinol. Metab., São Paulo, v. 49, n. 3, 2005.
- CONARD, J., et al. **Fibrinogen and plasminogen modifications during oral estradiol replacement therapy.** Fertil. Steril., 1997, v. 68, p. 449-453.
- COLSTON, K.W., et al. **Estrogen receptors and human bone cells: immunocytochemical studies.** J. Bone. Miner. Res., 1989, v. 4, p. 625-631.
- COLTZ, G.A., et al. **The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women.** N. Engl. J. Med.; v. 332, 1589-1593, 1995.
- DE LORENZI, D.R.S. et al. **Fatores associados à qualidade de vida após menopausa.** Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 52, n. 5, 2006.
- DE LORENZI, D.R.S. et al. **Fatores indicadores da sintomatologia climatérica.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. Rio de Janeiro, v. 27, n. 1, 2005.
- DENNERSTEIN, L.S.A. et al. **Menopausal symptoms in Australian women.** Med. J. Austral. 1993, v.159, p.232-236.
- ELIAS, S. et al. **Estudo piloto dos efeitos da terapia hormonal sobre o tecido mamário normal de mulheres após a menopausa.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Rio de Janeiro, v. 28, n. 11, 2006.
- FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica.** 2º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, p. 561-564.
- HARGREAVES, et al. **Epithelial proliferation and hormone receptor status in the normal post-menopausal breast and the effects of hormone replacement therapy.** Br. Journal of Cancer. 1998; v. 78, p. 945-960.
- KATZUNG, B. **Farmacologia Básica e clínica.** Tradução de Fernando Mundim. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, p. 462-469.
- KOH, K.K., et al. **Effects of hormone-replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women.** N. Engl. J. Méd., 1997, v. 6, p. 683-690.
- LANG, M.T.G. et al. **Efeitos da terapia de reposição hormonal sobre os níveis dos lipídeos e da atividade da butirilcolinesterase no soro.** Rev. Bras. Anal. Clín. Rio de Janeiro, v. 36, n. 2, 2004.
- LINDSAY, R., et al. **Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women.** Lancet., 1980, v. 2, p. 1151-1155.
- MITTLEMAN, M., et al. **Effect of hormone replacement therapy on fibrinogen level in postmenopausal women in the Framingham Offspring Study.** J. Am. Coll. Cardiol. Suppl, p.327A-328A, 1995.
- NALBUSE, A.A., et al. **Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women.** N. Eng. J. Med., 1993, v. 328, p.1069-1075.
- PARDINI, D. **Terapêutica de Reposição Hormonal na Osteoporose da Pós Menopausa.** Arq. Bras. Endocrinol. Metab., 1999, v. 43, n.6, p.428-432.
- RAMALHO, A.C., et al. **Modulador Seletivo do Receptor de Estrógeno no Osso.** Arq Bras Endocrinol. Metabol.; vol. 44, p. 471-482, 2000.

- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. Tradução Patrícia Voeux. 4º ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2001, p. 364-366.
- RASKIN, D.B.F. **Menopausa e fatores de risco associados à doença Cardiovascular: um estudo de coorte longitudinal** Campinas, SP: [s.n.], 2005. Orientador: Aarão Mendes Pinto-Neto. Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas
- RUSSO, L.A.T. **Osteoporose pós-menopausa: opções terapêuticas**. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. São Paulo, v. 45, n.4, 2001.
- SALEH, A.A.; Dorey, L.G.; Dombrowski MP, et al. **Thrombosis and hormone replacement therapy in postmenopausal women**. Am. J. Obstet. Gynecol., 1993, v.169, p. 1554-1557.
- SARTORI, J.P. et al. **Distúrbios Urinários no Climatério: Avaliação Clínica e Urodinâmica**. Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, 1999.
- SLOWITZ, L.K.T.; SANTOS, I.S.; SILVEIRA, M.F. **Prevalência e fatores associados a fogachos em mulheres climatéricas e pós-climatéricas**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, 2005.
- SÖDERQVIST, G. **Effects of sex steroids on proliferation in normal mammary tissue**. Annals of Medicine, v. 30, p. 511-524, 1998.
- SCARABIN, P.Y. et al. **Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women**. A randomized controlled trial. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1997, v. 17, p. 3071-3078.
- VIGETA, S.M.G.; BRETAS, A.C.P. **A experiência da perimenopausa e pós-menopausa com mulheres que fazem uso ou não da terapia de reposição hormonal**. Cad. Saúde Pública. Rio de Janeiro, v. 20, n. 6, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php>? Acesso em: 11 Jul. 2007.
- ZAHAR, S.E.V. et al. **Qualidade de vida em usuárias e não usuárias de terapia de reposição hormonal**. Rev. Assoc. Med. Bras., maio/jun. 2005, vol.51, no.3, p.133-138.

ESTUDO COMPARATIVO DA CONDUTA TERAPÊUTICA NO USO DO MELOXICAM DE FARMÁCIA MAGISTRAL

LESSANDRO FRANCISCO RIBEIRO
THAÍS COBRA BIANCO

Farmacêuticos, especialistas em Farmácia Magistral, Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL, Alfenas, MG.

Autor responsável: T.C. Bianco. E-mail: thaiscobrabianco@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As dores crônicas afetam largamente a população mundial. Na Europa, um em cada cinco adultos é afetado por algum tipo de dor e/ou inflamação (BREIVIK *et al.*, 2006), limitando suas funções, tornando um enorme problema para a saúde. Osteoartrite, artrite reumatóide e dores nas costas entre outros, têm um impacto altamente negativo na qualidade de vida das pessoas na comunidade (SPRANGERS *et al.*, 2000).

Conhecidos pela humanidade há cerca de 100 anos, os compostos antiinflamatórios não esteroidais (AINES) são importantes instrumentos no tratamento da dor (KUMMER & COELHO, 2002). Os AINES são fármacos analgésicos e antiinflamatórios eficazes, que formam o principal grupo farmacológico para o tratamento de vários tipos de dor, mas têm um número conhecido de efeitos adversos. Aos AINES estão associados danos gastrintestinais (ALLISON *et al.*, 1992; HERNÁNDEZ-DIAS *et al.*, 2000), dano renal agudo (HENRY *et al.*, 1997; GRIFFIN *et al.*, 2000) e insuficiência cardíaca congestiva (PAGE & HENRY, 2000; GARCIA RODRIGUEZ & HERNÁNDEZ-DIAS, 2003).

Embora o uso dos AINES esteja associado a uma série de efeitos colaterais muitos pacientes ainda necessitam da terapia prolongada com estes medicamentos para uma analgesia efetiva (KASMAN & BADLEY, 2003).

A maioria dos AINES age inibindo, de maneira inespecífica a ciclooxigenase (COX). A COX é uma enzima necessária para a conversão do ácido araquidônico (um ácido graxo que apresenta um papel regulador chave na fisiologia celular) em prostaglandinas, que possuem uma variedade clínica de atuação como: papel central na inflamação, coagulação sanguínea, ovulação, metabolismo ósseo, crescimento e desenvolvimento neuronal, cicatri-

zação de feridas, função renal, tônus vascular e respostas imunes. Por conta deste amplo papel das prostaglandinas na fisiologia humana, não é surpreendente a possibilidade de vários efeitos colaterais mediante o uso de AINES (KUMMER & COELHO, 2002).

Existem duas isoformas de COX bem conhecidas: COX-1 e COX-2 (JONES, 2001). A COX-1, ou constitutiva, ocorre na maioria das células e é expressa fisiologicamente; as prostaglandinas derivadas destas suprem a integridade hemostática, participam da citoproteção da mucosa gástrica, homeostasia renal e plaquetária.

A COX-2, ou indutiva, é expressa em maior quantidade mediante presença de citocinas, fatores de crescimento e estimulantes tumorais; as prostaglandinas derivadas destas contribuem predominantemente para a inflamação (TOPPER *et al.*, 1996; FITZGERALD & PATRONO, 2001; HARRIS & BREYER, 2001). Entretanto, a COX-2 também é expressa constitutivamente em tecidos como o sistema nervoso central e rins. Uma terceira isoforma de COX, a COX-3 foi recentemente descoberta, expressa no córtex cerebral e coração, a qual, ao contrário da COX-1 e COX-2, não produziria prostanóides pró-inflamatórios, mas sim substâncias antiinflamatórias (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2002; WILLOUGHBY *et al.*, 2000).

No início da década de 90 foram introduzidos os inibidores seletivos de COX-2, que causam menos efeitos adversos sobre o trato gastrintestinal (PÉREZ *et al.*, 2002). A introdução desta nova classe de medicamentos resultou em um rápido aumento no número de pessoas expostas aos antiinflamatórios. Muitas pessoas que não podiam fazer uso dos AINES, agora estão usando os inibidores da COX-2 (MANDANI *et al.*, 2002; MUHAMMAD *et al.*, 2006).

Os inibidores de COX-2 se classificam em seletivos e específicos. Dentro do primeiro grupo se incluem aque-

les “preferencialmente” seletivos para COX-2. Os primeiros disponíveis no mercado foram Nimesulide e o Meloxicam, inibidores significativamente melhores de COX-2 que de COX-1 (PÉREZ *et al.*, 2002).

O Meloxicam é um moderno derivado enolcarboxâmido relacionado com os oxicanos (piroxicam, tenoxicam, sudoxicam) que desenvolve uma potente atividade inibitória seletiva sobre a COX-2, tanto *in vitro* como *in vivo*, na cascata biossintética das prostaglandinas. Estima-se que tem uma seletividade entre 3 e 77 vezes maior para COX-2. Esta seletividade, entretanto, diminui ao aumentar a dose do fármaco (PÉREZ *et al.*, 2002). Este bloqueio seletivo sobre a COX-2 lhe confere duplo benefício terapêutico ao conseguir, por um lado, uma notável atividade antiinflamatória-analgésica nos pacientes reumáticos (artrite reumatóide, osteoartrite, osteoartrose) e, por outro, uma excelente tolerância com mínimos efeitos gastrolesivos ou ulcerogênicos.

Nesse sentido, os estudos clínicos têm demonstrado que os pacientes tratados com Meloxicam experimentam menos efeitos adversos gastrintestinais que aqueles tratados com outros agentes antiinflamatórios não-esteroidais não seletivos. Este derivado oxicano possui uma boa absorção digestiva e uma ótima biodisponibilidade (89%), após uma única dose oral. As características farmacotécnicas mais destacadas são: sua prolongada absorção suas concentrações séricas sustentadas e sua longa meia-vida de eliminação (20 horas), permitindo sua administração em dose única diária.

Após a absorção digestiva, difunde-se facilmente até o sangue e tecidos inflamados, possui elevada ligação às proteínas plasmáticas (99%) e seus metabólitos são excretados em igual proporção tanto na urina quanto nas fezes. A farmacocinética não é afetada por insuficiência hepática ou renal leve ou moderada e os parâmetros farmacocinéticos são lineares para limites de doses entre 7,5 e 30 mg. (P. R. VADE-MÉCUM, 2005/2006).

Teoricamente, a inibição seletiva da COX-2 seria capaz de suprir o efeito antiinflamatório sem alterar a citoproteção gástrica e a função plaquetária. Entretanto, apesar do Meloxicam ser um agente antiinflamatório não-esteroidal com favorável tolerância gastrintestinal (ENGELHARDT *et al.*, 1995b) e ser um inibidor significativamente melhor de COX-2 que de COX-1 (PÉREZ *et al.*, 2002).

A grande maioria das prescrições médicas de meloxicam, na cidade de Paraisópolis - MG são acompanhadas de bloqueadores de histamina (H2) como a ranitidina ou de inibidores da bomba de prótons como o omeprazol, que se mostraram eficazes na prevenção da úlcera gastrintestinal.

ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIS

A reação inflamatória é um procedimento normal inerente do organismo sadio, que visa expulsar agentes invasores ou perturbadores da homeostasia, a fim de resolver transtornos por eles causados. Entretanto, apesar de normalmente ser um processo benéfico, a resposta inflamatória pode tomar rumos incontroláveis, trazendo transtornos severos que podem culminar com a perda de função do órgão ou tecido afetado. Por esse motivo, em muitas das oportunidades inflamatórias, temos que lançar mão das drogas antiinflamatórias, que podem ser esteroidais (corticosteróides) ou não (RANG *et al.*, 2004).

Desde Hipócrates são conhecidas as propriedades antiinflamatórias do Álcool Salicílico extraído da casca do salgueiro. Posteriormente esse medicamento foi empregado como antifebril. A síntese laboratorial do Ácido Salicílico ocorreu em 1859 e seu efeito analgésico foi determinado por volta de 1876, sendo o produto amplamente empregado na reumatologia. Os efeitos gastrintestinais indesejáveis e o sabor amargo da substância levaram a pesquisa de novos produtos desse grupo.

O Ácido Acetil Salicílico (AAS) foi primeiramente sintetizado laboratorialmente em 1897, através da acetilação do ácido salicílico, recebendo o nome de Aspirina. Posteriormente foram demonstradas as qualidades analgésicas e antipiréticas da substância.

Após a segunda grande guerra foi sintetizada a Fenilbutazona, sendo posteriormente comercializada (1952) com o nome de Butazolidina, que possuía poderosos efeitos antiinflamatórios. A partir daí muitos outros medicamentos do Grupo dos AINES foram produzidos (BRODY *et al.*, 2006).

Portanto os AINES a muito são empregados preventiva ou terapêuticamente na clínica e cirurgia médica devido às suas propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas. Entretanto também possuem efeitos indesejáveis e seu emprego deve ser criterioso e racional, após a avaliação de suas propriedades farmacológicas, a fim de se aproveitar ao máximo os efeitos desejáveis e minimizar os efeitos indesejáveis.

Devido à alta incidência de efeitos colaterais relacionados aos antiinflamatórios não hormonais (AINES), a descoberta de duas isoformas da enzima ciclooxigenase, classificadas como: COX-1 ou constitutiva e COX-2 ou indutiva, formulou o paradigma que as propriedades antiinflamatórias dos AINES seriam mediadas através da inibição da enzima COX-2; já os efeitos colaterais, do bloqueio da COX-1.

Ciclooxigenase (COX)

Apesar da COX, ter sido identificada há mais de 20 anos (VANE, 1971), maior progresso no entendimento de suas funções tem acontecido na última década. O impulso nas pesquisas advém do fato dos AINES terem comprovada eficácia em diversas indicações terapêuticas, mas apresentarem importantes efeitos colaterais, principalmente gastrointestinais. O termo COX deve-se ao seu proposto mecanismo de ação consistir na formação de peróxidos bicíclicos (endoperóxidos) a partir da oxigenação de ácidos graxos polinsaturados (MARNETT *et al.*, 1999). Nos últimos anos, tem se tornado claro que existem duas isoformas homólogas da COX, sendo referidas como COX-1 e COX-2 (JONES, 2001). Em quase todos os tecidos normais foi detectada a presença estrutural da COX-1 (DUBOIS *et al.*, 1998) e baixos a indetectáveis níveis da COX-2 à qual pode ser expressa em maior quantidade mediante presença de citocinas, fatores de crescimento e estimulantes tumorais (FITZGERALD & PATRONO, 2001; HARRIS & BREYER, 2001), sugerindo sua relevância no câncer e em processos inflamatórios. Expressão aumentada de COX-2 também tem sido implicada na Doença de Alzheimer, além de outras condições neurológicas. Desta forma, à COX-1 foi dado o nome de constitutiva; à COX-2, indutiva. Embora aproximadamente 60% homólogas, com peso molecular cerca de 70kD e com similares mecanismos de metabolização do ácido araquidônico (SCHONBECK *et al.*, 1999), as isoformas COX-1 e 2 apresentam algumas diferenças como: a) seqüência genética diferente para cada isoforma; b) o sítio de ligação do agente inibidor na isoforma COX-2 é estruturalmente cerca de 25% maior que o da COX-1 (BROOKS *et al.*, 1999); c) A COX-1 é uma enzima presente na maioria dos tecidos.

Em menores quantidades, a COX-2 encontra-se em determinados tecidos como cérebro, intestinos, rins, testículos, glândula tireóide, pâncreas (BEEJAV & WOLFE, 1999); diante de quadro inflamatório, sua expressão é aumentada cerca de 20 vezes ou mais; d) Além do ácido araquidônico, a COX-2 também é capaz de agir no metabolismo de outras substâncias como: ácido linolênico e ácido linoléico (SCHONBECK *et al.*, 1999).

Em geral, os AINES inibem, de forma variável, ambas as isoformas COX em suas dosagens terapêuticas. Dois agentes que mostram algum grau de inibição "preferencial" COX-2 são o meloxicam e o nimesulide. (KUMMER *et al.*, 2002).

Meloxicam

O meloxicam é uma enolcarboxamina, relativamente insolúvel em pH baixo, demonstrando boa tolerabilidade

ao nível intestinal. Seu acesso intracelular efetivo à sua enzima alvo, COX-2, é assegurado por suas propriedades lipofílica e anfifílica.

Sua estrutura molecular é $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ e sua massa molecular é de 351,4.

Alterações mínimas na estrutura do meloxicam alteram sua afinidade pela COX-2. Portanto, mudando a substituição do metil da posição 5' para 4' no grupo tiazol, remove-se a inibição seletiva de COX-2 em relação à COX-1 (PAIRET *et al.*, 1995).

O meloxicam é anfifílico e menos solúvel em pH baixo que outros AINES. Como resultado, o meloxicam é absorvido ao longo de toda a extensão do trato GI, ao invés de ser absorvido principalmente no estômago e no trato GI superior, como ocorre com alguns AINES. Esse é outro fator que contribui para a melhor tolerabilidade local da mucosa gástrica.

O meloxicam é um novo antiinflamatório não-esteróide (AINE) que apresenta atividades antiinflamatória, analgésica e antipirética, semelhantes ou superiores às de outros AINES.

Seu melhor perfil farmacológico pode ser explicado pela inibição seletiva da forma induzível de COX-2. A seletividade do meloxicam pela COX-2 em relação à COX-1 (a forma constitutiva da COX) tem sido demonstrada através de vários métodos de pesquisa *in vitro*, incluindo células animais, enzimas recombinantes humanas e células humanas bem como *in vivo*, quando se estudou a inibição da síntese de prostaglandinas em tecidos normais (estômago e rim) e inflamados.

O meloxicam foi inicialmente caracterizado em modelos animais *in vitro* antes que se soubesse da existência da COX-2. Ele exibia melhor perfil farmacológico em comparação com os AINES clássicos. Contudo, não se dispunha de nenhuma base para explicar seu melhor perfil de segurança até a descoberta da COX-2. Sabe-se agora que o meloxicam inibe preferencialmente a COX-2, o que explica sua margem de segurança mais elevada em comparação com os outros AINES convencionais.

Foram igualmente desenvolvidos modelos clássicos para investigar os efeitos do meloxicam. Os resultados indicam que o meloxicam demonstra um efeito antiinflamatório mais prolongado e sustentável em relação a outros AINES. Isso pode ser devido, em parte, à meia-vida mais longa do meloxicam, segundo Bush *et al.* (1994).

Além disso, o meloxicam foi equipotente ao piroxicam, à indometacina e ao diclofenaco no controle de edema induzido por caulim (ENGELHARDT *et al.*, 1995b)

O efeito adverso limitante da dose mais freqüente de todos os AINES é a ulcerogenicidade gástrica. Portanto, é fundamental que se defina a diferença entre dose eficaz e

dose ulcerogênica do AINE, para que se possa determinar seu uso terapêutico.

Num estudo conduzido em ratos de ambos os sexos por Engelhardt *et al.* (1995b), o meloxicam, tal como outros AINES, produziu lesões gástricas de forma dose-dependente. Contudo o potencial ulcerogênico do meloxicam no estômago de rato foi inferior à do piroxicam.

Mais importante ainda é o fato de que foi feita também uma avaliação do índice terapêutico dos AINES testados, ou seja, uma determinação da relação risco/benefício da droga, calculada pela relação de DE_{50} ulcerogênico/ DI_{50} antiinflamatório, contra a reação secundária do rato com artrite adjuvante indicam que a ulcerogenicidade do meloxicam no estômago do rato é pequena quando medida em relação à eficácia antiinflamatória no rato com artrite adjuvante. Sob condições usuais de administração (dosa-gem única, oral e diária), o meloxicam tem mais do que três vezes a potência antiinflamatória do piroxicam, da indometacina e do diclofenaco, e cerca de 100 vezes a do naproxeno, no rato. Com base nesses valores, o alcance terapêutico do meloxicam é de 6-20 vezes maior do que o de todos os AINES testados (ENGELHARDT *et al.*, 1995b).

ESTUDOS CLÍNICOS

Estudos clínicos demonstram que os pacientes tratados com meloxicam sofrem menos eventos adversos gastrointestinais (GI) do que aqueles tratados com outros AINES. Essa vantagem resulta em melhor segurança e tolerabilidade para o paciente.

O discreto efeito do meloxicam sobre o trato GI pode ser atribuído à sua marcada seletividade pela COX-2, uma enzima reconhecida como alvo principal dos AINES. A inibição dessa enzima bloqueia a produção de prostaglandinas (PGs) que, apesar de potentes mediadores da inflamação, exercem também efeito protetor a órgãos importantes como estômago e rins.

É lógico concluir, portanto, que AINES com maior seletividade pela COX-2 possam apresentar menor dano às funções homeostáticas, tais como proteção da mucosa gástrica e ao tecido renal. Uma meta-análise dos estudos sobre segurança indica que o meloxicam, como inibidor seletivo para COX-2, tem significativamente menos efeitos gástricos que o piroxicam, o diclofenaco e o naproxeno (DISTEL *et al.*, 1996). O meloxicam demonstra com frequência a inibição seletiva da COX-2 numa grande variedade de sistemas de testes.

O perfil toxicológico comparativo do meloxicam e de outros AINES, conforme examinado por Lehman *et al.* (1996), sugere que ele pode ser usado seguramente no homem. O meloxicam causa menos danos gastrointestinais do que 20 mg de piroxicam em estudo duplo-cego,

controlado por placebo, com duração de 4 semanas em 51 voluntários sadios do sexo masculino (PATOIA *et al.*, 1996), sendo apropriado para administração diária única e a mudança de formulação não compromete a eficácia ou segurança, o que permite ao paciente mudar a formulação de acordo com sua conveniência.

FARMACOCINÉTICA

O meloxicam tem meia-vida de eliminação de aproximadamente 20 horas o que o torna ideal para a tomada diária única e sofre reabsorção gastrointestinal, o que possibilita a manutenção de concentrações medicamentosas eficazes no decorrer de todo o período de tratamento. É metabolizado em quatro metabólitos principais biologicamente inativos. Os metabólitos individuais são excretados em proporções iguais tanto na urina como nas fezes. É quase que completamente absorvido e sua ligação às proteínas plasmáticas é superior a 99%.

O meloxicam não interage com alimentos, antiácido, ácido acetilsalicílico, cimetidina, beta-acetildigoxina, metotrexato, warfarin ou furosemida. A farmacocinética do meloxicam não é afetada por insuficiência hepática ou disfunção renal leve ou moderada. A insuficiência renal em estágio final diminui as concentrações totais.

A absorção do meloxicam por vias intramusculares, oral e retal foi analisada por Türck *et al.* (1996a). O meloxicam é quase que totalmente absorvido após administração oral, com biodisponibilidade de 89% após dose única de 30 mg (TÜRCK *et al.*, 1996a).

A absorção é independente da dose ao longo da faixa de 7,5 a 30 mg, conduzindo a aumentos lineares de dose nas concentrações plasmáticas (TÜRCK *et al.*, 1996a). Isto possibilita fácil titulação de dose para pacientes que mudam para doses mais elevadas.

O meloxicam tem alta ligação com proteínas, sendo que mais de 99% se ligam à albumina (TÜRCK *et al.*, 1996b), de acordo com um volume restrito de distribuição (TÜRCK *et al.*, 1996a).

O volume de distribuição está ao redor de 10-15 litros (TÜRCK *et al.*, 1996a), o qual se equipara aproximadamente com o espaço extracelular, embora o meloxicam também tenha demonstrado penetrar noutros tecidos. Estudos conduzidos por Degner *et al.* (1994) demonstram que a concentração no líquido sinovial é aproximadamente a metade da plasmática (40-57%), com concentrações ligeiramente inferiores observadas nos tecidos adjacentes. Esses achados são limitantes aos resultados relatados para o piroxicam e o tenoxicam, com proporções plasmáticas de fluido sinovial de 0,6 e 0,43, respectivamente (DAY *et al.*, 1991; KUROWISK & DUNKY, 1988). Assim sendo, o me-

loxicam demonstra farmacocinética transsinovial em doses semelhantes às de outros AINES. Estudos em animais também demonstram o meloxicam altamente concentrado em tecidos inflamados (BUSH & ENGELHARDT, 1990). Como o tecido inflamado se caracteriza por extravasamento e provavelmente uma diminuição nos valores de pH, esses fatores podem criar condições apropriadas para “capturar” o meloxicam da circulação (TÜRCK *et al.*, 1996a).

O meloxicam é amplamente metabolizado com o aparecimento de apenas alguns traços (<1%) da droga-base na urina e nas fezes (SCHIMID *et al.*, 1995b). Quatro metabólitos principais foram identificados tanto no rato (SCHIMID *et al.*, 1995a) quanto no homem (SCHIMID *et al.*, 1995b). Esses metabólitos são formados pela oxidação do grupo metil da metade de tiazolil. Seguida de clivagem oxidativa do anel de benzotiazina. Os quatro metabólitos principais são biologicamente inativos (ENGELHARDT & TRUMMILTZ, 1990) e o metabolismo do meloxicam é amplamente mediado através do citocromo P450 2C, provavelmente isoenzima 2C9 (TÜRCK *et al.*, 1996a). O meloxicam tem meia-vida de eliminação relativamente curta em comparação com outros oxicans (por exemplo, piroxicam e tenoxicam). A $t_{1/2}$ de eliminação do meloxicam é de aproximadamente 20 h, em comparação com a do piroxicam que é de 53 h (HOBBS, 1986) e a do tenoxicam, 65-70 h (NILSEN, 1994). Isto possibilita a dosagem diária única eficaz sem a necessidade de formulações de liberação lenta, as quais podem ser influenciadas pela concomitante ingestão de alimento (TÜRCK *et al.*, 1995).

Os efeitos adversos dos AINES, especialmente os eventos gastrintestinais, são altamente preocupantes. Os AINES têm sido associados até agora à alta incidência de eventos adversos gastrintestinais e, devido a seu uso generalizado, isto se traduziu em pesado ônus para a reserva de medicina social (FRIES, 1991). O melhor perfil de segurança do meloxicam em comparação com outros AINES está demonstrado pela análise de dados coletados em todos os estudos clínicos (DISTEL *et al.*, 1996). A análise envolveu a comparação de dados no decorrer da exposição de 50 pacientes tratados com meloxicam. Os resultados demonstram que o meloxicam compara-se favoravelmente com a rotulagem do FDA para AINES, quanto a efeitos adversos gastrintestinais. Acredita-se que o perfil de segurança do meloxicam seja devido à inibição preferencial do meloxicam pela COX-2.

MATERIAL E MÉTODOS

A autorização para participação no estudo foi obtida através da assinatura do termo de consentimento pelos usuários do Meloxicam (ANEXO I). O presente trabalho foi

aprovado junto ao Comitê de Ética em Pesquisas da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG).

Análises das prescrições

Das prescrições de Meloxicam dispensadas pela farmácia Droga Ponto no período determinado, se tomou uma amostra integrada por 50 delas, onde foram analisados os seguintes pontos:

- Conteúdo da prescrição - Meloxicam não associado ou associado a protetores gástricos.
- Prescrição de fórmulas magistrais ou especialidades farmacêuticas.

Análise do efeito do meloxicam sobre o trato gastrointestinal

Foi realizada uma pesquisa quanto à ocorrência de possíveis transtornos gastrintestinais, através da aplicação de um questionário (APÊNDICE I) aplicado aos pacientes selecionados. Esta tarefa foi efetuada tanto na Farmácia como em entrevista em suas próprias casas, após o uso do medicamento pelo tempo necessário.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Características Gerais

O trabalho foi realizado com 50 pessoas, sendo 16 do sexo masculino (32%) e 34 do sexo feminino (68%). As idades variaram de 19 a 82 anos e a posologia prescrita foi de 7,5 a 16 mg, registrando-se 34 posologias de Meloxicam 15mg/dia (68%). A média da duração do tratamento foi de quatro semanas.

Análises das prescrições

A Figura 1 nos mostra que das 50 prescrições analisadas, foram detectadas 33 fórmulas magistrais (66%) e 17 especialidades farmacêuticas (34%).

Todas as especialidades farmacêuticas foram prescritas sem a adição de uma outra especialidade protetora gástrica. Das 33 fórmulas magistrais, 8 foram apenas de Meloxicam e 25 estavam associadas a protetores gástricos (76%), sendo o número de prescrições não associadas significativamente menor quando comparado às associadas aos protetores gástricos (Figura 1).

Posteriormente foram analisadas todas as prescrições, sendo que 25 delas foram apenas de Meloxicam e 25 estavam associadas a protetores gástricos (50%) (Figura 2).

Figura 1. Análise das prescrições: Foram analisadas 50 prescrições dispensadas na farmácia Droga Ponto, quanto ao tipo de Meloxicam prescrito, num período de dois meses. Os resultados representam a porcentagem de prescrições magistrais (66%) e de especialidades farmacêuticas (34%).

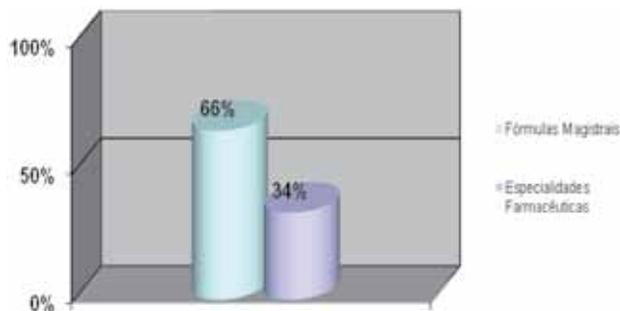


Figura 2. Fórmulas farmacêuticas. Foram analisadas 33 prescrições magistrais dispensadas na farmácia Droga Ponto, quanto a não associação ou associação do Meloxicam a protetores gástricos, num período de dois meses. Os resultados representam a porcentagem de prescrições magistrais não associadas (24%) e associadas (76%).

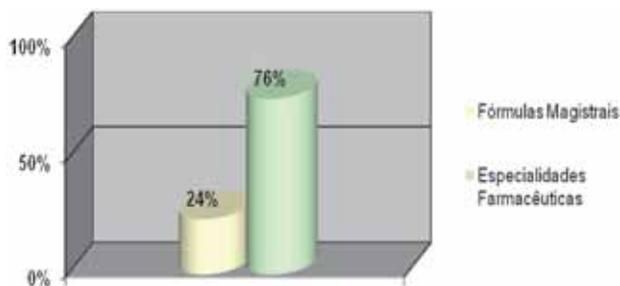
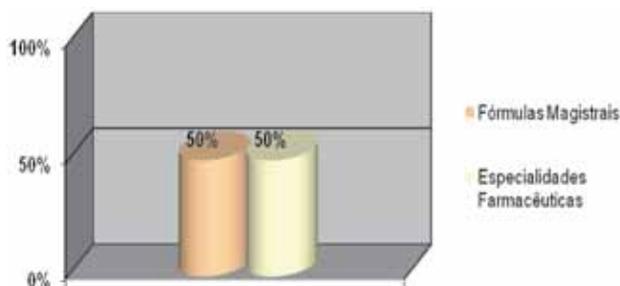


Figura 3. Fórmulas farmacêuticas. Foram analisadas 50 prescrições dispensadas na farmácia Droga Ponto, quanto a não associação ou associação do Meloxicam a protetores gástricos, num período de dois meses. Os resultados representam a porcentagem de prescrições não associadas (50%) e associadas (50%).

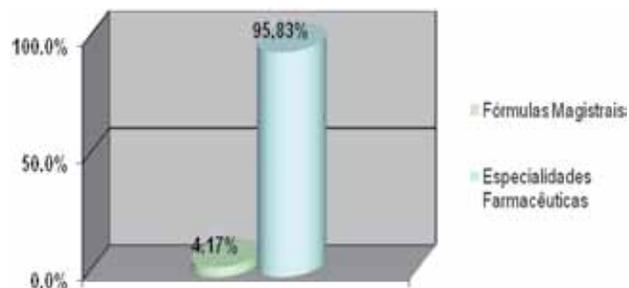


Análise do efeito do meloxicam sobre o trato gastrointestinal

Com o objetivo de avaliar o efeito de Meloxicam no trato gastrointestinal, foi realizada uma seleção: das 50 prescrições escolhidas anteriormente, 25 estavam associadas a protetores gástricos e, portanto foram excluídas desta análise, uma vez que a presença destes poderia mascarar o surgimento de qualquer alteração gástrica possivelmente provocada pelo Meloxicam. Também foi eliminada uma prescrição onde o paciente já apresentava um transtorno gástrico antes da utilização do medicamento. Assim sendo, foram analisados 24 pacientes quanto aos transtornos gástricos provocados pelo medicamento.

A figura 3 mostra que dos 24 pacientes analisados, 1 apresentou alguma alteração gástrica durante o tratamento (4,17%) e 23 não apresentaram nenhuma alteração (95,83%), sendo a ausência de transtornos significativamente maior quando comparado à presença.

Figura 4. Efeito do Meloxicam sobre o trato gastrointestinal: Foram analisados 24 pacientes de prescrições dispensadas na farmácia Droga Ponto, quanto ao aparecimento de transtornos gástricos com o uso do Meloxicam, durante o período médio de quatro semanas. Os resultados estão apresentados como porcentagem da ausência (95,83%) ou presença (4,17%) de transtornos gástricos.



DISCUSSÃO

A introdução dos inibidores seletivos de COX-2 prometeu eficácia equivalente aos AINES tradicionais com maior tolerabilidade gástrica, efeito adverso de maior importância para esta classe de medicamentos. O meloxicam, sendo um fármaco seletivo para COX-2, causaria menos transtornos gastrointestinais. Entretanto, na região de Paraisópolis - MG o que se verifica é um número grande prescrições de meloxicam associado a protetores

gástricos como os bloqueadores H-2 de histamina ou inibidores de bomba de prótons. Neste estudo comparamos o número de prescrições associadas ou não aos protetores gástricos assim como verificamos o aparecimento de danos gastrintestinais com o uso agudo deste medicamento.

Nossos resultados mostraram que ocorreu um número maior de prescrições magistrais (66%) quando comparados às especialidades farmacêuticas. Estes resultados estão de acordo com que afirma que a prescrição e uso das fórmulas magistrais estão sendo cada vez mais comuns e que isto se deve principalmente ao preço dos medicamentos manipulados, que na maior parte das vezes são mais baratos que os similares industrializados. Outra vantagem apontada para o uso de fórmulas magistrais é a individualização do tratamento em relação à posologia, entretanto não parece ser este o motivo das prescrições por nós estudadas, uma vez que a maioria delas obedece a uma dose de 15 mg, quantidade esta usualmente encontrada nas especialidades farmacêuticas.

Do total dos casos analisados, observamos que 50% das prescrições eram associações aos protetores gástricos, correspondendo todas às fórmulas magistrais. Esta conduta está em desacordo com Engelhardt *et al.* (1995b) que afirma que o meloxicam é um agente anti-inflamatório não esteroideal com favorável tolerância gastrintestinal, não necessitando, portanto, de proteção gástrica adicional.

Com relação às prescrições sem a associação com protetores gástricos, verificamos que a maioria dos pacientes que fizeram uso do meloxicam nas doses entre 7,5 e 15 mg/dia durante um tempo máximo de 28 dias, não apresentaram transtornos gastrintestinais significativos, ratificando o expressado por Engelhardt *et al.* (1995b) como citado acima e posteriormente por Noble & Balfour (1996) e Patrignani *et al.* (1997), que relataram que o meloxicam apresentava uma seletividade de 3 a 77 vezes maior para COX-2. Mais recentemente novos estudos confirmaram os trabalhos anteriores demonstrando uma preferência do meloxicam em inibir COX-2 (PANARA *et al.*, 1999; BLAIN *et al.*, 2002).

Em contraposição ao expressado anteriormente foram notificadas várias reações adversas com o uso do meloxicam, onde publicam que no Reino Unido desde setembro de 1996 até 19 de junho de 1998 se havia recebido um total de 773 informes de 1339 supostas reações adversas a dito produto. Os transtornos notificados com mais frequência (41%) foram as reações gastrintestinais. Posteriormente alguns pesquisadores confirmaram que este medicamento, em doses normais, promoveu uma taxa maior do que a esperada de efeitos adversos gastrintestinais (MARTIN *et al.*, 2000).

De acordo com Kummer *et al.* (2002), tem sido difícil atribuir ao meloxicam relação de “segurança” gastrintestinal quando comparado com os demais AINES convencionais, já que apesar de preferencial inibição COX-2, as doses terapêuticas destas drogas também resultam em redução da atividade COX-1.

CONCLUSÕES

Ocorreu um número maior de prescrições magistrais quando comparados às especialidades farmacêuticas,

Metade das prescrições contendo meloxicam eram associações com os protetores gástricos;

O meloxicam quando prescrito sem o protetor gástrico não apresentou transtornos gastrintestinais significativos;

Portanto, parece que o meloxicam, na dose até 15 mg/dia, não necessita da associação com os protetores gástricos em suas formulações. Entende-se que um trabalho de conscientização dos prescritores faz-se necessário.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLISON, M. C. *et al.* Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *The New England Journal of Medicine*, v. 327, p. 749-754, 1992.
- BEEJAV, V.; WOLFE, M. M. Cyclooxygenase2 selective inhibitors: panacea or flash in the pan? *Gastroenterology*, v. 117, p. 1022-1005, 1999.
- BLAIN, H. *et al.* Limitation of the in vitro whole blood assay for predicting the COX selectivity of NSAIDs in clinical use. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 53, p.255-65, 2002.
- BREIVIK, H. *et al.* Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, v. 10, p. 287-333, 2006.
- BRODY, T. M. *et al.* *Farmacologia Humana*. 3. ed. São Paulo: Elsevier, 2006.
- BROOKS, P. *et al.* Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology*, v. 38, p.779-788, 1999.
- BUSH, U.; ENGELHARDT, G. Distribution of meloxicam in joints of rats with adjuvant arthritis. *Drugs Under Experimental and Clinical Research*, v. 16, s. 2, p. 49-52, 1990.
- CHANDRASEKHARAN, N. V. *et al.* COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 99, p. 13926-13931, 2002.

- DAY, R. O. *et al.* The pharmacokinetics of total and unbound concentrations of tenoxicam in synovial fluid and plasma. *Arthritis and Rheumatism*, v. 24, p. 751-760, 1991.
- DEGNER, F. L.; HEINZEL, G.; BUXCH, U. Trnassynovial kinectis of meloxicam. *Scandinaviam Journal oh Rheumatology*, v. 98, p. 121, 1994.
- DISTEL, M. *et al.* Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials. *British Journal of Rheumatology*, v. 35, s. 1, p. 68-77, 1996.
- DUBOIS, R. *et al.* Cyclooxygenase in biology and disease. *The FASEB Journal*, v. 12, p. 1063-1088, 1998;
- ENGELHARDT, G.; TRUMMILTZ, G. Biological activity of the main metabolites of meloxicam. *Drugs Under Experimental and Clinical Research*, v. 16, s. 2, p. 53-56, 1990.
- ENGELHARDT, G. *et al.* Antiinflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-esteroidal antiinflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflammation Research*. v. 44, p. 423-433, 1995b.
- FITZGERALD, G. A.; PATRONO, C. The coxibs, selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *The New England Journal of Medicine*, v.345, p. 433-442, 2001.
- FRIES, J. F. NSAID gastropathy: The second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. *The Journal of Rheumatology*. v. 18, p. 6-10, 1991.
- GARCIA RODRIGUEZ, L. A.; HERNANDEZ-DIAZ, S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology*, v. 14, p. 240-246, 2003.
- GRIFFIN, M. R.; YARED, A.; RAY, W. A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *American Journal of Epidemiology*, v. 151, p. 488-496, 2000.
- HARRIS, R. C.; BREYER, M. D. Physiological regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney. *American Journal Physiology - Renal Physiology*, v. 281, p. F1-F11, 2001.
- HENRY, D. *et al.* Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 44, p. 85-90, 1997.
- HERNÁNDEZ-DIAZ, S.; GARCÍA RODRIGUEZ, L. A. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding and perforation: an overview of epidemiological studies published in the 1990s. *Archives of Internal Medicine*, v. 160, p. 2093-2099, 2000.
- HOBBS, D. C. Piroxicam pharmacokinetics recent clinical results relating kinetics and plasma levels to age, sex and adverse events. *American Journal of Medicine*, v. 81, s. 5b, p. 22-28, 1986.
- JONES, R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present and future. *American Journal of Medicine*, v. 110, p. 4s-7s, 2001.
- KASMAN, N.; BADLEY, E. *Arthritis-related prescription medications. In: Health Canada. Arthritis in Canada. An ongoing challenge.* Ottawa, Ont: Health Canada; 2003.
- KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos atuais. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.52, n. 4, p. 498-512, 2002.
- KUROWISK, M.; DUNKY, A. Transsynovial kinetics of piroxicam in patients with rheumatoid arthritis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 34, p.401-406, 1988.
- LEHMANN, H. A. *et al.* Meloxicam: a toxicological overview. *Journal of Inflammation*, v. 4, s. 2, p. 105-123, 1996.
- MAMDANI, M. *et al.* Initial patterns of use of COX-2 inhibitors by elderly patients in Ontario: findings and implications. *Canadian Medical Association Journal*, v.167, n.10, p.1125-1126, 2002.
- MARNETT, L. J. *et al.* Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2. *Journal of Biological Chemistry*, v. 274, p. 22903-22906, 1999.
- MARTIN, R. M.; BISWAS, P.; MANN, R. D. The incidence of adverse events and risk factors for upper gastrointestinal disorders associated with meloxicam use amongst 19 087 patients in general practice in England: cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 50, p. 35-42, 2000.
- MUHAMMAD, M. *et al.* Changes in rates of upper gastrointestinal hemorrhage after the introduction of cyclooxygenase-2 inhibitors in British Columbia and Ontario. *Canadian Medical Association Journal*, v. 175, n. 12, p.1535-1538, 2006.
- NILSEN, O. G. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 26, p. 16-43, 1994.
- NOBLE, S.; BALFOUR, J. A. Meloxicam. *Drugs*. v. 51, s.3, p. 424-430, 1996.
- P. R. VADE-MÉCUM. *Vade-Mécum de Substâncias de uso Terapêutico*. 11. ed. São Paulo: Soriak, 2005/2006. 120p.
- PAGE, J.; HENRY, D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: An underrecognized public health problem. *Archives of Internal Medicine*, v. 160, p. 777-784, 2000.
- PAIRET, M.; VAN, R. J. Experimental models used to investigate the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Inflammation*, v. 47, p. 93-1001, 1995.
- PANARA, M. *et al.* Dose-dependent inhibition of platelet cyclooxygenase-1 and monocytecyclooxygenase-2 by meloxicam in healthy subjects. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 290, p. 276-280, 1999.
- PATOIA, L. *et al.* A 4-week, double-blind, parallel-group study to compare the gastrointestinal effects of meloxicam 7.5 mg, meloxicam 15 mg, piroxicam 20 mg and placebo by means of faecal blood loss, endoscopy and symptom evaluation in healthy volunteers. *British Journal of Rheumatology*, v. 35, s. 1, p. 61-67, 1996.

- PATRIGNANI, P. *et al.* Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide synthase-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 48, s. 4, p. 623-631.
- PÉREZ, R. G. *et al.* Antinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). *Alergología e Inmunología Clínica*, v. 17, p. 247-254, 2002.
- RANG, H. P. *et al.* *Farmacologia*. 5. ed. São Paulo: Elsevier, 2004.
- SCHIMID, J. *et al.* Meloxicam (UH-AC 62 XX): metabolic and structure elucidation in rats. *Xenobiotica*, v. 5, s. 11, p. 1219-1236, 1995a.
- SCHIMID, J. *et al.* Meloxicam - pharmacokinetics and metabolic pattern intravenous infusion and oral administration to healthy subjects. *Drug Metabolism and Disposition*, v. 23, s. 11, p. 1206-1213, 1995b.
- SCHONBECK, U. *et al.* Augmented expression of COX-2 in human atherosclerotic lesions. *American Journal of Pathology*, v.155, p.1281-1291, 1999.
- SPRANGERS, M. A. *et al.* Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 53, p. 895-907, 2000.
- TOPPER, J.N. *et al.* Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 93, p. 10417-10422, 1996.
- TÜRCK, D. *et al.* Effects of food on the pharmacokinetics of oral meloxicam. *Clinical Drug Investigation*, v. 9, s. 5, p. 270-276, 1995.
- TÜRCK, D. *et al.* A review of clinical pharmacokinetics of meloxicam. *British Journal of Rheumatology*, v. 35, s. 1, p. 13-16, 1996a.
- TÜRCK, D. *et al.* Clinical pharmacokinetics of meloxicam. *European Journal of Rheumatology Inflammation*, v. 15, s. 1, p. 270-276, 1996b.
- VANE, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*, v. 235, p. 231-232, 1971.
- WILLOUGHBY, D, A. *et al.* COX-1, COX-2, and COX-3 and the future of chronic inflammatory disease. *The Lancet*, v. 355, p. 646-648, 2000.

USO RACIONAL DE OMEPRAZOL

LETÍCIA SANTOS FERREIRA COTTA¹
SANDRA SILVEIRA PREDEBON²
JULIANA DIDONET²
MARCELLO MASCARENHAS¹
ANA PAULA JACOBUS¹

1. Centro Universitário Metodista, IPA, Avenida Getúlio Vargas 1210, apto. 402, 90150-004, Porto Alegre, RS.

Autor Responsável: L.S.F. Cotta. E-mail: legus2@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Para a Organização Mundial da Saúde, o uso racional de medicamentos ocorre quando os pacientes recebem medicamentos apropriados para suas condições clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo possível (ARRAIS et al., 2005). Foi relatado pela Organização Mundial da Saúde (2008), que exemplos de uso inapropriado de medicamentos incluem: o uso de muitos medicamentos por paciente ou polifarmácia; o uso inapropriado de antimicrobianos, freqüentemente em posologias inadequadas ou para infecções não-bacterianas; o uso excessivo de injetáveis, quando há disponibilidade de formas farmacêuticas orais mais apropriadas; a prescrição em desacordo com diretrizes clínicas; a automedicação feita de forma inapropriada, freqüentemente com medicamentos vendidos sob prescrição médica. Estima-se, ainda, que mais da metade dos medicamentos sejam prescritos, dispensados e/ou utilizados inapropriadamente.

Garzón e Lopes (2005, *apud* Danhier, 1991) relatam que o uso irracional de medicamentos é um problema mundial e o custo com medicamentos representa uma das principais fontes de gastos das instituições hospitalares no mundo. Foi citado por Garzón e Lopes (2005, *apud* Westrook, 2001) que na Austrália, 11,1% do gasto anual total de medicamentos é destinado para antiulcerosos. A prescrição e o uso inadequado de medicamentos, muitas vezes, geram gastos que se vêem incrementados injustificadamente, agravando ainda mais o problema da falta de recursos da maioria dos serviços de saúde, além dos prejuízos que podem vir a causar aos pacientes (GARZÓN e LOPES, 2005).

Devido ao alto consumo do omeprazol no ambiente hospitalar, o presente estudo busca realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso racional deste medicamento, identificando as patologias com benefício definido pelo uso deste fármaco.

TERAPIA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Na prática médica, diariamente o profissional de frente-se com a difícil tarefa de decidir quais os métodos diagnósticos e os tratamentos eficazes. Tradicionalmente, tais decisões têm-se baseado em princípios fisiopatológicos e de raciocínio lógico, observação pessoal e intuição que, em conjunto, constituem o que se convencionou chamar a experiência do clínico. Se um tratamento demonstra eficácia, o mesmo é incluso na rotina. Em situações opostas é estabelecida uma nova conduta terapêutica. No entanto, essa avaliação é totalmente imprevisível, pois os fatores que contribuíram para o sucesso e os que determinaram a falha terapêutica não são completamente conhecidos (WANNMACHER, L E FUCHS, F.D., 2000).

A busca de evidências orientadoras de condutas constitui um movimento do qual um dos pioneiros foi David L. Sackett que, a partir de 1992, iniciou e difundiu uma nova forma de atuar e ensinar a prática médica (WANNMACHER, L E FUCHS, F.D., 2000). Medicina baseada em evidências se traduz pela prática da medicina num contexto em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica buscando melhorar a qualidade da assistência médica (LOPES, A.A., 2000; SACKETT, D.L., 1996). Este paradigma busca o contínuo auto-aprendizado e auto-avaliação, sem o que as condutas tornam-se rapidamente desatualizadas e não-rationais (WANNMACHER, L E FUCHS, F.D., 2000).

INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

Conforme Brunton et al. (2006), os inibidores da H⁺, K⁺-ATPase (bomba de prótons) são os supressores mais potentes da secreção de ácido gástrico. Wannmacher (2004, *apud* STEDMNA, 2000) descreve que esses fármacos diminuem a produção diária de ácido gástrico em até 95%. No Brasil dispõe-se de cinco inibidores da bomba de

prótons para uso clínico: o omeprazol e seu S-isômero, o esomeprazol, o lansoprazol, o rabeprazol e o pantoprazol (BRUNTON et al., 2006; WANNMACHER, 2004 e KATZUNG, 2006). Todos são compostos benzimidazólicos substituídos, que se assemelham aos antagonistas dos receptores H₂ na sua estrutura, mas que exibem um mecanismo de ação totalmente diferente (KATZUNG, 2006). Foi descrito por Brunton et al. (2006) que os inibidores da bomba de prótons são semelhantes nas suas propriedades farmacológicas. O omeprazol foi à primeira dessas drogas a ser descoberta e ainda hoje é a mais estudada (SILVA, 2006).

OMEPRAZOL

O omeprazol é uma mistura racêmica de isômeros R e S; sendo o isômero S, o esomeprazol (S-omeprazol) eliminado mais lentamente que o R-omeprazol, o que teoricamente apresenta uma vantagem terapêutica, em virtude de sua meia-vida aumentada. Apresenta-se na forma de cápsulas contendo pellets (partículas esféricas) com cobertura gastrorresistentes em dose de 20mg e a disponibilidade na forma injetável em doses de 40mg como um pó para reconstituição extemporânea (BRUNTON et al., 2006).

Características farmacocinéticas e farmacodinâmicas

O omeprazol caracteriza-se por ser um potente e seletivo inibidor da secreção gástrica, tanto basal como estimulada (GÓMEZ et al., 1997; GRUPO DA SOCIEDADE ESPANHOLA DE FARMÁCIA HOSPITALAR PARA O ESTUDO SOBRE A UTILIZAÇÃO DE OMEPRAZOL, 1997). É absorvido e, a partir do sangue, penetra nas células parietais, nos canalículos, onde suas moléculas são retidas após ionizarem-se (RANG et al., 2004 e SILVA, 2006). São considerados pró-fármacos devido à sua necessidade de serem ativados através da ionização para se tornarem efetivos (SILVA, 2006). Rang et al. (2004) descreve que a administração em altas doses produz aumentos desproporcionalmente maiores nas concentrações plasmáticas (possivelmente devido a seu efeito inibitório sobre a secreção de ácido, melhorando assim, a sua própria biodisponibilidade relativa).

Apesar de ter uma meia-vida de cerca de uma hora, a administração diária em dose única afeta a secreção ácida durante 2 a 3 dias, devido a seu acúmulo nos canalículos. Com doses diárias, observa-se um efeito anti-secretório crescente por um período de até cinco dias, quando atinge um platô (RANG et al. 2004). Conforme Silva (2006), a secreção ácida só retorna ao normal após síntese e inserção de novas moléculas da bomba de prótons na membrana apical das células parietais.

Katzung (2006) descreve que não há necessidade de redução da dose em pacientes com insuficiência renal ou

com hepatopatia leve a moderada; entretanto, deve ser considerada em pacientes que apresentam comprometimento hepático grave.

Uso clínico de benefício definido

Úlceras pépticas, doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) e prevenção de lesões gastroduodenais ou sangramento digestivo alto (HDA) em usuários de antiinflamatórios não-esteróides são considerados usos clínicos cujo uso de omeprazol demonstra benefícios.

Úlceras pépticas

Segundo a Federação Brasileira de Gastroenterologia (2003b) as causas de úlcera péptica podem ser divididas em dois grupos: causas mais comuns e causas raras, estão entre as causas mais comuns a infecção por *Helicobacter pylori* (70 a 80%) e uso de antiinflamatórios não-esteróides (AINE). As causas raras são: a síndrome de Zollinger-Ellison, doenças granulomatosas (doença de Crohn, sarcoidose), neoplasias (carcinoma, linfoma, leiomioma, leiomiosarcoma), infecções (tuberculose, sífilis, herpes simples, citomegalovírus) e tecido pancreático ectópico.

Wannmacher (2004, *apud* SOLI, 1996) relata que os pacientes que desenvolvem úlcera péptica durante o uso crônico de AINE devem suspender ou reduzir a taxa de antiinflamatórios e erradicar a bactéria *Helicobacter pylori*. Quando for impraticável alterar o tratamento antiinflamatório, recomenda-se adicionar um anti-secretor⁸. A recorrência da ulceração duodenal após a cicatrização pode ser de até 80% em um ano quando a erradicação da *Helicobacter pylori* não faz parte do tratamento, mas é inferior a 5% quando a bactéria é erradicada.

Para úlcera péptica, o omeprazol é indicado para tratamento sintomático, como coadjuvante na redução de recorrências e na sua prevenção devido ao uso de AINE (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2008). Os objetivos terapêuticos do omeprazol englobam alívio da dor, promoção de cicatrização de lesão e prevenção de recorrência (WANNMACHER, 2004).

O mecanismo pelo qual a *Helicobacter pylori* predispõe à doença péptica não está completamente esclarecido. Como a bactéria também é comum em indivíduos sadios, não é considerado elemento isolado na gênese daquela doença. A bactéria induz inflamação crônica da mucosa gástrica com produção de superóxidos, citocinas e fatores de crescimento que contribuem para promoção da carcinogênese (WANNMACHER, 2007a).

Brunton et al. (2006) relata que este medicamento foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para reduzir o risco de recidiva de úlcera duodenal associada a infecções pela bactéria *Helicobacter pylori*.

Foi descrito pela Federação Brasileira de Gastroenterologia (2003b, *apud* Malfertheiner et al, 2002; Coelho, Leon-Barua e Quigley, 2000; Linda et al, 2006 e Tulassay et al, 2006) que a estratégia utilizada para erradicação da *Helicobacter pylori* consiste na utilização de um anti-secretor, usualmente um inibidor de bomba de prótons ou citrato de ranitidina bismuto (RBC), associado a dois antibacterianos por um período de 7 a 10 dias, sendo que a tendência atual é tratar inicialmente durante apenas 7 dias. Estudos têm comprovado que, habitualmente, não é necessário prolongamento do uso de antissecretóres após o final do tratamento para erradicação. Constituem exceções a esta recomendação o tratamento antibacteriano logo após episódio de hemorragia digestiva ou cirurgia para úlcera perfurada, condições de potencial gravidade, no qual se recomenda o uso de anti-secretóres por 4 a 8 semanas depois do tratamento de erradicação visando a obtenção de cicatrizações, mesmo em situações em que o microrganismo possa não ter sido erradicado. As opções terapêuticas mais eficazes são:

1) Inibidor de bomba protônica (omeprazol 20mg ou lansoprazol 30mg ou pantoprazol 40mg ou rabeprazol 20mg ou esomeprazol 20mg) ou RBC, juntamente com claritromicina 500mg e amoxicilina 1.000mg, duas vezes por dia durante por sete ou dez dias. Este se constitui em um dos regimes mais empregados de todo o mundo, com índices de erradicação próximos a 90%. Bem tolerado, com poucos efeitos adversos, apresenta como inconveniente seu custo ainda elevado para a população brasileira.

2) Inibidor de bomba protônica (omeprazol 20mg ou lansoprazol 30 mg ou pantoprazol 40mg ou rabeprazol 20mg ou esomeprazol 40mg) uma vez ao dia durante sete dias, furazolidona 200mg três vezes ao dia e azitromicina 500mg uma vez ao dia, durante os três primeiros dias. Este tratamento possui índices de erradicação próximos a 80% e apresenta uma tolerância adequada, embora apresente efeitos adversos, especialmente náuseas em aproximadamente 30% dos pacientes. Tem custo razoável e implica em menor quantidade de comprimidos ao dia, com a azitromicina sendo ingerida à noite com o estômago vazio.

3) Inibidor de bomba protônica (omeprazol 20mg ou lansoprazol 30mg ou pantoprazol 40mg ou rabeprazol 20mg ou esomeprazol 40mg) uma vez ao dia durante sete dias, furazolidona 200mg duas vezes ao dia e claritromicina 500mg duas vezes ao dia, durante sete dias. Estudos têm demonstrado índices de erradicação próximos a 90% com este regime.

Segundo Brunton et al. (2006) e Silva (2006), os inibidores da bomba de prótons constituem a base para o tratamento de distúrbios hipersecretores patológicos

como a síndrome de Zollinger-Ellison, sendo utilizados em doses mais altas (a partir de 60mg).

Refluxo gastroesofágico

Doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) pode ser definida como sintomas crônicos ou danos secundários à mucosas devido ao anormal refluxo de conteúdo gástrico pelo esôfago. O termo DRGE deve ser usado para incluir todos os indivíduos que estão expostos aos riscos de complicações físicas do refluxo gastroesofágico, ou influencia negativa sobre a qualidade de vida devido a sintomas relacionados com refluxo (NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOUSE, 2008).

Wannmacher (2004) relata que há evidências da eficácia no alívio de sintomas esofagianos típicos (pirose e regurgitação) que são bastante freqüentes. O tratamento de DRGE objetiva basicamente aliviar sintomas, cicatrizar lesões e prevenir recidivas e complicações. A intervenção farmacológica tem como objetivo reduzir a acidez gástrica, elemento-chave no desenvolvimento de sintomas e lesões da mucosa esofágica, portanto, o tratamento busca manter os valores de pH intragástrico e intra-esofágico acima de 4,0.

Segundo Katzung (2006), os inibidores da bomba de prótons constituem os agentes mais eficazes no tratamento da doença por refluxo não-erosiva e erosiva, complicações esofágicas da doença por refluxo (estenose péptica ou esôfago de Barret) e manifestações extra-esofágicas da doença por refluxo. Silva (2006) descreve que estes também são uma excelente opção terapêutica para a DRGE acompanhada de esofagite, situação em que são comprovadamente mais eficazes que os antagonistas do receptor H₂. A Federação Brasileira de Gastroenterologia (2003a, *apud* Orlando, 1996) relata que não há um consenso quanto à dose a ser empregada, sendo proposto o emprego da dose plena (20mg), nos casos de menor gravidade e a duplicação da dose (40mg), para as esofagites de maior gravidade (graus 4 e 5 da classificação Savary-Miller ou C e D da classificação de Los Angeles).

O tempo ideal da terapêutica da DRGE é de 6 a 12 semanas. Em princípio, apenas os pacientes cujo diagnóstico inicial é esofagite graus 3 a 5 da classificação Savary-Miller e C e D da classificação de Los Angeles, que representam intensidades moderadas ou graves, devem ser considerados para a realização de exame endoscópico de controle (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA 2003a, *apud* Dent, 2002). Os pacientes que não apresentam resposta totalmente satisfatória ao tratamento com inibidores da bomba de prótons por 12 semanas devem ter a dose dobrada por igual período, antes de se determinar um insucesso terapêutico (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA 2003a, *apud*, Moraes-Filho et al, 2002; Hetzel et al, 1998).

Prevenção de lesões gastroduodenais ou sangramento digestivo alto em usuários de antiinflamatórios não-esteróides (AINE)

O uso crônico de ácido acetilsalicílico, mesmo em baixas doses, associa-se a risco de complicações gastrointestinais (principalmente sangramento digestivo alto) (WANNMACHER, 2004; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2008) e com desenvolvimento de lesões da mucosa gastrintestinal (incluindo úlceras). Com o intuito de reduzir efeitos adversos gastroduodenais, adicionam-se ao tratamento antiinflamatório drogas anti-secretoras de ácido ou protetoras da mucosa (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2008).

Estudos mostram que omeprazol é mais eficiente na prevenção de lesões gastroduodenais na vigência de uso de AINE quando comparados a misoprostol e placebo, porém quando comparados a bloqueadores H₂ (dose dupla), alguns estudos apontam a mesma eficácia e outros sugerem maior atividade do omeprazol (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2008).

Em pacientes que usam AINE, a incidência de complicações graves, como sangramento digestivo ou perfuração, é menor que a de lesões evidenciadas em endoscopias digestivas altas realizadas rotineiramente. Ambos os anti-secretoras de ácido (inibidores da bomba de prótons ou bloqueadores H₂) diminuíram o risco de sangramento. Contudo, os inibidores da bomba de prótons tiveram maior eficácia (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2008 *apud* Lana et al, 2000).

USO CLÍNICO DE BENEFÍCIO QUESTIONÁVEL OU DESCONHECIDO

O uso de omeprazol é considerado de uso clínico com benefício questionável ou desconhecido onde são evidentes os sintomas dispépticos, dispepsia, tratamento de sangramento digestivo alto, profilaxia de sangramento digestivo alto por úlcera de estresse e úlcera péptica idiopática.

Sintomas Dispépticos

Na prática clínica é comum o uso empírico de doses padrões de inibidores da bomba de prótons para alívio de sintomas relacionados à acidez gástrica, porém seus benefícios permanecem controversos (WANNMACHER, 2004).

Um estudo avaliado por Wannmacher (2004 *apud* Meineche, 2004) verificou o efeito sintomático de omeprazol (20 e 40mg/dia) em comparação a placebo, onde se obteve alívio completo do sintoma predominante em 66%, 63% e 35% dos pacientes tratados respectivamente, porém as recidivas foram frequentes no decorrer de um ano.

Dispepsia

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2008), a dispepsia é uma síndrome caracterizada pela combinação de vários sintomas, dolorosos ou não, localizados na parte superior do abdômen (epigástrico) podendo ser persistente ou decorrente.

O emprego empírico de inibidores da bomba de prótons em dispepsia permanece controverso e suas respostas dependem do padrão de sintomas apresentados. Os inibidores da bomba de prótons mostram-se eficazes quando há pirose ou regurgitação e não apresenta resposta efetiva em casos de pacientes com dor abdominal ou com dispepsia tipo-úlcera (WANNMACHER, 2004 *apud* Classification of dyspepsia..., 2004).

Tratamento de sangramento digestivo alto (SDA)

O sangramento digestivo alto caracteriza-se por hemorragias decorrentes de lesões proximais ao ligamento de Treitz podendo ser classificadas por possuir causa varicosa ou não (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA 2002).

A hemorragia varicosa é conseqüente à ruptura de varizes esôfago-gástricas, sendo a principal complicação da hipertensão portal e cursa ainda com uma expressiva mortalidade, em torno de 30%. O tratamento do sangramento agudo por varizes objetiva corrigir o choque hipovolêmico, obter a hemostasia do sítio sangrante, prevenir o ressangramento precoce e as complicações associadas à DAS (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA 2002). A hemorragia varicosa ocorre em 25-35% dos pacientes com cirrose, sendo responsável por 80 a 90% dos episódios de sangramento nestes pacientes (TOVO et al, 2001).

Os SDA de etiologia não varicosa são causadas principalmente por úlcera péptica gastroduodenal, lesão aguda de mucosa gastroduodenal, laceração aguda da transição esôfago-gástrica (Mallory-Weiss), câncer gástrico e esofagites. Causas mais raras de SDA estão relacionadas a lesões vasculares (angiodisplasias, fístula aorto-duodenal, lesão de Dieulafoy), pólipos, hemobilia, *hemosucus pancreaticus* (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA 2002 *apud* Ornellas, 2001). A úlcera péptica é a causa mais comum de sangramento digestivo alto contribuindo com aproximadamente 50% dos casos, esta pode ser causada por uso de AINE, incluindo ácido acetilsalicílico em baixas doses, ou infecção por *Helicobacter pylori* (WANNMACHER, 2007b).

Embora cerca de 80% das SDA não varicosas cessem espontaneamente, sendo este provavelmente o motivo pelo qual nenhum estudo mostrou maior eficácia do uso de diferentes drogas quando comparadas com placebo (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA 2002 *apud*

Ornellas, 2001; TOVO et al, 2001). Não existem evidências de eficácia no tratamento e prevenção secundária de sangramento digestivo alto (SDA) e em prevenção primária de sangramento digestivo alto por úlcera de estresse (WANNMACHER, 2004). A abordagem diagnóstica necessita ser dinâmica e associada a cuidados terapêuticos no sentido de preservar o equilíbrio hemodinâmico e a vida (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA 2002 *apud* Ornellas, 2001).

Wannmacher (2004 *apud* Martin, 2004) descreve uma revisão de 15 estudos originais sobre o uso de inibidores da bomba de prótons injetáveis no tratamento de hemorragia gastrointestinal alta demonstrou fraca evidência sobre sua eficácia, o que não justifica o custo elevado dessas preparações.

Profilaxia de sangramento digestivo alto por úlcera de estresse

Pacientes criticamente doentes, especialmente os que requerem ventilação mecânica ou têm coagulopatia, apresentam risco aumentado de hemorragia gastrointestinal (WANNMACHER, 2004). Estudos identificaram que sua ocorrência quando não relacionada a estes fatores ocorrem em apenas 0,1% dos casos (WEINHOUSE, MANAKER, 2007). A profilaxia de sangramento digestivo alto por úlcera de estresse é feita primariamente pelo controle de fatores de risco modificáveis tais como prevenção à hipovolemia, desnutrição, anemia, hipoalbuminemia, sepse e acidose sistêmica (WANNMACHER, 2004).

Os dados disponíveis são conflitantes quanto à eficácia e riscos da profilaxia medicamentosa de SDA, tratamento que objetiva neutralizar ou eliminar a secreção cloridopéptica no estômago, prática que se incorporou a rotina médica no manejo de pacientes de alto risco (WANNMACHER, 2004).

Um estudo (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2008) relata que os agentes mais comumente utilizados são antiácidos, antagonistas H_2 e sucralfato, sendo que as informações disponíveis sobre inibidores da bomba de prótons são insuficientes para recomendá-los na prevenção de úlceras de estresse.

Estudo clínico realizado por KANTOROVA, et al (2004) comparando omeprazol, famotidina, e placebo, avaliou pacientes gravemente enfermos, em especial os que fazem uso de ventilação mecânica ou apresentam coagulopatia devido ao seu alto risco relacionado ao sangramento digestivo alto. Sangramento gastrointestinal foi observado em 1%, 3%, 4% e 1% dos pacientes tratados com omeprazol, famotidina, sucralfato e placebo, respectivamente ($p > 0,28$). O sangramento ocorreu com maior frequência nos pacientes que apresentavam coagulopatia (10% vs 2%, $p = 0,006$). Pneumonia ocor-

reu em 11% dos pacientes que receberam omeprazol, em 10% dos pacientes famotidina, em 9% dos pacientes e sucralfato em 7% dos controles ($p > 0,34$).

Úlcera Péptica Idiopática

Fuchs et al. (2004), descreve que ainda não está definido o melhor tratamento para pacientes com úlcera péptica idiopática (não associada à *Helicobacter pylori* ou uso crônico de AINE). Os inibidores da bomba de prótons devem ser reservados aos casos nos quais a cicatrização se dá lentamente ou não ocorre.

EFEITOS ADVERSOS DO OMEPRAZOL

Devido à profunda redução da acidez gástrica, determinada por essas drogas, ocorre um aumento na produção de gastrina. Alguns indivíduos podem apresentar hipersecreção ácida por algumas semanas após a interrupção do uso, mas o significado clínico desse achado permanece incerto. Um único estudo de caso-controle encontrou um risco aumentado para infecções intestinais com o uso de omeprazol (SILVA, 2006).

Os efeitos adversos mais comuns inerentes à utilização dos inibidores da bomba de prótons são: diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, constipação, flatulência, distúrbio do gosto. Além destes, mais raramente podem-se encontrar reações alérgicas, prurido, tontura, edema periférico, miopatia subaguda, artralgia, visão borrada, boca seca, depressão, risco aumentado de infecções gastrointestinais, impotência e ginecomastia (FUCHS et al., 2004).

Também já foi relatada a redução nos níveis séricos de cobalamina (vitamina B12), após tratamento prolongado com utilização de altas doses, mas é mais provável que esse achado se deva à ocorrência de gastrite atrófica. A administração prolongada de doses altas de omeprazol causa hiperplasia de células parietais e tumores carcinóides em animais de laboratório, provavelmente devido ao efeito da gastrina. Ainda não foi encontrada nenhuma evidência de proliferação anormal na mucosa gástrica com a administração prolongada de omeprazol nos seres humanos (SILVA, 2006).

A insuficiência renal aguda devida à nefrite intersticial é uma complicação conhecida do uso de omeprazol e os pacientes podem apresentar-se com sintomas não específicos tais como febre, mal estar, perda do peso, náusea, erupções cutâneas e eosinofilia. Recomenda-se que os pacientes com estes sintomas que sabidamente recebem o omeprazol devam se submeter à microscopia da urina e à avaliação da função renal e se qualquer um destes exames for anormal, o omeprazol deve ser suspenso durante a avaliação nefrológica (PROTON..., 2006).

O tratamento com medicamentos que reduzem a acidez gástrica pode levar a um risco um pouco maior de infecções gastrointestinais, como por *Salmonella* e *Campylobacter* (BULÁRIO ELETRÔNICO DA ANVISA, 2008).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DO OMEPRAZOL

Como o metabolismo dessas drogas é predominantemente hepático e ocorre interação com o citocromo P450 (CYP) *in vitro*, há um risco potencial de inibição do metabolismo hepático de outras drogas como benzodiazepinas, fenitoína, digoxina, cetoconazol e claritromicina. Além disso, diminuem o efeito do cetoconazol e itraconazol (SILVA, 2006; FUCHS et al., 2004; ESCUELA ANDALUZA DE SALUD PÚBLICA, 2005).

Foi relatada pelo Bulário Eletrônico da ANVISA (2008) que ocorre falha da interação metabólica com substratos para CYP1A2 (cafeína, fenacetina, teofilina), CYP2C9 (S-varfarina, piroxicam, diclofenaco e naproxeno), CYP2D6 (metoprolol, propranolol), CYP2E1 (etanol) e CYP3A (ciclosporina, lidocaína, quinidina, estradiol, eritromicina, budesonida). Também sofrem modificações geradas por outros fármacos como os antagonistas H₂, que diminuem sua eficácia e como o dissulfiram, que aumenta sua toxicidade (FUCHS et al., 2004).

TOXICIDADE DO OMEPRAZOL

Estudos com humanos relatam que doses de 2,4g são responsáveis por sintomas que incluem confusão, sonolência, visão turva, taquicardia, náusea, rubor, diaforese, cefaléia e boca seca (OMEPRAZOLE..., 2007).

Em estudos realizados em ratos tratados a longo prazo com omeprazol foi observado hiperplasia das células ECL (enterocromafins) gástricas e carcinóides (BULÁRIO ELETRÔNICO DA ANVISA, 2008).

Recentemente foi publicado alerta a respeito da revisão dos dados de segurança do omeprazol e esomeprazol, a respeito de dois estudos clínicos de longa duração em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico severa. Estes estudos mostraram que o tratamento por longa duração pode aumentar o risco de ataques cardíacos, insuficiência cardíaca e morte súbita relacionada com problemas cardíacos em pacientes que utilizaram omeprazol em relação aos pacientes que realizaram a cirurgia. No entanto, o FDA realizou uma análise adicional de 14 estudos comparativos de omeprazol controlados por placebo. Nestes estudos o período máximo de tratamento foi de dois anos e apresentaram menor índice de ataques cardíacos ou outros problemas cardíacos relatados nos pacientes tratados com omeprazol em comparação com pacientes que re-

ceberam placebo. O FDA manifestou que irá prosseguir sua revisão dos dados disponíveis (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2007).

Segundo Katzung (2006), os inibidores da bomba de prótons não apresentam efeitos teratogênicos em modelos de animais; todavia, a sua segurança durante a gravidez ainda não foi estabelecida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O medicamento omeprazol é amplamente utilizado no ambiente hospitalar, e após esta revisão, verificou-se que o benefício do tratamento de algumas patologias associadas a esta fármaco não são evidenciadas, podendo ocorrer assim um consumo irracional do medicamento no hospital. O uso indiscriminado de medicamentos expõe os pacientes, principalmente os idosos, a efeitos colaterais desnecessários e interações potencialmente perigosas. Este fato também acarreta gastos que contribuem para a falta de recursos na saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGÊNCIA Nacional de Vigilância Sanitária. Fundamentos Farmacológicos-clínicos dos medicamentos de uso corrente. http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/INDEX.HTM. Acesso em: 10/Jun/2008.
- ARRAIS, O. S, BRITO, L. L, BARRETO, M. L, COELHO, H. L. L. Prevalência e fatores determinantes do consumo de medicamentos no Município de Fortaleza, Ceará, Brasil. Cad. Saúde Pública 2005, 21 Suppl 6: 1737-46.
- BRUNTON, L. L, LAZO, J. S, PARKER, K. L. Goodman & Gilman. As bases Farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: Editora Mc Graw Hill; 2006.
- BULÁRIO eletrônico da ANVISA. Bula do profissional da saúde. http://bulario.bvs.br/index.php?action=search.2004031817323560318797_000100&search=losec#inicio (Acessado em 22/Jun/2008).
- ESCUELA andaluza de salud pública. Antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección. Bol. Ter. Andaluz 2005; 21 Suppl 3.
- FEDERAÇÃO brasileira de gastroenterologia. Hemorragias Digestivas. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2002.
- FEDERAÇÃO brasileira de gastroenterologia. Refluxo Gastroesofágico: Diagnóstico e Tratamento. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2003a.
- FEDERAÇÃO brasileira de gastroenterologia. Úlcera Péptica. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2003b.

- FOOD and Drug Administration. Early Communication About an On-going Safety Review; 2007. http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/omeprazole_esomeprazole.htm (Acessado em 06/Abr/2008).
- FUCHS, F.D., WANNMACHER, L., FERREIRA, M.B. Farmacologia Clínica. Fundamentos da terapia racional. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2004.
- GARZÓN, L. B, LÓPEZ, J. J. Propuesta de uma guía práctica clínica para la utilización profiláctica de antiulcerosos em el servicio de medicina interna em un hospital de tercer nivel em Bogotá. Rev. Col. Cienc. Quím. Farm. 2005, 34 Suppl 1: 24-34.
- GÓMEZ, R. M., LAMA, M. P. S., BAFALLUY, L. M., MANZANO, M. S. S., CORRALES, GP. Utilización terapéutica del omeprazol. Farm. Hosp, 1997, 21 Suppl 5: 243-56.
- GRUPO de la sociedad española de farmacia hospitalaria para el estudio sobre la utilización del omeprazol. Situación actual de la utilización del omeprazol en los hospitales españoles. Farm. Hosp. 1997, 21 Suppl 5: 257-71.
- KANTOROVA, I, SVOBODA, P, SCHEER, P, DOUBEK, J, REHORKOVA, D, BOSAKOVA, H, et al. Stress ulcer prophylaxis in Critically III patients: A randomized controlled trial. Rev. Hepato-gastroenterology 2004; 51 Suppl 57: 757-61.
- KATZUNG, B. G.. Farmacologia básica e clínica. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2006.
- LOPES, A. A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. Rev.Ass.Med.Brasil, 2000, 46 Suppl 3: 285-8.
- NATIONAL guideline clearinghouse. VHA/DoD clinical practice guideline for the management of adults with gastroesophageal reflux disease in primary care practice. Disponível em: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=5188&nbr=003570&string=omeprazole. Acesso em: 07/Jul/2008.
- ORGANIZAÇÃO mundial da saúde. Selection and Rational Use of Medicines. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/index.html. Acesso em 27/Mar/2008.
- PAGE, C. P., HOFFMAN, B., CURTIS, M., WALKER, M., SUTTER, M. Farmacologia Integrada. São Paulo: Editora Manole; 2004.
- PRESCRIBER UPTODATE. Omeprazole: Drug information [Editorial]; 2007.
- PROTON pump inhibitors and interstitial nephritis [Editorial]. Prescriber Update 2006; 27 Suppl 1.
- RANG, H. P., DALE, M. M., RITTER, J. M., MOORE, P. K. Farmacologia. Rio de Janeiro: Editora Elsevier; 2004.
- SACKETT, D. L, ROSENBERG, W. M. C, GRAY, J. M, HAYNES, R. B, RICHARDSON, W. S. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. British Medical Journal, 1996, 312 Suppl 7023: 71-2.
- SILVA, P. Farmacologia. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2006.
- TOVO, C.V., GALPERIM, B., LARDI, G., SANTOS, G.O., HOCSMAN, J, SOARES, P.R.B., et al. Hemorragia Digestiva alta. Revista Técnico-Científica do Grupo Hospitalar Conceição. Mom. & Perspec. Saúde 2001; 14 Suppl 1/2.
- WANNMACHER, L, FUCHS, F. D. Conduta terapêutica embasada em evidências. Rev. Assoc. Med.Bras 2000, 43 Suppl 6.
- WANNMACHER, L. Inibidores da bomba de prótons: Indicações racionais. Portal da assistência farmacêutica 2004, 2 Suppl 1.
- WANNMACHER, L. A erradicação do Helicobacter pylori. Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados 2007a; 4 Suppl 9. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/v4n9_erradicacao_h_pylori.pdf. Acesso em: 12/Out/2008.
- WANNMACHER, L. Sangramento digestivo alto: prevenção e tratamento. Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados 2007b; 4 Suppl 10.
- WEINHOUSE, G.L., MANAKER, S. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. Prescriber Update; 2007.

PERFIL DA AUTOMEDICAÇÃO DE INDIVÍDUOS RESIDENTES NA CIDADE DE MARÍLIA-SP

CRISTIANE FÁTIMA GUARIDO¹
EMILENE RODRIGUES DE OLIVEIRA²

1. Farmacêutica, Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica, Docente do Curso de Farmácia da UNIMAR – Universidade de Marília, Av. Hígino Muzzy Filho, 1001 – Jardim Araxá - Marília/São Paulo CEP 17500-000
2. Acadêmica do Curso de Farmácia da UNIMAR – Universidade de Marília

Autor Responsável: C.F.GUARIDO. E-mail: cfguarido@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos sem prescrição médica é um hábito muito freqüente na população brasileira (SILVA et al., 2005), estando o Brasil entre os dez maiores mercados consumidores de medicamentos, no mundo. De acordo com a Abifarma, cerca de 80 milhões de pessoas são adeptas da automedicação (HERRERIAS, et al., 2000), das quais todos os anos, muitas vão a óbito no país.

A automedicação pode ser definida, como o uso de medicamentos sem prescrição médica, na qual o próprio paciente decide qual medicamento utilizar (HERRERIAS, et al., 2000).

O hábito de se automedicar pode trazer situações nocivas à saúde, tanto individual como coletiva, pois nenhum medicamento é totalmente inócuo (LYRA JUNIOR et al., 2003).

A automedicação pode mascarar ou impedir o diagnóstico de doenças graves em sua fase inicial, devido ao alívio momentâneo dos sintomas. Além disso, pode provocar interações medicamentosas de grande importância com outros tratamentos feitos previamente, podendo produzir efeitos secundários e riscos inaceitáveis do ponto de vista terapêutico (SILVA et al., 2005). Logo, o uso indevido de substâncias, ou seja, a automedicação inadequada tal como a prescrição errônea, pode ter como consequência também, efeitos indesejáveis decorrentes das reações adversas (ARRAIS et al., 1997).

Fatores econômicos, políticos e culturais têm estimulado o constante aumento da automedicação mundial, tornando-a um dos maiores problemas de saúde pública (GUARIDO, 2006).

Silva et al. (2002) descreveu os seguintes fatores que contribuem para a automedicação: a) a dificuldade de

acesso e/ou a baixa resolutividade do sistema de saúde (neste caso, a automedicação acontece em substituição à consulta médica) b) a existência de prescrições anteriores, especialmente em casos de doenças crônicas; c) a propaganda nos veículos de comunicação que, em sua maioria, somente retrata uma situação demonstrativa da eficácia simbólica do medicamento; d) a própria prescrição médica, quando esta apresenta o medicamento ao paciente, conferindo-lhe o papel de resolver o problema relatado ou eliminar sinais e sintomas. Em vista disto, além de aumentar os gastos pessoais, pode acarretar graves danos à saúde, aumentando também os gastos do sistema de saúde, uma vez que quando ocorre o agravamento, conseqüentemente ou não da automedicação, o paciente recorre a este sistema.

O objetivo deste estudo é traçar o perfil medicamentoso decorrentes da automedicação junto aos moradores de um bairro do município de Marília-SP.

MATERIAL E MÉTODOS

A população estudada consistiu dos moradores do bairro Jardim Lavínia da cidade de Marília, São Paulo, Brasil, por ser composta em sua maioria de famílias cuja classe social foi classificada em classe média e média-baixa.

O presente estudo foi executado de março a julho de 2006.

Foram elaborados questionários semi-estruturados com perguntas para mensurar variáveis (sexo, idade, profissão, etc) e questões relacionadas ao(s) medicamento(s) consumido(s) com ou sem prescrição médica.

Os critérios de exclusão foram casas abandonadas, em reforma, fechadas, estabelecimentos comerciais e escolas.

Todos os domicílios foram abordados e aqueles que no ato da entrevista encontravam-se vazios, nova abordagem foi efetuada posteriormente.

RESULTADOS

Foram abordadas 269 residências, das quais 119 foram excluídas do presente estudo.

Dos 150 domicílios, 106 possuíam algum tipo de medicamento(s) e faziam uso deste(s), dos quais, 57,5% eram decorrentes de prescrição médica.

Destes domicílios, 68,7% dos respondentes faziam acompanhamento médico regularmente; 84,67% não recebiam nenhum tipo de orientação, 40,66% procuravam o médico em caso de doenças e 66% faziam automedicação.

As características sócio-demográficas e hábitos de vida da população estudada estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1. Variáveis sócio econômicas dos respondentes que se automedicavam das residências de um bairro do município de Marília-SP (n=99).

Características		Porcentagem (%)
Sexo	Feminino	68,68
	Masculino	31,31
Idade	18 a 25	16,2
	26 a 35	28,3
	36 a 45	19,2
	Acima de 46	35,4
Renda Familiar	Até 1 salário	3,3
	1 a 3 salários	28,3
	3 a 5 salários	31,3
	Acima de 5 salários	36,4
Escolaridade	Analfabeto	3,03
	Fundamental Incompleto	11,1
	Fundamental Completo	9,09
	Médio Incompleto	6,06
	Médio Completo	14,14
	2º Grau Incompleto	15,15
	2º Grau Completo	26,26
	Superior Incompleto	7,07
Superior Completo	8,08	

Dentre os medicamentos encontrados (n=202), 60,39% foram analgésicos e 11,38% antiinflamatórios, 6% antigripais e 22,2% outros (antibióticos, antiácidos, polivitamínicos, descongestionantes etc.)

No ato da entrevista, todos os moradores receberam orientações a cerca de sua farmacoterapia oficial (decorrentes de prescrição médica), à respeito da importância da adesão, respeito aos horários de administração, cumprimento do tratamento e do risco de realizarem a automedicação.

Todas as dúvidas relacionadas às questões de administração, foram esclarecidas.

DISCUSSÃO

A prevalência da automedicação no presente trabalho foi semelhante à observada em outros estudos já conduzidos no Brasil e em outros países desenvolvidos (LOYOLA FILHO et al., 2002; VILARINO et al., 1998; HAAK, 1989; VIDAL & ORTIZ, 2005; HERRERIAS et al., 2000; LYRA JUNIOR et al., 2003).

Dos duzentos e dois diferentes tipos de medicamentos encontrados, os analgésicos (60,39%) e antiinflamatórios (11,38%) foram os mais consumidos pela comunidade, uma realidade muito comum não só na automedicação praticada no Brasil, como também em vários outros países (HERRERIAS et al., 2000; LOYOLA FILHO et al., 2002; VILARINO et al., 1998, VIDAL & ORTIZ, 2005).

A venda livre de medicamentos e a não obrigatoriedade da apresentação da receita médica, nos mostra um fato preocupante em relação aos medicamentos cuja segurança tem sido questionada (ARRAIS et al., 1997). Como por exemplo, podemos citar a dipirona que esteve presente em 52,45% do total de medicamentos encontrados.

O ato de se automedicar tende a ser maior em adultos (35,4% acima de 46 anos) vindo a confirmar o trabalho de alguns autores (COELHO FILHO et al., 2004) e a confrontar com outros resultados que afirmam serem os idosos os menos adeptos desta prática (ARRAIS et al., 1997; LOYOLA FILHO et al., 2002).

Já a predominância do uso de medicamentos entre as mulheres (68,7%) também se verifica em outros contextos (SILVA et al., 2005; COELHO FILHO et al., 2004) e é parcialmente atribuída a exploração das propagandas medicamentosas e de papéis sociais tradicionalmente atribuídos a elas, dentre eles o de prover a saúde da família (ARRAIS et al., 1997), ou ainda pelo fato da realização das entrevistas ter sido durante o horário comercial, na qual os maridos ou companheiros possivelmente se encontravam ausentes de suas residências por motivo de

trabalho, fato este detectado por outros autores (SILVA et al., 2005).

A renda familiar encontrada em nossos estudos, foi predominantemente acima de 5 salários mínimos (36,4%), semelhante a estudos conduzidos por outros autores (LOYOLA FILHO et al., 2002), ao passo que em outro trabalho, o oposto foi observado (SILVA et al., 2005).

Em um estudo realizado no Canadá, verificou-se que a automedicação era mais comum entre aqueles que usavam serviços de saúde com mais frequência (LOYOLA FILHO et al., 2002), corroborando com nossos resultados (65,7%).

Em relação ao nível de escolaridade, 27,3% possuíam 2º grau completo, mostrando que ao contrário do que se pensa, não são os menos informados os maiores usuários da automedicação, semelhante ao resultado de outros autores (VILARINO et al., 1998), muito embora, ainda haja uma prevalência desta prática por indivíduos com escolaridade inferior (LOYOLA FILHO et al., 2002).

Fato que nos surpreendeu foram as perguntas realizadas pelos moradores no que diz respeito às formas de administração dos medicamentos, como: a) ingestão com água, leite, chás; b) com estômago cheio, vazio; c) associação entre medicamentos, etc; questões estas consideradas básicas de serem esclarecidas no ato da dispensação quando da realização da assistência farmacêutica.

CONCLUSÕES

Embora o acesso à saúde tenha melhorado nos últimos tempos, a automedicação ainda é uma realidade a ser aceita, reforçando a necessidade de medidas cabíveis como esclarecimento do uso adequado de medicamentos, provando a importância do farmacêutico junto à comunidade, como participante do programa de saúde da família.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARRAIS P.S.D. et al. Perfil da Automedicação no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v.31, n.1, p. 71-77, 1997.
- COELHO FILHO J.M.; MARCOPITO L.F.; CASTELO A. Perfil de utilização de medicamentos por idosos em área urbana no Nordeste do Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v. 38, n.4, p. 557-564, 2004.
- GUARIDO, C.F. *Influência da Atenção Farmacêutica no seguimento do tratamento farmacológico de pacientes portadores de prolactinoma*. 2006. 48f. Dissertação (Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia da Clínica Médica) - Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP, Botucatu.
- HAAK H. Padrões de Consumo de Medicamentos em dois povoados da Bahia (Brasil). **Rev. Saúde Pública**, v.13, n.2, p.143-151, 1989.
- HERRERIAS T.; MARTINEZ M.; BARETA G.M.S. Automedicação em Curitiba. *Pharm. Bras.* 2000; v.3, n.20. In: **Infarma** v.12, n. 5/6, 2000.
- LOYOLA FILHO A. I. et al. Prevalência e Fatores associados à automedicação: resultados do projeto Bambuí. **Rev. Saúde Pública**, v.36, n.1, p.55-62, 2002.
- LYRA JUNIOR D. P.; OLIVEIRA M.A.C.; BARRETO R.J.R. Perfil da Automedicação na farmácia-escola da UFPE. *Pharm. Bras.*, v.3, n.36, 2003. In: **Infarma** v.15, n.1/3, p.72-74, 2003.
- SILVA G.M.S. et al. Análise da Automedicação no município de Vasouras - RJ. *Pharm. Bras.*, v.9, n.49, 2005 In: **Infarma** v.17, n.5/6, p.59-62,2005.
- SILVA, M.V.S.; MENDES, I.J.M.; FREITAS, O. O medicamento, a automedicação e a farmácia. *Pharm. Bras.*, v.3, n.31, 2002. In: **Infarma** v.15, n.3/4, p.64-66, 2002.
- VIDAL E.R.; ORTIZ P.M. Prescripción médica o automedicación. **Atenc. Prim.**, v.36, n.5, p.285, 2005.
- VILARINO J.F. et al. Perfil da Automedicação em município do Sul do Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v.32, n.1, p.43-49, 1998.

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS DE INDIVÍDUOS PORTADORES DA SÍNDROME DE DOWN

CASSIANO TRAMONTINA CORRÊA¹
JOSÉ EDSON PAZ DA SILVA²

1. Farmacêutico-Bioquímico, especialista em Hematologia e Hemoterapia, Universidade de Passo Fundo - UPF, 99001-970, Passo Fundo, RS.
2. Professor Doutor, Programa de Pós-Graduação em Hematologia e Hemoterapia do Curso de Farmácia, Universidade de Passo Fundo - UPF, 99001-970, Passo Fundo, RS.

Autor responsável: C.T. Corrêa. E-Mail: cassianotc@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A atenção dispensada ao indivíduo com Síndrome de Down pode influenciar diretamente na sua qualidade de vida, uma vez que questões bioquímicas, hematológicas, hormonais e imunológicas desempenham importante papel para o aumento da longevidade dos indivíduos possuidores dessa patologia. É necessária a elucidação de aspectos hematológicos que comprometem a qualidade de vida destes indivíduos; para tanto, realizou-se pesquisa bibliográfica acerca do estado da arte das referidas questões, uma vez que uma fundamentação teórica se torna indispensável para o embasamento e compreensão do assunto em análise.

1.1 Histórico

A denominação Síndrome de Down (doravante SD) remonta às pesquisas realizadas, já em 1866, por John Langdon Down, médico inglês, o qual descreveu as características observadas de um grupo de indivíduos com comprometimento intelectual, denominados, naquela época, de mongolóides. No âmbito da citogenética, notável avanço se deu, em 1959, quando Jerome Lejèune, médico francês, identificou um pequeno cromossomo extra nas células daqueles indivíduos, denominando-o de trissomia do cromossomo 21.

Normalmente o ser humano tem 46 cromossomos, 23 originados do pai e 23 da mãe; o indivíduo com SD, porém, tem no total 47 cromossomos, estando seu cromossomo extra unido ao par 21. Diante da temática proposta (BORGES & ROBINSON, 2001), a trissomia 21 é uma alteração cromossômica numérica, uma vez que o indivíduo diplóide possui um cromossomo a mais, além do par habitual. Devido a esta mudança cromossômica, desenvolvem-se diversas anormalidades, de leves a acentuadas, de grande importância no desempenho do organismo. A incidência

da SD é de um para cada 660 recém-nascidos, fazendo com que esta malformação seja uma das mais frequentes no ser humano (MOTTA, 2000).

Segundo SADLER, 2001, as anormalidades numéricas dos cromossomos, ocasionalmente a não-disjunção destes, ocorrem durante a mitose de uma célula embrionária. Nas primeiras divisões celulares podem ser produzidos, basicamente, três tipos de desenvolvimento cromossômico:

a) Trissomia Simples: divisão que provoca a não-disjunção do cromossomo de número 21, ocorrendo em 96% dos casos;

b) Mosaïcismo: divisão que se caracteriza por algumas células possuírem um número anormal de 47 cromossomos, ao mesmo tempo em que são formadas também células normais, com 46 cromossomos, em 2% dos casos, podendo apresentar características de uma determinada síndrome;

c) Translocação: divisão comum a 3% dos casos, em que o indivíduo apresenta os 46 cromossomos, tendo na divisão celular, o cromossomo 21 um extra, ocorrendo junção entre dois cromossomos sem a perda de material genético. Neste caso, os indivíduos são praticamente normais, havendo sinal característico da síndrome devido à perda de parte do cromossomo, causando um fenótipo alterado.

Tanto a idade paterna, como a materna têm influência no risco de desenvolvimento de criança com SD. Estatísticas comprovam: idade paterna igual ou superior a 55 anos tem a probabilidade de gerar um filho com esta anormalidade em 5% dos casos; ressalta-se, porém, 95% das ocorrências de síndrome de Down são de origem materna (NAKADONARI & SOARES, 2006).

Quando um casal é formado por um dos indivíduos com a trissomia 21 livre e, o outro, sem o distúrbio, há 50% de chances de filhos sem trissomia 21. Quando ambos têm a Síndrome, a possibilidade de progênie normal é reduzida para 25%; nesse caso, o risco de abortos aumenta pela produção de conceptos com tetrassomia 21, condição incompatível com a vida (MOREIRA & GUSMAO, 2000).

1.2 Generalidades Clínicas

A trissomia 21 acarreta anormalidades no sistema nervoso central, craniofaciais, em olhos, orelhas, dentes, pescoço, mãos, pés, pelve, coração, pele, cabelos e órgãos genitais, cujos aspectos e manifestações clínicas são variáveis. Além destas, outras mais raras podem estar presentes, tais como: convulsões, estrabismo, nistagmo, queratocono, catarata, esterno, tórax, fistula traqueo-esofágica, atresia do duodeno, tetralogia de Fallot, vértebras da coluna lombar, sindactilia, distúrbios da tireóide.

No sistema cardíaco, 40% das crianças são afetadas (MUSTACCHI & PERES, 2000). O defeito no canal atrio-ventricular, comunicação interventricular, interatrial tipo fossa oval, tetralogia de Fallot são freqüentes. Associado à trissomia 21, também merece atenção um defeito septal ventricular que não é encontrado vinculado a outras alterações cromossômicas.

1.3 Síndrome de Down e o sistema hematopoiético

O portador da trissomia também pode apresentar distúrbios em sua função hematológica, aumentado a incidência de infecções respiratórias e leucemias, que resultam em aumento da morbimortalidade da doença (SMITH, 1989).

Na desordem mieloproliferativa, já em 1951, Willian Dameshek classificou Policitemia vera, trombocitose e mielofibrose primária como perturbações mieloproliferativas patogênicas. Em 2005, mutações somáticas nos receptores tirosina quinase foram identificadas em alguns pacientes com Policitemia vera e em alguns casos de trombocitose e mielofibrose. O diagnóstico patogênético torna-se fundamental para futuras descobertas e curas relativas a esta alteração cromossômica (LEVINE & GILLILAND, 2008).

As pessoas com SD podem apresentar alteração no sistema hematopoiético, entre elas as mais específicas são: a mielodisplasia transitória na infância, a macrocitose eritrocitária em 65% das crianças com Down (MUSTACCHI & PERES, 2000), e o aumento da suscetibilidade à leucemia (ELIAS, 2008).

Dentro da avaliação de fatores associados a infecções recorrentes dos pacientes com SD, pneumonia, otites, amidalites, sinusites, rinofaringites estão associadas como as principais infecções de repetição e na parte imunológica além de baixa resposta proliferativa de linfócitos, teve neutropenia transitória (RIBEIRO et al., 2003).

1.3.1 Leucograma

Na linhagem granulocítica em torno de 50% das crianças com SD apresentam propensão a adquirir infecções virais e bacterianas, predispondo uma maior freqüência de infecções, particularmente respiratórias.

Resultado freqüente nos hemogramas, a citopenia, com a presença de neutropenia (<1000/mm³) e plaquetopenias (< 100.000/mm³) requer uma avaliação da medula óssea, por ocorrência destas neutropenias aliadas ao estresse de infecções. A monocitose pode ser freqüente por causa de infecções e doenças imunes, diferenciadas nas leucemias mieloproliferativas juvenil e na forma transitória associada à SD por uma avaliação morfológica no sangue periférico e MO (LOPES et al., 2006).

1.3.2 Eritrograma

Estudos apontam que a deficiência do ácido fólico antes e durante a gestação, bem como nas dietas destes indivíduos, pode acarretar mutações genéticas no gene do metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), resultando numa hipometilação do DNA que, juntamente com o metabolismo anormal do folato, cria um fator de risco materno para desenvolver feto com a SD (GRILLO et al., 2002).

Em ocorrências como hipotireoidismo, doenças hepáticas crônicas, displasias medulares, toxicidade por anticonvulsivantes e hiperhidratação celular, deficiência de ácido fólico, vitamina B12 e anemias hemolíticas, são encontradas alterações macrocíticas, que se observam em 65% das crianças com SD (ELIAS, 2008). É usualmente encontrada na SD macrocitose com volume corpuscular médio (VCM) entre 95 e 106 fentolitros (FAILACE, 2003).

Na presença de cardiopatias ou de problemas respiratórios na SD, pode haver um estímulo da eritropoiese, resultando numa policitemia. Encontra-se em pneumopatias como: infiltrados, embolias, doenças obstrutivas até mesmo hipoventilação e nas cardiopatias congênitas com alterações nos vasos com transposição dos grandes vasos, canal arterial, tetralogia de Fallot. Nestes casos, quando possível, correções cirúrgicas podem melhorar a eritrocitose.

Eritroblastose fetal: conhecida como doença hemolítica do recém-nascido, é causada pela incompatibilidade sanguínea do Fator RH entre o sangue materno e o sangue do bebê. Pode causar a morte do feto durante a gestação ou depois do nascimento. Outras conseqüências da doença podem ser deficiência mental, surdez, paralisia cerebral e icterícia, causada pelo excesso de bilirrubina no sangue e caracterizada pela cor amarelada da pele.

1.3.3 Plaquetograma

Trombocitopenia acontece em casos como: infecções virais congênitas, doenças congênitas da medula óssea, tais como: hipoplasia megacariocítica, síndrome da trombocitopenia e ausência de radio, aplasia, anemia de Fanconi, além de ser relacionada com leucemia. Em desordem transitória mieloproliferativa pode associar freqüentemente trombocitose.

O acompanhamento clínico na SD é indispensável nos primeiros anos de vida. A diminuição do número de plaquetas, deve ser investigada por ser um dos primeiros sinais de leucemia (ELIAS, 2008).

1.3.4 Hematopoiese e estresse oxidativo

O indivíduo com SD tem aumento da atividade da enzima Superóxido Desmutase (SOD1) podendo desenvolver estresse oxidativo endógeno. Isso criaria um quadro de agressão no metabolismo celular causando danos. Identificando como marcador biológico das agressões tóxicas e oxidantes em vários órgãos e sistemas, pelo desequilíbrio genético-bioquímico, o SOD1 é um indicador sensível no nível de estresse oxidativo que no transporte de gases fica suscetível a oxidação pelo oxigênio e radicais livres (SILVA et al., 2003). O aumento desta suscetibilidade está relacionado à diminuição do potencial bactericida e ao aumento da atividade da enzima SOD1 (ELIAS, 2008).

De acordo com recente descoberta sobre os mecanismos da leucinogênese mielóide na SD, o GATA-1, que é o membro fundador que regula o crescimento e maturação de diversos tecidos, atua principalmente nas células hematopoiéticas envolvendo principalmente os eritrócitos, megacariócitos, eosinófilos e mastócitos. Mutações desenvolvidas no GATA-1 foram detectadas em evento inicial na SD, em doentes com leucemia megacarioblástica e com leucemia transitória, confirmando o importante papel nas hematopoieses normais e malignas (GURBUXANI et al., 2003).

A glutatona oxidase é elevada no indivíduo com trissomia 21; assim como em pacientes com doença de Alzheimer, as enzimas eritrocitárias estão envolvidas com radicais superóxidos e peróxidos de hidrogênio, podendo gerar danos e envelhecimento celular, além das doenças degenerativas. As alterações relacionadas com a elevação no consumo de oxigênio envolvem a ligação com a SD e doença de Alzheimer e com aumento da peroxidação lipídica descritas em cérebros de fetos com SD, apresentam sensibilidade ao citostático metotrexato (MUSTACCHI & PERES, 2000).

1.4 Neoplasias e leucemias

Algumas anormalidades genéticas apresentam uma maior probabilidade para o desenvolvimento de leucemia e neoplasias, que incluem: Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, Síndrome de Klinefelter e Síndrome de Noonan.

O indivíduo com SD tem problemas hematológicos por desordem congênita que afeta 1/1000 recém-nascidos. Anormalidades sangüíneas podem se manifestar em qualquer idade, havendo o risco de desenvolver LLA na faixa etária de 5 a 30 anos e o risco de acometer LMA em crianças menores de 5 anos, além de predisposição de leucemia transitória neonatal (WEBB et al., 2007).

A leucemia é uma neoplasia do tecido hematopoiético e apresenta certa predisposição genética, genes leucemogênicos, que ao ocorrer uma evolução clínica, pode apresentar quatro grandes grupos de leucemias: a leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia mielóide crônica (LMC), leucemia linfocítica aguda (LLA) e leucemia linfocítica crônica (LLC), sendo a LMA a mais freqüente. Nas hemopatias malignas congênitas, as leucemias são raras, com exceção da LMA na SD que, em alguns pacientes, são limitadas, curando espontaneamente (FAILACE, 2003).

A incidência de leucemia na SD é uma anormalidade não muito rara. A incidência de leucemia em pessoas com SD é de cerca de um para cada 95 casos, ou seja, de quase 1%. Isso faz com que a incidência média de leucemia seja 20 vezes maior no indivíduo com trissomia 21 do que na população em geral (MOTTA, 2000).

No estudo cromossômico do sangue periférico com diferentes tipos de leucemia, crianças e adolescentes com SD apresentam, em comparação com a população em geral, seis vezes mais chances de desenvolver câncer, principalmente neoplasias hematopoiéticas com 20 vezes mais propensão (FETT-CONTE et al., 2000), incidência de 10 a 30 vezes maior de leucemia (SANT'ANNA et al., 2002). A predisposição de desenvolvimento de leucemias agudas é de 10 a 20 vezes maior (ELIAS 2008).

Três tipos de leucemia foram descritos em crianças com SD, a LMA, LLA e desordem mieloproliferativa transitória. Devido ao fato de, com o passar dos anos, ter sido omitida por pais e médicos dados sobre a leucemia nestas crianças com SD, dificultou-se o desenvolvimento de estratégias terapêuticas, mas hoje a situação é mais transparente, havendo maior esforço nas investigações, voltadas à identificação precoce para benefício na terapia (SMITH, 2005). Aproximadamente em 2% de crianças e RN acontece desordem mieloproliferativa transitória e um aumento no desenvolvimento de LMA e LLA (TAUB, 2004).

A reação leucemóide pode ser confundida com a leucemia. Não pode ser descrita reação leucemóide na mielo-posee anormal transitória de recém-nascido com SD por se tratar de uma reação neoplásica, sendo considerada uma leucemia com remissão espontânea. As reações leucemóides podem ser mielóides ou linfóides, podendo ocorrer leucemia neonatal. A remissão ocorre em poucas semanas e a LMA desenvolve-se em bebês afetados com um a dois anos de idade (BAIN, 2002).

1.4.1 Mielopose transitória da SD

A LMA de maior incidência, geralmente do subtipo M7, manifesta-se após o primeiro ano de vida. Esta leucemia é caracterizada pelo envolvimento da linhagem plaquetária, a qual, comparada com a população em geral, apresenta elevado potencial de remissão. A SD apresen-

ta uma frequência 400 vezes maior do desenvolvimento desta leucemia megacarioblástica quando comparada com crianças normais. Por outro lado, o potencial de curabilidade da leucemia na SD é igualmente superior ao da população normal (ZAGO et al., 2004).

Nos primeiros dias de vida podem desenvolver-se alterações mieloproliferativas transitórias ou mielopoese anormal transitória com regressão nos três meses de evolução; LMA frequentemente ocorre após o primeiro ano de vida e implica tratamento quimioterápico. As chances de desenvolver leucemia aguda são de 20 a 30% nas crianças que tiveram a doença mieloproliferativa. Essas alterações cariotípicas adicionais podem ser a causa de recaída da doença, com a possibilidade de ocorrerem outras situações hematológicas antes do processo leucêmico. As crianças, clinicamente diagnosticadas, devido à patologia, exibem plaquetopenia, hepatomegalia e sangramentos, podendo evoluir para alterações pancreáticas e até mesmo fibrose hepática (ELIAS, 2008).

O RN com SD tem alta incidência de leucemia com remissão espontânea, descrita com maior relevância no mosaicismos da Trissomia 2, desenvolvimento posterior de leucemia megacarioblástica aguda e morte precoce. A morte precoce envolve vários fatores, entre eles, um maior número leucocitário no momento de diagnóstico, alterações em enzimas hepáticas, bilirrubinas, correlacionadas com cariótipo, além de anormalidades da trissomia 21 (MASSEY et al., 2006). Aproximadamente 10% dos RN com SD apresentam leucemia transitória, embora na maioria dos casos ocorra a cura espontânea, morte precoce e leucemia mielóide podem ocorrer (CREUTZIG et al., 2008). Podem apresentar proliferação transitória de células imaturas no sangue periférico com leucometria alterada, de possível confusão com LMA; a mesma pode regredir espontaneamente em um período de quatro a oito semanas em até 90% de pacientes sobreviventes. Ocorrem, ainda, focos de anormalidades funcionais hepáticas e respiratórias, anemias e problemas infecciosos que podem provocar o óbito (SANT'ANNA et al., 2002).

Crianças com SD, em ensaios pediátricos na LMA, têm melhor desfecho em comparação com crianças cromossomicamente normais (LANGE et al., 1998).

A LLA acontece em ambos os sexos com SD, inicialmente com plaquetopenia. Pacientes com Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) L1 e L2 podem ser observados em 3% dos casos de SD (FETT-CONTE et al., 2000).

MATERIAL E METODOS

Para a realização desta pesquisa, optou-se pela metodologia de caráter bibliográfico, pois a fundamentação teórica se torna indispensável para o embasamento e com-

preensão do assunto que será pesquisado através da leitura e análise de textos científicos, inclusive em textos eletrônicos (e-book) e periódicos, os quais caracterizarão a execução do próprio trabalho nas alterações mieloproliferativas.

Portanto, sendo esta uma pesquisa bibliográfica, torna-se dispensável referenciar questões éticas, uma vez que não se trata de uma pesquisa que envolva entrevistas, amostragem e contatos que exigiriam a observação legal do que consta na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Mesmo assim, não podem ser desconsideradas integralmente as questões éticas que envolvem tal pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Percebe-se que as alterações hematológicas estão muitas vezes relacionadas com a fisiologia anormal provocada pela mudança genética. Para obter uma maior expectativa e, conseqüentemente melhor qualidade de vida, além de cirurgias corretivas e medicamentos para tratamentos de malformações fisiológicas, o acompanhamento clínico ajuda a minimizar certas patologias apresentadas devido à modificação genética e a questão profilática, fundamental para evitar doenças futuras.

As atividades físicas, as oportunidades de descoberta de potencialidades, a prática de esportes e o desenvolvimento de atividades que exijam a plasticidade cerebral contribuirão ainda mais para esta expectativa de prolongamento da vida desse indivíduo, o qual precisará fortalecer constantemente os seus aspectos emocional, social e afetivo.

Dentro das formas de adquirir uma melhor qualidade de vida, sugere-se a necessidade de observar, analisar e, se possível, evitar novas alterações hematológicas relacionadas muitas vezes com a fisiologia e vinculadas com a modificação genética.

Obter um acompanhamento clínico freqüente, realizando hemogramas, principalmente nos primeiros anos de vida, juntamente com sinais e sintomas clínicos relacionados com anemias, sangramentos, aumento de órgãos como fígado, baço, ou outras alterações fisiológicas nos indivíduos com SD torna-se indispensável. Assim, fica claro que a realização periódica de exames laboratoriais pode controlar ou minimizar patologias que comprometam a expectativa de vida do indivíduo portador de SD.

Portanto, pretende-se aqui não esgotar resultados a respeito das causas e conseqüências relacionadas à expectativa de vida do indivíduo com trissomia 21, mas tão-somente oportunizar mais um espaço de reflexão e discussão a respeito do assunto que se torna merecedor de novos olhares clínicos e pesquisas não só qualitativas como também quantitativas, que venham a somar futuros estudos a respeito das alterações hematológicas que influenciam a qualidade de vida desses indivíduos.

CONCLUSÕES

Conclui-se que a necessidade de um acompanhamento clínico desde a gestação é de fundamental importância para o desempenho e desenvolvimento do indivíduo com SD. Atividades laborais para estimulação tanto física como mental, juntamente com um ótimo acompanhamento médico, exames laboratoriais, correções cirúrgicas e medicamentosas, ajudam na diminuição de problemas patológicos e um aumento na qualidade e expectativa de vida.

AGRADECIMENTOS

Meu muito obrigado as pessoas envolvidas direta e indiretamente para o desenvolvimento deste trabalho, em especial, ao Prof^o. Ms. Coord. do Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia, Luciano de Oliveira Siqueira, um grande incentivador; ao Prof^o. Dr. José Édson Paz da Silva, pela sua dedicação e paciência, à irmã Prof^a. Ms. Carina Tramontina Corrêa e à Prof^a Ana Paula Bilibio pela compreensão, colaboração e ajuda na elaboração do trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAIN, B. J. Células Sanguíneas: um guia prático. 3ª ed. São Paulo: Artmed, 2002.
- BORGES-OSORIO, M. R., ROBINSON, W. M.. Genética Humana. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.
- CREUTZIG, U. et al.. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood*. v. 111, p. 2991 – 2998, 2008.
- ELIAS, C. T. V. Alterações Hematológicas na Síndrome de Down. Disponível em [http://www.meiregomes.med.br/down_artigo=110], acesso em 20/07/2008.
- FAILACE, R. Hemograma: Manual de interpretação. 4ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.
- FETT-CONTE, A. C. et al. Estudo cromossômico no sangue periférico de pacientes com diferentes tipos de leucemia do Hospital de Base, São José do Rio Preto – SP. *Rev. Hemat. e Hemot.* v.22, n.3, p.374-386, 2000.
- GRILLO, L. B. N. et al. Mutação no gene da metileno-tetra-hidrofolato redutase e síndrome de Down. *Cad. Saúde Pública*. v.18, n.6, 2002.
- GURBUXANI, S. et al.. Recent Insights into the mechanisms of myeloid leukemogenesis in Down syndrome. *Blood*. v.103, p. 399 – 406, 2003.

- LANGE, B. J. et al. Distinctive Demography, Biology, and Outcome of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome in Children With Down Syndrome: Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891. *Blood*. v. 91, p. 608 – 615, 1998.
- LEVINE R. L; GILLILAND D. G.. Myeloproliferative disorders. *Blood*. v. 112, p. 2190 – 2198, 2008.
- LOPES, Luiz F. et al. Síndrome mielodisplásica na infância. *Rev. Bras. Hemat. e Hemot.* v. 28. n. 3. P. 226-237. 2006.
- MASSEY, G. V.; et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood*. v. 107, p. 4606 – 4613, 2006.
- MOREIRA L. M. A; GUSMAO, F. AF. Aspectos genéticos e sociais da sexualidade em pessoas com síndrome de Down. *Ver. Brás. Psiquiatria*. v. 124, n.2, p.94-9, 2000.
- MOTTA, P. A.. Genética humana: aplicada a psicologia e toda a área biomédica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- MUSTACCHI, Z; PERES, S.. Genética baseada em evidências: síndrome e heranças. São Paulo: CID, 2000.
- NAKADONARI, E.K; SOARES, A. A; Síndrome de Down: considerações gerais sobre a influência da idade materna avançada. *Arq Mudi*, v. 10, n.2, p.5-9, 2006.
- RIBEIRO, L. M. A. et al. Avaliação dos fatores associados a infecções recorrentes e/ou graves em pacientes com síndrome de Down. *Jornal de Pediatria*. v. 79. n. 2, 2003.
- SADLER, T. W. Langman: embriologia médica. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- SANT'ANNA, A. L. et al. Síndrome Mieloproliferativa Transitória associada à trissomia do 21 e fibrose hepática. *Rev. Bras. Hemat. Hemot.* v.124, n.1. p. 45 – 49, 2002.
- SILVA, R. H. A.; MORAES, T. P.; MORAES, G.. Implicações do estresse oxidativo sobre o metabolismo eritrocitário de pessoas com Síndrome de Down. *Rev. Bras. Hematolog. Hemoter.* v. 125, n.4, 2003.
- SMITH, D. W.. Síndromes de malformações congênitas: aspectos genéticos, embriológicos e clínicos. 3 ed. São Paulo: Manole, 1989.
- SMITH, O. F.. All in children with Down syndrome. *Blood*. v. 106, p. 4018, 2005.
- TAUB, J. W.. Down syndrome and leukemia – it's in the cards. *Blood*. v. 103, p. 2434, 2004.
- WEBB, A. et al. Haematology of Down syndrome. *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition*. v. 92, p. 503 – 507, 2007.
- ZAGO, M. A. et al. Hematologia: fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, 2004.

ESTUDO COMPARATIVO DO PERFIL ENTEROPARASITOLÓGICO DE PACIENTES ATENDIDOS PELO SUS E POR CONVÊNIOS PARTICULARES

WALÉRIA PEREIRA VIANA¹
ABRAHÃO ALVES DE OLIVEIRA FILHO¹
FRANCISCA INÊS DE SOUSA FREITAS²

1. Discentes, Curso de Farmácia da Universidade Federal da Paraíba, UFPB, João Pessoa, PB.
2. Professor Adjunto, Curso de Farmácia da Universidade Federal da Paraíba, UFPB, João Pessoa, PB.

Autor responsável: W.P. Viana. E-mail: waleriaviana@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As parasitoses intestinais humanas continuam sendo uma significativa causa de morbidade e mortalidade no mundo, particularmente nos países subdesenvolvidos (CARVALHO *et al.*, 2002; SANTOS *et al.*, 2004). Podem apresentar estreita relação entre os fatores sócio-demográficos e ambientais, tais como as condições de saneamento básico, perfil sócio-econômico, grau de escolaridade e hábitos de higiene de cada indivíduo. Representa assim, um importante problema de saúde pública. As enteroparasitoses apresentam maior prevalência em populações de nível sócio econômico baixo e condições precárias de saneamento básico, resultando em altos índices de morbidade. Estudos populacionais em diferentes regiões do Brasil mostram freqüências diversas na ocorrência das parasitoses intestinais (ALVES *et al.*, 2003; TIETZ-MARQUES *et al.*, 2005; BAPTISTA *et al.*, 2006; SILVEIRA, 2007, PEZZI, 2007).

O saneamento básico, incluindo-se tratamento de água e esgoto, controle de vetores e o recolhimento de lixo, é um importante meio de prevenção de doenças, por outro lado a sua deficiência gera preocupação entre os profissionais de saúde, partindo-se do princípio que a maioria dos problemas sanitários que afetam a população mundial estão intrinsecamente relacionados com o meio ambiente (SILVEIRA, 2007).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 3,3 milhões de pessoas morrem anualmente devido a doenças diarreicas. Destas, 2,5 milhões são crianças, e cerca de 1,5 bilhões estão sujeitas, a qualquer momento, a infecção parasitária devido a contaminação por resíduos humanos. Uma realidade que poderia ser evitada por meio de boas práticas de saúde pública (CROMPTON *et al.* 2004).

A transmissão das doenças parasitárias ocorre, na maioria dos casos, por via oral-fecal, vinculada as precárias condições socioeconômicas e de saneamento básico, além do baixo nível educacional da população. Estima-se que, mundialmente, haja 1,5 bilhões de indivíduos infectados por *Ascaris lumbricoides*, 1,3 bilhões por *Trichuris trichiura*, 1,05 bilhões por Ancilostomídeos, 200 milhões pelo complexo *Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar* e 400 milhões por *Giardia lamblia*. As conseqüências dessas infecções geralmente estão associadas à carga parasitária, sendo freqüente o relato de obstrução intestinal, desnutrição, anemia ferropriva, diarreia e síndrome de má absorção (FERREIRA *et al.*, 2000).

O diagnóstico, através do exame parasitológico de fezes, é indispensável para a exata avaliação da atividade dos diferentes agentes terapêuticos utilizados. Assim, é necessário identificar, tratar e prevenir as infecções parasitárias, a fim de evitar prováveis epidemias formação de novas áreas endêmicas (PITTNER, *et al.*, 2007).

O ideal seria a existência de uma medicina única, universal, independente dos serviços serem prestados por assistência pública ou por entidades privadas, possibilitando assim, condições de equidade para as diferentes camadas sociais na assistência à saúde (MARTINS, 2001). Porém, vários trabalhos têm evidenciado a desigualdade social e suas relações com a saúde, incluindo-se o risco de adoecer, a evolução da doença, o consumo de serviços e as diferenças na assistência médica entre essas duas variáveis (IUCIF JR, 2004).

As populações atendidas em serviços públicos de saúde e em serviços de convênio aparentemente possuem características socioeconômicas e culturais distintas que refletem peculiaridades na incidência de enteroparasitoses nessas populações. O Hospital e Maternidade Flávio

Ribeiro Coutinho (HMFRC) atende pacientes do município de Santa Rita, estado da Paraíba, cuja maioria é constituída por indivíduos com baixo nível socioeconômico, sem planos de saúde.

Assim sendo, traçou-se os seguintes objetivos: realizar um estudo comparativo entre a frequência de enteroparasitoses em pacientes atendidos pelo SUS e pacientes atendidos por convênios particulares no Hospital e Maternidade Flávio Ribeiro Coutinho do município de Santa Rita – PB, bem como determinar dentre os pacientes, o gênero mais acometido pelos enteroparasitas e ainda investigar a existência de multiparasitismo.

MATERIAIS E MÉTODOS

O município de Santa Rita encontra-se na Microrregião de João Pessoa e na Mesorregião da Mata Paraibana do Estado da Paraíba. Sua área é de 727 km², representando 1.2873% do estado. O município foi criado em 1897 e apresenta população total de 126.775 habitantes, com uma densidade demográfica de 168,4 hab/km² (IBGE 2009).

Foi analisado um total de 500 resultados de exames coproparasitológicos realizados no Laboratório de Análises Clínicas do HMFRC durante o período compreendido entre novembro de 2008 e dezembro de 2009.

Nas análises coproparasitológicas, foi utilizado o método de Hoffmann, Pons & Janer (1919) ou Técnica de Sedimentação Espontânea. Método que fundamenta-se na sedimentação espontânea em água (combinação de gravidade e de sedimentação). A grande vantagem da técnica de sedimentação em água para a concentração de cistos de protozoários e ovos e larvas de helmintos, no material fecal, é a necessidade mínima de vidraria, sendo dispensável o uso de reagentes e da centrifugação. Entretanto, a desvantagem desse processo de diagnóstico coproparasitológico é a grande quantidade de detritos fecais que apresenta-se no sedimento, dificultando, com frequência, a preparação e o exame da lâmina (DE CARLI, 2001).

Para analisar estatisticamente os dados aqui apresentados, o software Statdisk foi utilizado para o cálculo das tabelas de contingências (Teste Qui-quadrado) onde o nível de confiança para o referido teste foi de 95%.

RESULTADOS

No levantamento coproparasitológico os dados demonstram que das 500 amostras analisadas, 33,8% apresentaram positividade para alguma espécie de enteroparasita, todavia, em 66,2% não foi observado estruturas parasitárias.

A análise das amostras mostrou que dos 250 pacientes provenientes do SUS, 44,4% apresentaram positividade

de para algum enteroparasita. Quanto aos 250 pacientes provenientes de convênios particulares essa positividade foi de 23,2%.

O teste Qui-quadrado utilizado na análise estatística dos dados com a finalidade de investigar uma possível relação de dependência entre as variáveis, mostrou que, a situação enteroparasitado tem relação com a procedência dos pacientes (SUS e convênio particular), ou seja, no presente estudo os pacientes do SUS apresentam maior probabilidade de estar entoparasitado.

Nas amostras positivas (n=169), 18,3% dos pacientes estavam parasitados por helmintos e 81,7% por protozoários. Isto significa que a maioria dos casos positivos ocorreu por contaminação com protozoários (Tabela 1).

Tabela 1. Frequência de helmintos e protozoários encontrados em amostras positivas.

Casos Positivos	n	%
Helmintos	31	18,3%
Protozoários	138	81,7%
Total	169	100,0%

A frequência de protozoários intestinais encontrada tanto em pacientes do SUS, 78,4%, quanto em pacientes de convênios particulares, 87,9%, foi superior a frequência de helmintos, 21,6% e 12,1%, encontrada nesses pacientes, respectivamente.

Analisando-se apenas os pacientes provenientes do SUS (Figura 1), foram observados em maior porcentagem os seguintes enteroparasitas nas amostras positivas estudadas: *E. histolytica/E. dispar* (40,5%), *E. coli* (27,0%), *E. nana* (22,5%) e *A. lumbricoides* (12,6%). Nestes pacientes os enteroparasitas encontrados em menor frequência foram *T. trichiura*, *E. vermiculares* e *Ancilostomidae*.

Figura 1. Distribuição dos enteroparasitas evidenciados nos resultados das análises dos exames coproparasitológicos positivos dos pacientes do SUS, realizados no HMFRC.

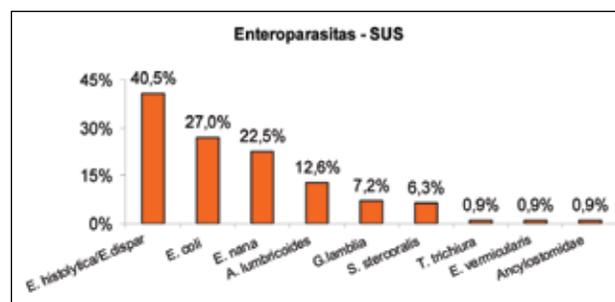
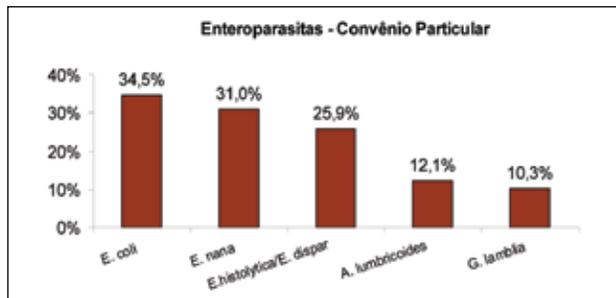


Figura 2. Distribuição dos enteroparasitas evidenciados nos resultados das análises dos exames coproparasitológicos positivos dos pacientes de convênios particulares, realizados no HMFRC.



Dentre as amostras positivas dos pacientes provenientes de convênios particulares (Figura 2) predominam em número os portadores de *E. histolytica* /*E. dispar* (34,5%), seguido por *E. coli* (31,0%) e *E. nana* (25,9%). Entre esses pacientes, *A. lumbricoides* foi o único helminto encontrado nas amostras positivas analisadas. Neste grupo de pacientes, observou-se também que o protozoário *G. lamblia* foi encontrado em menor porcentagem, 10,3%.

A maior ocorrência de enteroparasitados foi observada no gênero feminino tanto em pacientes do SUS, 56,4%, quanto em pacientes de convênios particulares, 61,2%

(Tabela 2). Através do teste Qui-quadrado, foi observado neste estudo que as variáveis enteroparasitado e sexo não apresentam relação estatisticamente significativa.

Com relação à diversidade de espécies que parasitam um hospedeiro observou-se que entre os resultados positivos (n=169) houve o predomínio monoparasitário. Entre as amostras positivas dos pacientes do SUS (n=111) observou-se que 80,2% encontravam-se monoparasitados e 19,2% diparasitados. Quando estudadas as amostras positivas de pacientes de convênios particulares (n =58), pode-se verificar monoparasitismo em 86,2% delas e diparasitismo em 13,8% (Tabela 3). Considerando o valor total de 250 pacientes provenientes do SUS e 250 pacientes de convênios particulares, o teste Qui-quadrado, mostrou relação estatisticamente significativa entre as variáveis monoparasitado e procedência do paciente. De acordo com o referido teste, os pacientes atendidos por convênios particulares apresentam maior probabilidade de estarem monoparasitados.

Em relação ao diparasitismo, os resultados evidenciaram que 22 pacientes provenientes do SUS apresentaram-se portadores de dois tipos de protozoários distintos enquanto apenas 8 pacientes provenientes de convênios particulares apresentaram-se diparasitados. As associações mais freqüentes ocorreram entre *E. coli* e *E. histolytica*/*E. dispar* e entre *E. coli* e *E. nana* Tanto em pacientes do SUS quanto em pacientes atendidos por convênios particulares.

Tabela 2. Freqüência de enteroparasitados do SUS e convênios particulares por sexo, evidenciada nos resultados das análises dos exames coproparasitológicos positivos realizados no HMFRC.

Sexo	Procedência			
	SUS	%	Convênio Particular	%
Masculino	109	43,6%	97	38,8%
Feminino	141	56,4%	153	61,2%
Total	250	100,0%	250	100,0%

Tabela 3. Freqüência de monoparasitismo e diparasitismo evidenciada nos resultados das análises dos exames coproparasitológicos positivos dos pacientes do SUS e de convênios particulares, realizados no HMFRC.

Enteroparasitado	Procedência			
	SUS	%	Convênio Particular	%
Monoparasitado	89	80,2%	50	86,2%
Diparasitado	22	19,8%	8	13,8%
Total	111	100,0%	58	100,0%

O estudo epidemiológico das infecções por enteroparasitoses é um importante indicador das condições de saneamento em que vive uma determinada população, pois fornece dados como o grau de insalubridade do meio, nível e extensão do saneamento básico de uma região, bem como os hábitos de higiene da população em estudo (SANTOS *et al.*, 2003).

Neste estudo foi analisado um total de 500 resultados de exames coproparasitológicos de moradores do município de Santa Rita-PB, atendidos no HMFRC. Estes pacientes foram divididos em dois grupos, segundo a procedência: pacientes provenientes do SUS e pacientes provenientes de convênios particulares.

Nos 500 pacientes em questão, observou-se positividade parasitária de 33,8%, sendo esse resultado, similar ao resultado obtido por SILVEIRA (2007) ao estudar a relação entre as condições de saneamento básico e frequência de parasitoses intestinais na população de Santo Amaro da Imperatriz, SC.

Entre as amostras positivas, houve predomínio de pacientes parasitados por protozoários 81,7%, em relação aos pacientes parasitados por helmintos, 18,3%, esses resultados corroboram com outros estudos realizados por BARBOSA (2005), SILVEIRA (2007) e TEXEIRA (1997) que encontraram uma maior frequência de protozoários em suas pesquisas.

A análise das amostras dos 250 pacientes provenientes do SUS evidenciou que 44,4% apresentaram positividade para algum enteroparasita, enquanto nos 250 pacientes provenientes de convênios particulares essa positividade foi de 23,2%. Assim, através dos resultados, verificou-se que a positividade para parasitoses intestinais na população não é homogênea, e que tem relação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) com a desigualdade das condições sócio-econômicas dos habitantes do município de Santa Rita-PB. Segundo, MACEDO *et al.* (2005), as infecções parasitárias são observadas com maior frequência nas classes salariais mais baixas e com menor grau de escolaridade. As precárias condições de moradia e a falta de higiene favorecem a disseminação destas doenças, podendo levar a uma maior frequência de enteroparasitoses em uma determinada região, segundo CHAVES *et al.* (2006) e PRADO *et al.* (2001). Os resultados apontados neste trabalho estão de acordo com estudos prévios de CARRILLO *et al.* (2005), FERREIRA E ANDRADE (2005), PEREIRA E SANTOS (2005), PEZZI (2007) e SATURNINO *et al.* (2005), que justificam o elevado índice de parasitoses associado às precárias condições socioeconômicas.

Os exames coproparasitológicos evidenciaram maior positividade enteroparasitária no sexo feminino, tanto em pacientes do SUS, 56,4%, quanto em pacientes de

convênios particulares, 61,2%. Quando os dados foram submetidos ao teste do Qui-quadrado, nenhuma diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) na positividade para enteroparasitas foi observada entre os indivíduos de sexo diferentes, resultado esse semelhante ao obtido por BARBOSA (2005) em estudo realizado no município de Uberlândia – MG.

No grupo dos pacientes atendidos pelo SUS, os enteroparasitos mais frequentes foram os protozoários, *E. histolytica*/*E. dispar* (40,5%), *E. coli* (27,0%), *E. nana* (22,5%). Dentre as amostras positivas dos pacientes provenientes de convênios particulares predominam em número os portadores de *E. histolytica*/*E. dispar* (34,5%), *E. coli* (31,0%) e *E. nana* (25,9%).

No presente estudo, *E. histolytica*/*E. dispar* foi a espécie de enteroparasito mais evidenciada, sendo esta, a única espécie de ameba realmente patogênica para o homem, uma vez que lhe causa a amebíase, a mais grave afecção intestinal. A *E. histolytica*/*E. dispar* foi observada em maior frequência, principalmente em pacientes provenientes do SUS, o que já havia sido demonstrado em estudo anterior realizado por SANTOS *et al.*, (2007) no Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA). O referido hospital atende pacientes da cidade de Salvador, da Região Metropolitana e do interior do estado da Bahia, cuja maioria é constituída por indivíduos com baixo nível socioeconômico, sem planos de saúde.

Segundo CARRILLO (2005), o helminto *A. lumbricoides* é a espécie mais prevalente de todos os enteroparasitas que acometem o homem em países com baixas condições socioeconômicas. *A. lumbricoides* foi o helminto mais observado No grupo de pacientes atendidos pelo SUS, tendo sido encontrado em 12,6% das amostras positivas. Porém, no grupo de pacientes atendidos por convênios particulares, *A. lumbricoides* foi o único helminto encontrado nas amostras positivas analisadas. A análise de apenas uma amostra fecal e o emprego de apenas um método de análise coproparasitológico podem ter influenciado na obtenção deste resultado. Neste estudo foi observada elevada frequência dos protozoários *E. coli* e *E. nana*, que apesar de não serem patogênicos para o homem, são sinalizadores da ingestão de água e/ou alimentos contaminados por material fecal de origem humana durante o plantio, acondicionamento, transporte ou manipulação. Conforme o seu percentual, estes protozoários são considerados indicadores das condições socio-sanitárias locais (SATURNINO *et al.*, 2003).

Discordando dos resultados relatados por QUADROS *et al.* (2004), BEZERRA *et al.* (2003) e MACHADO *et al.* (1999), *Giardia lamblia* foi o protozoário menos encontrado em pacientes atendidos pelo SUS e por convênios particulares, no HMFRC.

Analisando a distribuição e frequência de mono e diparasitismo, entre as amostras positivas dos pacientes do SUS observou-se que 80,2% encontravam-se monoparasitados, enquanto 19,2% desses pacientes mostraram-se diparasitados. Quando estudadas as amostras positivas de pacientes de convênios particulares, pode-se verificar que a infecção causada por um agente foi observada em 86,2% delas, e a infecção causada por mais de um parasita, em 13,8%. Casos de monoparasitismo foram evidenciados em maioria também nos estudos realizados por BARBOSA (2005) e UCHÔA (2009).

Pode-se verificar que a associação mais comum foi *E. coli* + *E. histolytica*/*E. dispar*, representando 86,5% e 87,5% do total de associações observadas em pacientes do SUS e convênios particulares, respectivamente. O elevado índice da associação *E. coli* + *E. histolytica*, esta de acordo com o resultado obtido por UCHÔA (2009) em estudo realizado na cidade de Niterói- RJ.

CONCLUSÕES

De acordo com o estudo comparativo do perfil enteroparasitológico de pacientes, provenientes do SUS e de convênios particulares, atendidos no HMFRC do município de Santa Rita-PB, pode-se concluir que dentre as 500 amostras analisadas, 33,8%, apresentaram positividade por algum enteroparasita nos exames coproparasitológicos.

Na análise das amostras evidenciou-se que os casos positivos para enteroparasitoses foi maior no grupo de indivíduos provenientes do SUS, 44,4%. No presente estudo, existe uma relação estatisticamente significativa entre a relação enteroparasitado e condição socioeconômica dos pacientes.

A infecção por protozoários, 81,7%, foi significativamente maior que por helmintos, 18,3%, nos dois grupos analisados. *A. lumbricoides* foi o helminto mais observado nos pacientes atendidos no HMFRC e os protozoários mais encontrados foram *E. histolytica*, *E.coli* e *E.nana*.

As enteroparasitoses ocorreram com maior frequência nos pacientes do gênero feminino, porém não foi observada relação estatisticamente significativa entre as variáveis enteroparasitado/sexo.

O predomínio monoparasitário foi evidenciado entre os pacientes provenientes do SUS e convênios particulares. As associações mais frequentes ocorreram entre *E. coli* + *E. histolytica* e entre *E.coli* + *E.nana*.

Tendo em vista os dados obtidos, este estudo permite concluir que os pacientes atendidos pelo SUS foram os mais acometidos por enteroparasitas. Evidencia-se que o índice de infecções parasitárias é um importante indicador socioeconômico de uma população, pois reflete as

precárias condições de saneamento básico e higiene as quais estão sujeitos seus habitantes.

Os resultados mostram também a importância da implantação de futuras estratégias de intervenções sanitárias e educativas nesta população com a finalidade de frustrar os ciclos das parasitoses intestinais, e assim levar melhores condições de vida para esses indivíduos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, J.R.; ARAUJO, A.J.G.; MACEDO, H.W.; FERREIRA, L.F.; GONCALVES, M.L.C. Parasitoses Intestinais em região – semiárida do nordeste do Brasil resultados preliminares distintos das prevalências esperadas. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.19, n.2, p.667-670, 2003.
- BAPTISTA, S.C.; BREGUEZ, J.M.M.; BAPTISTA, M.C.P.; SILVA, G. M.S.; PINHEIRO, R.O. Análise da incidência de parasitoses intestinais no município de Paraíba do sul, RJ. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, Rio de Janeiro, v.38, p.271-273, 2006.
- BARBOSA, F.C.; RIBEIRO, M.C.M.; MARÇAL JÚNIOR, O. Comparação da prevalência de parasitoses intestinais em escolares da zona rural de Uberlândia (MG). *Revista de Patologia Tropical – Sociedade Brasileira de Patologia*. São Paulo, v.34, n.2, p.151-154, 2005.
- BEZERRA, F.S.M.; OLIVEIRA, M.F.; MIRANDA A.L.L.; PINHEIRO, M.C.C.; TELES R.M.A. Incidência de parasitos intestinais em material sub-ungueal e fecal em crianças da Creche Aprisco – Fortaleza, CE. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. v.35, p.9-40, 2003.
- CARRILLO, M. R. G. G.; LIMA, A. A. & R. NICOLATO, L. C. Prevalência de enteroparasitoses em escolares do bairro Morro de Santana no Município de Ouro Preto, MG. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. v.37, p.191-193, 2005.
- CARVALHO, F. M.; FALCÃO, A. O.; ALBUQUERQUE, M. C.; SILVA, P.; BASTOS, O. M. P. & UCHOA, C. M. A. Diagnóstico coproparasitológico: estudo comparativo entre os métodos de Faust e cols.; Lutz, Baermann e Moraes e Coprotest®. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. v.36, p.145-146, 2002.
- CHAVES, E. M. S.; VASQUEZ, L.; LOPES, K.; FLORES, J.; OLIVEIRA, L.; RIZZI, L.; FARES, E. Y. & QUEROL, M.. Levantamento de protozooses e verminoses nas sete creches municipais de Uruguaiiana, Rio Grande do Sul – Brasil. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. v. 38, p.39-41, 2006.
- CROMPTON, D.W.T.; MONTRESOR, A.; NESHEIM, M.C.; SAVIOLI, L. Controlling Disease due to Helminth Infections. WHO. World Health Organization. Geneva, 2004. 263p.
- FERREIRA, G. R. & ANDRADE, C. F. S. Alguns aspectos socioeconômicos relacionados a parasitoses intestinais e avaliação de uma intervenção educativa em escolares de Estiva Gerbi, SP. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v.38, p.402-405, 2005.
- FERREIRA, M. U.; FERREIRA, C. S.; MONTEIRO, C. A.; Tendência secular das parasitoses intestinais na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). *Rev. Saúde Pública*. v.34, no. 6, supl. p.73-82, 2000.

- IUCIF JR, N.; ROCHA, J. S. Y.. Estudo da desigualdade na mortalidade hospitalar pelo índice de comorbidade de Charlson. *Revista de Saúde Pública*. v. 38, n. 6, p. 780-786, 2004.
- MACEDO, H. S.. Prevalência de parasitos e comensais intestinais em crianças de escolas da rede pública municipal de Paracatu (MG). *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. v.37, p.209-213, 2005.
- MACHADO, R. C.; MARCARI, E. Z; CRISTANTE, S. F. V. & CARARETO, C. M. A. Giardíase e helmintíases em crianças de creches e escolas de 1º e 2º graus (públicas e privadas) da cidade de Mirassol (SP, Brasil). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 32, n. 6, p. 697-704, 1999.
- MACKENBACH JP. Inequalities in health in the Netherlands according to age, Gender, marital stayus, level of education, degree of urbanization, and region. *Eur J Public. Health*. v.3, p.112-8, 1993.
- MARTINS, M.; TRAVASSOS, C.; NORONHA, J.C.; Sistema de informações hospitalares como ajuste de risco em índices de desempenho. *Rev. Saúde Pública*. v.35, p.185-92, 2001.
- PEREIRA C. W. & SANTOS, F. N. Prevalência de geo-helmintíases em crianças atendidas na rede pública de saúde de Neópolis, município do estado de Sergipe. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. v. 37, p.11-114, 2005.
- PEZZI, N. C.; TAVARES, R. G. Relação de aspectos sócio-econômicos e ambientais com parasitoses intestinais e eosinofilia em crianças da Enca, Caxias do Sul - RS. *Estudos*. v. 34, n. 7/8, p. 1041-1055, 2007.
- PITTNER, E; MORAES, F.M.; SANCHES, H.F.; TRINCAUS, M.R.; RAIMONDO, M.L.; MONTEIRO, M.C.; Enteroparasitoses em crianças de uma comunidade escolar na cidade de guarapuava, PR. *Revista Salus-Guarapuava-PR*. v. 1, p. 97-100, 2007.
- PRADO, M. S.; BARRETO, M. L.; STRINA, A.; FARIA, J. A. S.; NOBRE, A. A. & JESUS, S. R. Prevalência e intensidade da infecção por parasitas intestinais em crianças na idade escolar na Cidade de Salvador (Bahia, Brasil). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 34, p.99-101, 2001.
- QUADROS, R. M.; MARQUES, S. M. T.; ARRUDA, A. A. R. et al. Parasitos intestinais em centros de educação infantil municipal de Lages, Santa Catarina, Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. v.37, p. 422-3, 2004.
- SANTO, L.P.; SANTOS, F.L.P.; SOARES, N.M. Prevalência de parasitoses intestinais em pacientes atendidos no hospital universitário professor Edgar Santos, Salvador-Bahia. *Rev. Patol. Trop*. v.36, p.237-246, 2007.
- SANTOS, D. E.; WIEBBELLING, A. M. P. & MEZZARI, A. Parasitoses intestinais: aspectos gerais e prevalência em uma escola de periferia de Porto Alegre – RS. *News Lab*. v. 60, p.118-134, 2003.
- SANTOS, R. C. V.; HOERLLE, J. L.; AQUINO, A. R. C. & DE CARLI, G. A. Prevalência de enteroparasitoses em pacientes ambulatoriais do Hospital Divina Providência de Porto Alegre, RS. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. v.36, p.241-243, 2004.
- SATURNINO, A. C. R. D., MARINHO, E. J. C., NUNES, J. F. L. & SILVA, E. M. A.. Enteroparasitoses em escolares de 1º grau da rede pública da cidade de Natal, RN. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. v. 37, p. 83-85, 2005.
- SATURNINO, A. C. R. D., NUNES, J. F. L. & SILVA, E. M. A.. Relação entre a ocorrência de parasitas intestinais e sintomatologia observada em crianças de uma comunidade carente de Cidade Nova, em Natal – Rio Grande do Norte, Brasil. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. v. 35, p. 85-87, 2003.
- SILVEIRA, M.D.P. Enteroparasitoses em pacientes atendidos pelo SUS: relação entre condições de saneamento básico e incidência de parasitoses intestinais na população de Santo Amaro da Imperatriz, Santa Catarina. 2007. 92f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC, Florianópolis.
- TEIXEIRA, A.T.L.S. *Strongyloides stercoralis*: frequência em exames parasitológico do Hospital de Clínicas da UNICAMP e análise morfológica das larvas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v.30, n.1, p.75-76, 1997.
- TIETZ-MARQUES *et al*. Prevalência de enteroparasitoses em Concórdia, Santa Catarina, Brasil. *Parasitol. Latinoam*. v. 60, n.1-2, p.78-81, 2005.
- UCHÔA, C.M.A.; ALBUQUERQUE, M.C.; CARVALHO, F.M.; FALCÃO, A.O.; SILVA, P.; BASTOS, O.M.P. Parasitismo intestinal em crianças e funcionários de creches comunitárias na cidade de Niterói – RJ, Brasil. *Revista de Patologia Tropical*. v.38, p. 267-278, 2009.

USO DE ANTIEMÉTICOS NO TRATAMENTO DE NÁUSEAS E VÔMITOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

MARIA CÂNDIDA RAMOS DE CASTILHOS¹
MÁRCIO BORELLA²

1. Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade de Caxias do Sul, UCS, RS
2. Docente do Curso de Farmácia da Universidade de Caxias do Sul, UCS, RS

Autor responsável: M.C.R. Castilhos. E-mail: mcandi11@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Náuseas e vômitos são os efeitos indesejáveis associados, com maior frequência, ao tratamento quimioterápico. A tendência a utilizar combinações de agentes antineoplásicos permite obter melhores resultados terapêuticos, porém mais agressivos e tóxicos. Aproximadamente, 70 a 80% dos pacientes que recebem quimioterapia apresentam estes sintomas (FRESCO & SUÁREZ, 2004; JORDAN *et al.*, 2007). O controle inadequado dos mesmos implica em não adesão ao tratamento, sendo que, outras complicações podem surgir como: anorexia, desidratação, desequilíbrio eletrolítico, além de fragilizar ainda mais o estado psicológico do paciente (MARTÍN & LÓPEZ, 2004; GAZZI, 2007; HUERTAZ-FERNÁNDEZ *et al.*, 2010).

O tratamento farmacológico de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQT) baseia-se na utilização de medicamentos antieméticos, com o intuito de impedir o surgimento destes efeitos, quer sejam agudos, tardios ou antecipatórios.

O objetivo principal deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica, a partir de publicações atuais, sobre o uso de antieméticos no tratamento do câncer, a partir do grau emetogênico que os antineoplásicos promovem, sejam sozinhos e/ou em esquemas de combinações.

Fisiopatologia da êmese induzida por quimioterápicos

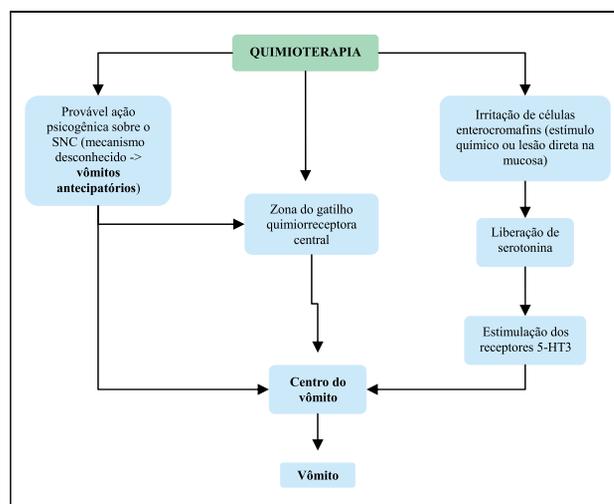
Entende-se por náusea a sensação desagradável que provoca mal-estar e que pode conduzir à necessidade de vomitar. O vômito resulta do estímulo de um reflexo complexo, que é coordenado pelo centro do vômito e que se caracteriza pela saída de conteúdo gástrico (SANTOS *et al.*, 2008).

Os antineoplásicos induzem a êmese devido o aumento da liberação de substâncias neurotransmissoras no

tubo gastrointestinal, na qual estimulam os receptores de serotonina (5-HT₃) na zona do gatilho, enviando mensagens ao centro do vômito (FIGURA 1) (GAZZI, 2007; FRESCO & SUÁREZ, 2004). Vários neurotransmissores estão envolvidos neste processo como a serotonina, dopamina, histamina e neurocina (FRESCO & SUÁREZ, 2004; SUTMÖLLER, 2008).

O controle completo da êmese é difícil, pois são inúmeros os receptores envolvidos, por exemplo, uma substância pode bloquear o caminho de um neurotransmissor a um determinado receptor sem impedir sua ligação a outro receptor. Por isso, protocolos antieméticos mais intensos associam drogas pertencentes a diferentes classes farmacológicas (BONASSA, 2005; SHORE, 2009).

Figura 1. Fisiopatologia de náuseas e vômitos.



Adaptado de SUTMÖLLER, 2008.

Os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de náuseas e vômitos pós-quimioterapia incluem o sexo do paciente (mulher > homem), idade (> 3 anos), história prévia de náuseas e vômitos em tratamentos de quimioterapia, potencial emetogênico do fármaco e esquema de administração da quimioterapia (CAJARAVILLE *et al.*, 2002; DEWAN *et al.*, 2010).

A ocorrência de náuseas e vômitos pode ser classificada como aguda, até 24 horas após a administração dos quimioterápicos; tardia, ocorre após as 24 horas da administração do tratamento, persistindo por 6 a 7 dias e antecipatória, ocorre antes da quimioterapia, a partir do segundo ciclo de tratamento (BONASSA, 2005; CARVALHO, 2008; GAZZI, 2007; HUERTAZ-FERNÁNDEZ *et al.*, 2010).

Potencial emetogênico de cada quimioterápico

A decisão sobre o antiemético a ser prescrito dependerá da capacidade intrínseca de cada quimioterápico de provocar episódios de náuseas e vômitos. Eventualmente, será necessário associar vários antieméticos, principalmente em altas doses de quimioterapia ou do uso de poliquimioterapia com alto potencial emetogênico (SUTMÖLLER, 2008).

O potencial emetogênico dos quimioterápicos pode ser classificado em quatro níveis, de acordo com a frequência de vômitos. A **TABELA 1** apresenta os agentes quimioterápicos de acordo com o seu nível de emetogenicidade.

Emetogenicidade de combinações de quimioterapia

A maioria dos agentes quimioterápicos são administrados em combinações e não como agentes únicos. Para facilitar a interpretação da capacidade emetogênica de protocolos que combinem dois ou mais agentes quimioterápicos, o potencial emetogênico da combinação deve ser avaliado.

O **QUADRO 1** ilustra um algoritmo que auxilia a prever a emetogenicidade de combinações de quimioterápicos. O algoritmo inicia com a identificação do agente mais emetogênico da combinação. A contribuição relativa de outros agentes quimioterápicos para a emetogenicidade global da combinação é então avaliada. Ao considerar outros agentes, as seguintes regras devem ser tomadas: a) fármacos de nível 1 não contribuem para a emetogenicidade do protocolo; b) presença de um ou mais fármacos de nível 2 aumenta a emetogenicidade do protocolo para um nível acima ao correspondente à substância mais emetogênica do protocolo; c) presença de fármacos de nível 3 ou 4 aumenta a emetogenicidade do sistema para um nível por cada agente do protocolo (HESKETH, 1999; FRESCO & SUÁREZ, 2004). Por exemplo, o nível de emetogenicidade do esquema cisplatina + etoposídeo é 4, pois a cisplatina (nível 3) é a substância mais emetogênica do esquema, somando-se à ela 1 ponto pela presença do etoposídeo (nível 2).

Tabela 1. Potencial emetogênico dos agentes quimioterápicos.

Nível 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4
Mínimo (>10%)	Baixa (10 a 30%)	Moderada (30 a 90%)	Alto (> 90%)
Bevacizumabe Bleomicina Bussulfano Fludarabina Flutamida Rituximabe Vimblastina Vincristina Vinorelbina	Bortezomibe Cetuximabe Citarabina < 1g/m ² Docetaxel Etoposídeo Fluoruracila Gemcitabina Metotrexato Mitomicina Mitoxantrona Paclitaxel Pemetrexede Topotecana Transtusumabe	Carboplatina Ciclofosfamida <1,5 g/m ² Cisplatina < 50 mg/m ² Citarabina > 1g/m ² Daunorrubicina Doxorrubicina Epirubicina Idarrubicina Ifosfamida Irinotecano Oxaliplatina	Dacarbazina Carboplatina Carmustina Ciclofosfamida > 1,5 g/m ² Cisplatina > 50 mg/m ² Dactinomicina Mecloretamida Streptozotocina

Adaptado de KRIS *et al.*, 2006.

Quadro 1. Algoritmo para determinação da emetogenicidade de esquemas de poliquimioterapia.

- 1) Identificar o agente antineoplásico de maior emetogenicidade;
- 2) Determinar a contribuição dos demais agentes na emetogenicidade da combinação, de acordo com o seguinte esquema:
 - agentes de nível 1 não contribuem para a emetogenicidade do protocolo;
 - presença de um ou mais agentes de nível 2 aumenta a emetogenicidade do protocolo para um nível;
 - presença de agentes de nível 3 ou 4 aumenta a emetogenicidade do protocolo para um nível por cada agente.

Adaptado de FRESCO & SUÁREZ, 2004; HUERTAZ-FERNÁNDEZ *et al.*, 2010; SHORE, 2009.

Tratamento farmacológico das náuseas e vômitos – uso de antieméticos

O objetivo principal de qualquer tratamento antiemético é prevenir de forma completa o surgimento das náuseas e vômitos. Vários estudos têm demonstrado que somente o controle absoluto das NVIQT se correlacionam com a completa satisfação dos pacientes a respeito do controle emético. Entretanto, apesar dos avanços alcançados, este objetivo é difícil ser alcançado e as náuseas e vômitos continuam sendo os efeitos adversos frequentes e preocupantes nos pacientes que recebem quimioterapia (FRESCO & SUÁREZ, 2004).

Os medicamentos antieméticos podem ser administrados na pré-infusão dos antineoplásicos – nas 24 horas que antecedem a aplicação -, imediatamente antes e/ou repetidos em intervalos programados ou ainda, somente se houver necessidade (BONASSA, 2005). Estes podem ser administrados sozinhos ou em combinações. Os medicamentos disponíveis incluem os antagonistas dopaminérgicos, corticóides, antagonistas dos receptores de serotonina (5-HT₃), os benzodiazepínicos e os antagonistas dos receptores da neurocinina (NK-1) (DEWAN *et al.*, 2010).

Antagonistas dopaminérgicos

Durante muitos anos, o padrão de fármacos utilizado para tratar NVIQT era a metoclopramida, um antagonista dos receptores de dopamina. Agem bloqueando a zona quimiorreceptora do gatilho, estimulando a mobilidade do trato gastrointestinal, promovendo o esvaziamento gástrico e prevenindo a estase e a dilatação gástrica, fatores responsáveis pelo reflexo do vômito (PASRICHA, 2003).

Os efeitos adversos incluem reações distônicas agudas, acatisia e sedação (DEWAN *et al.*, 2010).

Outro membro desta classe terapêutica é a domperidona. Sua principal vantagem sobre a metoclopramida é a ausência de efeitos colaterais no sistema nervoso central devido à baixa penetração no cérebro (DEWAN *et al.*, 2010, PASRICHA, 2003).

Comparados à metoclopramida ou à ondasetrona, os fármacos haloperidol, clorpromazina e proclorperazina não apresentam eficácia uniforme no tratamento de NVIQT (PASRICHA, 2003).

Corticóides

O mecanismo de ação dos corticóides (TABELA 2) no tratamento das NVIQT não está bem esclarecida, acredita-se que estes interferem na síntese e atuação da prostaglandina, uma substância estimuladora do centro do vômito (GINÉS & SÁNCHEZ, 2000). Eficaz na quimioterapia de moderado a retardado ênese. Potencializa o efeito de outros antieméticos, como a metoclopramida e anti 5-HT₃ (DURAND *et al.*, 2009).

Seus principais efeitos adversos incluem hipertensão, tromboflebite, embolismo, diarreia, náusea, distensão abdominal, aumento de apetite, depressão, alterações de humor, agitação e insônia (BONASSA, 2005; DEWAN *et al.*, 2010).

Tabela 2. Corticóides disponíveis comercialmente: via de administração e dose recomendada.

Medicamento	Via de administração	Dose recomendada
Dexametasona	IV VO	12 mg 4 mg
Metilprednisolona	IV	40 a 25 mg

Adaptado de BONASSA, 2005.

Anti 5-HT₃

Os antagonistas dos receptores de serotonina do tipo 5-HT₃ são os medicamentos antieméticos mais utilizados na profilaxia de náuseas e vômitos. Foram incorporados no arsenal antiemético há pouco menos de dez anos, sendo considerados medicamentos de escolha no controle do vômito agudo relacionado aos quimioterápicos, em especial a esquemas altamente emetizantes (BONASSA, 2005).

Atualmente estão disponíveis os seguintes medicamentos, conforme TABELA 3 (DURAND *et al.*, 2009):

Tabela 3. Medicamentos da classe dos 5-HT3: via de administração e dose recomendada.

Medicamento	Via de administração	Dose recomendada
Ondasetrona	Oral IV	24 mg 8 mg ou 0,16 mg/Kg
Granisetrona	Oral IV	2 mg 1 mg ou 0,01 mg/Kg
Dolasetrona	Oral IV	100 mg 100 mg ou 1,8 mg/ Kg
Palonosetrona	IV	0,25 mg
Tropisetrona	Oral IV	5 mg

Adaptado de CARVALHO, 2008; KRIS *et al.*, 2006.

A sua eficácia se deve ao fato de que estes medicamentos bloqueiam a ligação da serotonina a alguns de seus receptores específicos periféricos (trato gastrointestinal) e no cérebro (CTZ), interrompendo o processo de estimulação do vômito, principalmente agudo pós-quimioterapia. Sua atuação é potencializada quando associado à dexametasona (BONASSA, 2005).

São utilizados, preferencialmente, na terapia altamente emetizante (DURAND *et al.*, 2009). Sob o ponto de vista clínico, são fármacos equivalentes, portanto a escolha entre eles se baseia no custo (KRIS *et al.*, 2006).

Apesar de apresentarem segurança comprovada, alguns efeitos adversos podem ocorrer como constipação, cefaléia, diarreia e raramente, elevação das enzimas hepáticas e reações de hipersensibilidade (BONASSA, 2005; DURAND *et al.*, 2009, DEWAN *et al.*, 2010).

Benzodiazepínicos

Os fármacos mais usados no controle das NVIQT são o lorazepam e o diazepam. Agem bloqueando os estímulos provenientes do córtex cerebral ao centro do vômito (BONASSA, 2005).

São utilizados no controle da êmese antecipatória quando administrado na noite anterior ao tratamento.

Anti NK-1

Os antagonistas dos receptores de neurocininas do tipo-1 ou antagonistas do receptor da substância P apresentam uma nova classe de agentes antieméticos na prevenção de NVIQT.

O receptor da substância P é um dos componentes do reflexo do vômito responsável pelo controle da êmese nas fibras aferentes vagais que inervam a área postrema e

o núcleo do cérebro (BONASSA, 2005). Está presente nas células enterocromafins do trato gastrointestinal, e seu nível sérico encontra-se elevado após a administração de antieméticos. Desta forma, o bloqueio deste receptor é capaz de prevenir as êmese agudas e tardias (CARVALHO, 2008).

O aprepitanto, aprovado pelo Food and Drugs Administration (FDA) em 2003, administrado por via oral, é o primeiro membro desta classe terapêutica disponível atualmente (HESKETH, 2008).

Estudos clínicos mostraram que a sua associação com um corticóide e um antagonista do receptor 5-HT3, propicia uma maior proteção contra náuseas e vômitos agudos e, em especial, tardios em pacientes tratados com protocolos altamente emetogênicos, incluindo cisplatina em dose elevada (HESKETH, 2008).

Segundo DEWAN e colaboradores (2010), a dose recomendada de aprepitanto, como parte de um regime que inclui um corticóide e um antagonistas dos receptores de 5-HT3, administrado em 3 dias, é de 125 mg oral, 1 hora antes do tratamento quimioterápico (D1) e 80 mg, uma vez ao dia no período da manhã nos dias 2 e 3 (D2 e D3).

Seus principais efeitos adversos incluem constipação, fadiga e diarreia. Interação com ciclofosfamida aumenta a toxicidade neurológica. Interações significativas com varfarina, dexametasona e metilprednisolona. Estudos demonstraram que não há qualquer interação com docetaxel, vinorelbina, ondansetrona, granisetrona e palonosetrona (DURAND *et al.*, 2009).

O fosaprepitanto, forma injetável, é a forma hidrossolúvel do aprepitanto, se converte em 30 minutos após a administração intravenosa, ainda não está sendo comercializado no Brasil (DEWAN *et al.*, 2010).

De acordo com KRIS e colaboradores (2006), as recomendações de regimes antieméticos podem ser resumidas conforme o **QUADRO 2**.

Quadro 2. Regime de medicamentos antieméticos na prevenção de NVIQT segundo o risco emetogênico dos quimioterápicos.

- * D refere-se ao dia do tratamento.
- ^a Se for usado aprepitanto, pode ser omitido.
- ^b Para pacientes recebendo a combinação de doxorubicina e ciclofosfamida.

Adaptado de KRIS *et al.*, 2006; FRESCO & SUÁREZ, 2004.

Na êmese antecipatória, os antieméticos não são efetivos (CARVALHO, 2008). Entretanto, o tratamento de eleição é o uso correto dos antieméticos para o bloqueio

completo da êmese aguda e tardia em cada ciclo de quimioterapia (FRESCO & SUÁRÉZ, 2004).

CONCLUSÕES

Náuseas e vômitos, consequentes da terapia antineoplásica, continuam a ser um problema crítico, afetando, principalmente, a qualidade de vida dos pacientes e a falta de adesão ao tratamento.

Atualmente, tem-se, no mercado, diversos antieméticos para o tratamento de NVIQT, a maioria destes tem sua eficácia comprovada, porém o uso inadequado destes, além de aumentar o surgimento de reações adversas, eleva o custo para as instituições devido ao excesso de medicamentos desnecessários para o tratamento desta patologia.

Assim, torna-se imprescindível o conhecimento do grau emetogênico dos antineoplásicos, ou a sua determinação em casos de combinações de fármacos, para a adequada escolha dos antieméticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BONASSA, E. M. A. Toxicidade gastrointestinal. In: BONASSA, E. M. A.; SANTANA, T. R. *Enfermagem em terapêutica oncológica*. 3. Ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 101-109.
- CAJARAVILLE, G. et al. Oncologia. In: PLANAS, M. C. G. *Farmácia Hospitalaria*. v. II. SEFH, 2002. p. 1196-1200. Disponível em: <<http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/publicacioneslibre.php>>. Acesso em: 24 mai. 2010.
- CARVALHO, M. P. Êmese induzida pelos antineoplásicos. In: GUIMARÃES, J. R. *Manual de Oncologia*. v.2. 3. Ed. São Paulo: BBS Editora, 2008. p. 1763-1771.
- DEWAN, P. et al. Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Indian Pediatrics*, v.47, p. 149-154, 2010.
- DURAND, J. P. et al. Recommendations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. *Bull Cancer*, v.96, p. 951-960, 2009.
- FRESCO, D. R.; SUÁRÉZ, L. Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de náuseas y vômitos inducidos por quimioterapia. *Rev. Med. Uruguay*, v.20, p. 120-129, 2004.
- GAZZI, L. A. P. et al. Náuseas e vômitos em oncologia: o papel do mecanismo antecipatório. *Rev. Fac. Méd. Sorocaba*, v.9, p. 1-5, 2007.
- GINÉS, R. J.; SÁNCHEZ, P. A. Antieméticos y quimioterapia: evolución histórica y estudio comparativo de los antagonistas de la serotonina. *Farm. Hosp.*, v.24, p. 187-214, 2000.
- HESKETH, P. J. Defining the Emetogenicity of Cancer Chemotherapy Regimens: Relevance to Clinical Practice. *The Oncologist*, v.4, p. 191-196, 1999. Disponível em: <<http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/content/full/4/3/191>>. Acesso em: 21 abr. 2010.
- _____. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N. Engl. J. Med*, v.23, p. 2482-2494, 2008.
- HUERTAS-FERNÁNDEZ, M.J., et al. Análisis de La efectividad de un protocolo de antiemesis implantado em La Unidad de Oncologia. *Farm. Hosp.*, 2010
- JORDAN, K. et al. Guidelines for Antiemetic Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: past, present and future recommendations. *The Oncologist*, v.12, p. 1143-1150, 2007.
- KRIS, M. G. et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J. Clin. Oncol.*, v.24, p. 2932-2947, 2006.
- MARTÍN, M.; LÓPEZ, S. Tratamiento de la emesis inducida por citotóxicos. *Psicooncología*, v.1, p. 131-136, 2004.
- PASRICHA, P. J. Procinéticos, antieméticos e agentes usados na síndrome do intestino irritável. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. *As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. p. 774-776.
- SANTOS et al. Estudo sobre emese aguda e tardia: em doentes a efectuar quimioterapia, alta e moderadamente emetizante, em internamento. *OncoNews*, 2008. Disponível em: <http://www.acop.net/file/OncoNews_05_artigo_1.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2010.
- SCHORE, R. J. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. Center for Cancer and Blood Disorders, Division of Oncology. *Children's National Medical Center*, 2009. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/1355706-overview>>. Acesso em: 10 maio 2010.
- SUTMÖLLER, C. Náuseas e vômitos. In: GUIMARÃES, J. L. M.; ROSA, D. D. *Rotinas em Oncologia*. Porto Alegre: Artmed, 2008. p. 806-810.

A IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO PÓS-PARTO

ENIVÂNIA NUNES DE SOUSA¹
ROBERTTA CRISTHINA SILVA VIEIRA¹
ANETTE KELSEI PARTATA²

1. Discentes, Curso de Farmácia Generalista, Faculdade de Ciências Humanas, Econômicas e da Saúde de Araguaína, ITPAC, Araguaína, TO.
2. Farmacêutica, Docente, Faculdade de Ciências Humanas, Econômicas e da Saúde de Araguaína, FAHESA, ITPAC, Araguaína, TO.

Autor responsável: A. K. Partata. E-mail: anettepartata@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A gestação é um período de transição que faz parte do processo normal do desenvolvimento humano. Há grandes transformações, não só no organismo da mulher, mas no seu bem estar, alterando seu psiquismo e o seu papel sócio-familiar (FALCONE, 2005).

Nos últimos 20 anos, tem havido um crescente reconhecimento de que, para algumas mulheres, a gravidez pode ser sobrecarregada por muitos transtornos do humor, em particular pela depressão. Esse conhecimento segue no sentido contrário ao de uma crença popular amplamente difundida de que a gravidez é um período de alegria para todas as mulheres (ZINGA, 2005).

Estima-se que cerca de um terço da população apresenta sintomas depressivos, tais como tristeza e desampontamento, sendo que quando estes sintomas se tornam qualitativamente diferentes, interferindo com a função normal e, portanto, sendo considerados patológicos, eles passam a ser denominados de transtornos depressivos (PERES, 2004).

Devido ao grande número de mulheres acometidas pela depressão pós-parto (DPP) é necessário que sejam tomadas atitudes para a reversão deste mal, pois é bastante nítida a gravidade deste transtorno e as conseqüências decorrentes do seu desenvolvimento. A DPP não consiste apenas em alterações psicológicas da mãe, mas representa também distúrbios que podem afetar o desenvolvimento psicológico da criança. Distúrbios estes que podem comprometer toda a sua vida, além de representar um grande problema de saúde pública. Alguns autores alertam para a relevância da DPP como problema de saúde pública e

ênfaticam a necessidade de estratégias de prevenção e tratamento (PERES, 2004).

Desta forma, estudos referentes a este transtorno devem ser realizados, pois a necessidade de maior compreensão sobre o mesmo é essencial para sua prevenção e tratamento.

Diante do exposto, foi feita uma revisão bibliográfica sobre a DPP objetivando apresentar a importância do farmacêutico no tratamento deste transtorno e identificar os principais fatores que o desencadeiam evidenciando medidas efetivas na sua prevenção.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram realizadas consultas ao acervo bibliográfico do ITPAC e da biblioteca virtual BIREME. A normatização das citações e referências obedeceu às Normas para Apresentação de Trabalhos do periódico INFARMA. Os descritores utilizados foram: depressão pós-parto, antidepressivos, atenção farmacêutica.

REVISÃO DE LITERATURA

A depressão pós-parto (DPP) é definida como transtorno do humor que se inicia, normalmente, nas primeiras quatro semanas após o parto e pode ser de intensidade leve e transitória, neurótica, e até de desordem psicótica. A depressão maior ocorre por período mínimo de duas semanas, com a presença do humor depressivo ou anedonia associada a pelo menos quatro dos sintomas: alteração significativa de peso ou do

apetite, insônia ou sono excessivo, fadiga, agitação ou lentidão psicomotora, sentimentos de desvalia ou culpa, perda de concentração e idéias de morte ou suicídio (MATTAR, 2007).

Classificação da DPP

As alterações psiquiátricas no pós-parto são classificadas em *blues* puerperal, depressão puerperal e psicose puerperal (MORENO, 2003).

Blues ou melancolia da maternidade é um quadro bastante freqüente, leve e que usualmente se inicia no segundo dia após o parto e não requer uma abordagem médica específica, bastando o apoio emocional, a compreensão, o reassuramento e o auxílio nos cuidados com o bebê (MORENO, 2003). É um estado de fragilidade e hiperemotividade, acompanhado por choro, tristeza, falta de confiança e incapacidade para cuidar do bebê (ALTL, 2008).

A depressão puerperal ocorre após o *blues*, sendo que os sentimentos depressivos não cedem ao final de duas semanas após o parto e podem durar meses ou ano. Geralmente, manifestam-se sentimentos de incapacidade de cuidar do filho e dificuldades para enfrentar a nova configuração sócio-familiar. A sintomatologia típica inclui sentimentos de culpa, transtornos do sono, flutuações de humor com grande tendência a tristeza e ausência de sintomas psicóticos (ALTL, 2008).

A psicose puerperal é a forma mais grave de doença psiquiátrica do pós-parto. Os primeiros sintomas podem aparecer de forma abrupta em cerca de 48 a 72 horas depois do parto, porém mais comumente se desenvolvem em duas a quatro semanas após o parto (MORENO, 2003). É uma síndrome com características de depressão, delírios e pensamentos da mãe sobre ferir o bebê ou a si mesma. Nos casos mais graves ocorrem inclusive fantasias homicidas em relação à criança, as quais, em situação extrema, podem chegar ao infanticídio (ALTL, 2008).

Epidemiologia

A DPP é um problema de saúde pública com prevalência variando entre 10 e 15% de acordo com a literatura mundial (EVANS, 2008). As variações entre os índices de prevalência devem-se provavelmente ao uso de critérios diagnósticos e métodos diversos, bem como as diferenças econômicas e culturais entre os grupos estudados (MORAES, 2006).

Nas adolescentes, verifica-se prevalência quase duas vezes mais elevada que nas gestantes adultas, o que pode

estar relacionado à falta de maturidade afetiva e de relacionamentos dessas pacientes (CAMACHO, 2006).

O *blues* que inclui sintomas depressivos leves, pode ser identificado em 50% a 85% das puérperas, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados (CAMACHO, 2006).

A incidência da psicose puerperal é de um caso em cada 1000 partos, embora alguns estudos indiquem que essa incidência tem maior freqüência. Cerca de 50% das mulheres com psicose puerperal têm histórico familiar de transtorno de humor. Além disso, há grande probabilidade de mulheres que tiveram psicose puerperal apresentarem episódios de doença psiquiátrica ao longo da vida (ALTL, 2008). Mulheres bipolares apresentam um risco cerca de cem vezes maior de desenvolver a psicose puerperal do que aquelas sem este diagnóstico (MORENO, 2003).

Há provas da existência de um risco mais elevado de desordens humorais em mulheres no período fértil, com picos de prevalência ocorrendo entre 25 e 44 anos. A recorrência de psicose puerperal é de 30 a 50% a cada parto subsequente (MATTAR, 2007).

Etiologia

Em virtude da carência de estudos sobre a etiologia da DPP, ainda não existem causas distintas diretamente relacionadas à mesma, porém existem alguns fatores que estão associados com a sua aparência e remissão (TAPIA, 2004).

Menor escolaridade e baixo nível socioeconômico são os fatores mais comumente associados com DPP. Entre os fatores psicossociais que mais apresentam associação aparecem o baixo suporte social, história de doença psiquiátrica, tristeza pós-parto, depressão pré-natal, baixa auto-estima, ansiedade pré-natal, estresse na vida, gravidez não planejada, tentativa de interromper a gravidez, transtorno disfórico pré-menstrual e sentimentos negativos em relação à criança (MORAES, 2006).

Também são considerados fatores de risco para a DPP: extrema idade das mães, dificuldades conjugais, problemas com os pais, multiparidade, patologias obstétricas, nascimento cesariano, doenças no recém-nascido e prematuridade (ROJAS, 2006).

Prevenção

A Alta prevalência de DPP reforça seu significado como problema de saúde pública, exigindo estratégias de prevenção e tratamento. Porém, não existem ainda medidas com estudos que realmente comprovem sua eficácia,

havendo somente algumas intervenções promissoras para a redução da ocorrência de DPP em mulheres em risco, mas nenhuma estratégia isolada evitou a DPP em todas as mulheres (ZINGA, 2005).

Estratégias Psicossociais

Estratégias psicossociais tais como iniciativas educacionais e melhoria na atenção pré e pós-natal são eficientes na prevenção do desenvolvimento da DPP ao atenuar ou eliminar os fatores de risco psicossociais. Estas intervenções têm, sobretudo, assumido a forma de iniciativas educacionais, aprimoramentos aos cuidados de saúde durante a gravidez e / ou puerpério precoce. O pré-natal, além de orientar a mãe e prevenir uma série de doenças e problemas com a mãe e o bebê, também serve como prevenção de uma DPP (ZINGA, 2005).

Suplementação dietética

Alguns autores relatam que durante a gravidez pode ocorrer o esgotamento de ômega 3, uma vez que transcendem as suas reservas para o desenvolvimento cerebral fetal. Este fato é muito importante, porque pode ser um fator contribuinte para o aparecimento de depressão durante a gravidez e após o parto. Por isso, é aconselhável a completar as mulheres grávidas com estes ácidos graxos, quer com cápsulas, xaropes ou incentivar o consumo de alimentos que os contenham. Os suplementos podem ser úteis na prevenção do aparecimento de depressão e também como terapêutica. Também apresentam as vantagens de que podem ser administrados durante a gravidez e durante a amamentação. Além de seus efeitos antidepressivos, é transferido da mãe para o feto durante a gravidez e, através do leite materno, incentivando o desenvolvimento do sistema nervoso central do recém-nascido (TAPIA, 2004).

Melhoria na qualidade do sono

Crescentes evidências destacam uma associação entre a perda de sono e humor negativo em mulheres no pós-parto. Grave privação de sono e freqüente despertar são quase que universalmente relatados por mulheres que se apresentam para tratamento de DPP. Desta forma é visível a necessidade de melhorar a qualidade do sono na primeira semana do pós-parto, o que é possível através de uma maior permanência na enfermaria e auxílio nos cuidados com o bebê (ZINGA, 2005).

Como a DPP pode afetar o recém-nascido

As evidências de que os efeitos da DPP para a interação mãe-bebê dependem da cronicidade do quadro depressivo têm levado a que se avalie o seu impacto em momentos posteriores do desenvolvimento do bebê (SCHWENGBER, 2003).

A DPP pode ocasionar pensamentos obsessivos, envolvendo violência contra a criança, e existe possibilidade de negligência nos cuidados infantis, inclusive diminuição do período de amamentação. Incita sentimentos negativos, culpa, desinteresse pela criança e resultado insatisfatório da interação entre ambos. Pode, portanto, causar impacto negativo no desenvolvimento do recém-nascido tanto imediato como em longo prazo (MATTAR, 2007).

Entre os casos que podem ser considerados como negligência precoce, o abandono é a forma mais grave pela quebra do vínculo mãe-filho e são vários os estudos sobre os efeitos deletérios disso sobre a criança, relativos ao seu bom desenvolvimento afetivo e neurológico (CORREIA, 2007).

Além disso, pode ocorrer, negligência emocional, em relação à proteção, banho, higiene pessoal, supervisão, nutrição, cuidados de saúde, e abandono. As conseqüências tardias do abandono podem ser responsabilizadas por tendências anti-sociais em crianças que tiveram um bom vínculo inicial, mas depois o perderam (SILVA, 2007).

Crianças abandonadas podem desencadear dificuldades cognitivas e afetivas, incluindo dificuldades de relacionamento. Essas últimas manifestações podem expressar-se através da superficialidade nos vínculos afetivos, desinteresse por amizades, mentiras, furtos, enfim, uma predisposição maior para a delinquência (SILVA, 2007).

Tratamento

Acompanhamento terapêutico

Para a maioria das mulheres com quadros depressivos leves e moderados a psicoterapia é suficiente para o controle dos sintomas. A terapia farmacológica está reservada para os quadros graves, não responsivos à psicoterapia (NOMURA, 2007).

O acompanhamento terapêutico é uma atividade realizada, na qual uma pessoa participa das atividades diárias de um paciente, descobrindo as dificuldades que esse enfrenta e ajudando-o a encontrar soluções. Esse tipo de acompanhamento pede uma programação, que varia desde sessão diária de acompanhamento até uma sessão se-

manal ou mais prolongada, de acordo com a necessidade (ANDRADE, 2005).

Este acompanhamento, realizado por equipe multiprofissional composta por enfermeiros, nutricionistas, pedagogos, psicólogos, fisioterapeutas, assistentes sociais e agentes comunitários, consiste em complementar o pré-natal, por meio de monitoramento da gravidez, humanização do atendimento e fortalecimento da relação mãe-feto, considerando a saúde mental materna (FALCONE, 2005).

Após o diagnóstico, onde é observado gravidade, a gestante deve ser encaminhada para atendimento individual ou em grupo, tratando-se os conflitos emergentes. As atividades terapêuticas que podem ser abordadas para o desenvolvimento e/ou reforço do vínculo mãe/feto são relaxamento, automassagem, massagem do bebê, cantigas de ninar, dinâmicas para se trabalhar sentimentos e dúvidas que emergem na gestação relação entre mãe e conceito, função do pai e discussão de temas relacionados à gestação, parto e pós-natal imediato (FALCONE, 2005).

A disponibilidade para ouvir a gestante com uma postura de acolhimento é o requisito mais importante para a ação preventiva. Por meio da interação, o profissional pode detectar variações de humor, de pensamento e comportamento sugestivos de eventual distúrbio psiquiátrico (FALCONE, 2005).

Farmacoterapia

Nos casos de depressão mais grave, particularmente a depressão associada a distúrbios biológicos, como perda do apetite, constipação, acordar cedo pela manhã, variação diurna de humor e retardo psicomotor, a terapia com agentes antidepressivos é claramente mais eficaz do que a psicoterapia (GRAHAME-SMITH, 2004).

Dentro do arsenal terapêutico, os antidepressivos cujo mecanismo de ação envolve a inibição seletiva da recaptção de serotonina (ISRS) são os mais comumente prescritos, entre eles a fluoxetina, a paroxetina, a sertralina, a venlafaxina, a fluvoxamina e o citalopram (NOMURA, 2007).

Os ISRSs são agentes antidepressivos que agem basicamente inibindo o transporte (recaptção) de serotonina na fenda sináptica. Seu mecanismo antidepressivo se dá por estes agentes se ligarem à proteína transportadora de serotonina e fazerem com que esta perca a sua afinidade por este neurotransmissor. Isso, por sua vez, permite que a serotonina se acumule e interaja com vários subtipos de receptores na sinapse neuronal, entre os quais os receptores 5HT1A, os quais regulam o humor (PERES, 2004).

Os ISRSs são rapidamente absorvidos por via oral. Os fármacos como a fluoxetina e a sertralina, são biotransformados dando origem a metabólitos N-desmetilados, que são eliminados lentamente sendo alguns deles farmacologicamente ativos e de ação prolongada. Sua biotransformação se dá por isoenzimas do sistema citocromo P450 dos microsomos hepáticos (CYP) (DELUCIA, 2004).

Os ISRSs apresentam perfil mais tolerável de efeitos colaterais, provavelmente em razão de sua ação mais seletiva. Os efeitos adversos mais comuns são ganho de peso corpóreo, náuseas, vômitos, cefaléia, agitação, ansiedade, alterações do sono, tremores, reações dermatológicas, efeitos extrapiramidais e disfunções sexuais (DELUCIA, 2004).

O principal mecanismo das interações medicamentosas dos ISRS envolve a inibição de diferentes isoenzimas do CYP-450. Essas interações incluem potenciação de fármacos metabolizados pelas isoenzimas CYP1A2, CYP2C19, CYP3A/4 entre outros (DELUCIA, 2004).

A posologia dos ISRSs, é determinada de acordo com cada paciente, podendo variar em cada droga, sendo de 20-80mg/dia para a fluoxetina; 20-60 mg/dia para a paroxetina; 20-60 mg/dia para o citalopram; e 50- 200 mg/dia para a sertralina (FAISAL-CURY, 2005).

Quando iniciar o uso, por quanto tempo manter e os riscos durante o aleitamento devem ser discutidos entre psiquiatra, obstetra e gestante. A prática, ainda muito comum, de suspender medicações antidepressivas durante a gestação deve ser abandonada. O potencial teratogênico dos ISRS como classe de drogas é baixo e não justifica a suspensão do uso. O risco de agravamento é cinco a sete vezes maior nas mulheres que interrompem o uso abruptamente, e 75% das mulheres que suspendem o uso terão recaídas no período perinatal, com risco de suicídio (DELUCIA, 2004).

Em termos gerais, as análises até o momento não evidenciam que os ISRSs sejam potenciais teratogênicos. Contudo, excetuando-se a fluoxetina que apresenta estudos com números amostrais significativos, os demais fármacos desta classe apresentam números amostrais pequenos, o que impossibilita uma verdadeira estimativa dos riscos (PERES, 2004).

Talvez, mais preocupante do que isso, seja o fato de que qualquer substância química que haja sobre o sistema nervoso central materno (antidepressivos e demais fármacos psicoativos, por exemplo) age também sobre o sistema nervoso central fetal, sendo, até se provar o contrário, um teratogêno neurocomportamental. Isto significa que qualquer psicoativo, como os ISRSs, apresenta um poten-

cial de causar um desenvolvimento anormal do sistema nervoso e, conseqüentemente, pode levar a alterações funcionais como retardo mental, déficits de aprendizado e de linguagem, entre outras (NOMURA, 2007).

Para mulheres que estejam amamentando, a questão é mais complexa. Mesmo que a maioria dos lactentes não sejam expostos a uma dose significativa de medicação, no momento, não é possível prever que fatores expõem o lactente a risco excessivo. É possível que aqueles que são expostos a níveis significativos sofram efeitos colaterais e ganhem menos peso que os não-expostos, embora a relevância clínica desse achado seja questionável (NOMURA, 2007).

Alguns autores também relatam distúrbios neuro-comportamentais, irritabilidade, choro incontrollável, dificuldades para sugar e alterações do sono em recém-nascidos expostos a ISRS por meio do leite materno. Contudo, as evidências de prejuízos no desenvolvimento associado aos antidepressivos não é definitiva, por ser baseada em estudos preliminares. Assim, a prioridade deve ser em tratar mulheres com DPP, já que é provável que a depressão tenha maior impacto sobre o desenvolvimento da criança do que exposição a antidepressivos através do leite materno (MAGALHÃES, 2006).

Eletroconvulsoterapia

A eletroconvulsoterapia (ECT) consiste em tratamento biológico ainda não amplamente utilizado na prática psiquiátrica, devido aos inúmeros fatores que contribuem para uma resistência acerca do método (MOSER, 2005).

Vários relatos de caso sugerem que a ECT é um procedimento de baixo risco e alta eficácia para o tratamento de depressão em diferentes períodos da gestação. O efeito adverso mais importante da ECT consiste no déficit de memória, que se apresenta como confusão pós-ictal, amnésia retrógrada e/ou anterógrada (MOSER, 2005).

Embora seja empregado, em geral, como tratamento de segunda escolha, o uso da ECT não deve ficar restrito a esta condição. A escolha como tratamento primário em depressão não pode ser descartada, haja vista a superioridade da ECT sobre a abordagem farmacológica na redução dos sintomas em curto prazo, conforme demonstrada em duas revisões sistemáticas (MOSER, 2005).

A revisão da literatura é contundente em evidenciar que a ECT, quando aplicada com técnica e indicações precisas, consiste em tratamento eficaz, seguro e capaz de promover melhora na qualidade de vida dos pacientes, através da reversão mais rápida dos sintomas em curto prazo (MOSER, 2005).

A importância do farmacêutico no tratamento da DPP

A importância do farmacêutico na qualidade de vida da população tem aumentado na última década, em função de uma série de ações voltadas não mais exclusivamente ao medicamento, mas ao paciente ou ao usuário do medicamento. O farmacêutico tem desempenhado o papel de consultor no que se refere aos aspectos terapêuticos de produtos, em hospitais, ambulatórios, postos de saúde, laboratórios de análise e, principalmente farmácias e drogarias. Tais ações têm colaborado para o aumento da qualidade de vida da comunidade como um todo (OSHIRO, 2008).

O objetivo da atenção farmacêutica é melhorar a qualidade de vida de cada paciente através de resultados definidos na terapia medicamentosa. Os resultados procurados envolvem por sua vez, três funções principais: identificar problemas reais e potenciais relacionados com os medicamentos; resolver problemas reais relacionados com os medicamentos e prevenir problemas potenciais relacionados com os medicamentos (LOPES, 2008).

Quando se trata de gestantes o papel do farmacêutico pode ser decisivo na utilização ou não de um medicamento ou ainda na detecção de risco terapêutico de medicamentos prescritos. Ao farmacêutico cabe conhecer os potenciais teratogênicos dos medicamentos para que possam orientar às gestantes e aos profissionais sobre alternativas terapêuticas (CRIVELLARI, 2007).

Devido à grande carência de estudos relacionados à teratogenicidade dos fármacos utilizados no tratamento da DPP, as gestantes buscam nas farmácias, além dos medicamentos, informações mais claras sobre o real risco ou segurança do uso de medicamentos. Para isso o profissional farmacêutico deve estar preparado para informar às mães preocupadas com a segurança do filho sobre o risco de amamentar durante o uso de antidepressivos, alertando-a sobre a polêmica questão de que os benefícios do uso devem ser maiores que os riscos a que o feto estará sujeito. Essa atitude será decisiva para a adesão ao tratamento e para evitar um conseqüente abandono da terapia que pode levar a conseqüências trágicas, tais como, recaídas, abandono do bebê, infanticídio, ou até mesmo o suicídio (CRIVELLARI, 2007).

Como estratégia para minimizar os riscos ao bebê, o farmacêutico deve orientar a mãe a evitar a amamentação nos momentos de concentração máxima do fármaco, geralmente 1 a 2h após a administração oral dos medicamentos (CRIVELLARI, 2007).

Diante da complexidade do tratamento medicamentoso, o farmacêutico, sendo um profissional da área

de saúde, responsável pela dispensação ou até mesmo manipulação desses medicamentos, deve de maneira ativa acompanhar e orientar essas pacientes, ou seja, prestar um serviço de assistência farmacêutica efetiva que possa evoluir para implementação de uma atenção farmacêutica específica. Deve estar atento, para os perigos das interações medicamentosas e reações adversas, bem como para uma correta orientação na utilização dos medicamentos, contribuindo dessa forma, com o profissional médico no restabelecimento mais breve da saúde (NETO, 2004).

Para isso o profissional necessita buscar informações e ferramentas para ser capaz de agir efetivamente no curso do tratamento. Desta maneira, poderá contribuir não apenas com a paciente que chega a sua farmácia, mas contribuir com os cuidados prestados por toda a equipe multiprofissional que acompanha esta paciente (NETO, 2004).

CONCLUSÕES

Nos últimos 20 anos houve um grande desenvolvimento na pesquisa da DPP, um problema de saúde pública que vem se destacando e causando inúmeros prejuízos não só a saúde da gestante, como também do seu bebê e toda a família.

Contudo, diante da grande carência de informações sobre a DPP e o crescimento da incidência da mesma, o profissional farmacêutico deverá atuar no esclarecimento de dúvidas relatadas pelas pacientes, orientando-as sobre o risco de abandonar o tratamento, acompanhá-la minimizando as reações adversas, interações medicamentosas e com isso garantir a adesão, segurança e eficácia da terapêutica, proporcionando à mãe e a criança, saúde e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTL, Melissa dos Santos; BENETTI, Sílvia Pereira da Cruz. Maternidade e depressão: impacto na trajetória de desenvolvimento. **Psicologia em Estudo**. Maringá, v.13 n.2, abr./jun. 2008. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em: 13 de setembro de 2008.

ANDRADE, Rubia Laine de Paula; PEDRÃO, Luiz Jorge. Algumas considerações sobre a utilização de modalidades terapêuticas não tradicionais pelo enfermeiro na assistência de enfermagem psiquiátrica. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. Ribeirão Preto, v. 13, n. 5, set./out. 2005. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em: 01 de outubro de 2008.

CAMACHO, Renata Sciorilli et al. Transtornos psiquiátricos na gestação e no puerpério: classificação, diagnóstico e tratamento. **Revista de Psiquiatria Clínica**. São Paulo, v. 33, n. 2, 2006. Disponível em: <http://www.hcnet.usp.br>. Acesso em: 12 de Setembro de 2008.

CORREIA, Luciana Leonetti; LINHARES, Maria Beatriz Martins. Ansiedade materna no período pré e pós-natal: uma revisão de literatura. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. Ribeirão Preto, v. 15, n. 4, jul./ago. 2007. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em: 06 de maio de 2008.

CRIVELLARI, Eliane Oliveira. Uso de medicamentos na gestação e lactação e Atuação farmacêutica. **Revista Racine**. São Paulo, v. 100, p. 62 – 8, set/out. 2007.

CRUZ, Eliane Bezerra da Silva; SIMÕES, Gláucia Lucena; FAISAL-CURY, Alexandre. Rastreamento da depressão pós-parto em mulheres atendidas pelo Programa de Saúde da Família. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. São Paulo, v.27, n.4, p. 181-8, abr. 2005.

DELUCIA, Roberto; OLIVEIRA-FILHO, Ricardo Martins de. Antidepressivos: Farmacologia do Lítio. In: GORENSTEIN, Clarice, SCAVONE, Cristoforo. **Farmacologia Integrada**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. Cap. 26, p. 226-31.

EVANS M, Gregório; VICUNÃ, M, Mcjohn; MARIN, Rodrigo. Depressão pós-parto realidade no sistema público de atenção de saúde. **Revista chilena de obstetrícia e ginecologia**. Santiago, v. 68, n. 6, 2003. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em: 6 de maio de 2008.

FAISAL-CURY, Alexandre; MENEZES, Paulo Rossi. Depressão pós-parto: O papel do obstetra. **Femina**. São Paulo, v. 33, n. 2, jan. 2005. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em: 6 de maio de 2008.

FALCONE, Vanda Mafra, et al. Atuação multiprofissional e a saúde mental de gestantes. **Revista de Saúde Pública**. São Paulo, v. 39, n.4, p. 612-8, ago. 2005.

GRAHAME-SMITH, D. G; ARONSON, J. K. A farmacoterapia dos distúrbios psiquiátricos. In: ---. **Tratado de farmacologia clínica**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 31, p. 348-55.

LOPES, Luciane Cruz; CALERO, Maria J. Martin. Experiências em Atenção farmacêutica. In: STORPIRTIS, Sílvia et al. **Farmácia Clínica e Atenção farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. Cap 40, p. 402-10.

MAGALHÃES, Pedro Vieira da Silva Magalhães, et al. Questões críticas para o tratamento farmacológico da depressão pós-parto. **Revista de Psiquiatria Clínica**. São Paulo, v. 33, n. 5, 2006. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em: 02 de junho de 2008.

MATTAR, Rosiane et al. A violência doméstica como indicador de risco no rastreamento da depressão pós-parto. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. Rio de Janeiro, v.29, n.9, set/2007.

- MORAES, Inácia Gomes da Silva. Prevalência da depressão pós-parto e fatores associados. **Revista de Saúde Pública**. São Paulo, v. 40, n. 1, p. 65-70, fev. 2006.
- MORENO, Doris Hupfeld; SOARES, Márcia Britto de Macedo. **Diagnósticos e Tratamento: Elementos de apoio: depressão**. São Paulo: Lemos, 2003. Pág. 27.
- MOSER, Carolina Meira; LOBATO, Maria Inês; BALMONTE-DE-ABREU, Paulo. Evidências da eficácia da eletroconvulsoterapia na prática psiquiátrica. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**. Porto Alegre, v. 27, n.3, set./dez. 2005. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em: 01 de outubro de 2008.
- NETO, Severiano T. Freitas. Assistência Farmacêutica e o Tratamento Farmacológico da Depressão. **Revista Racine**. São Paulo, v. 1, n. 81, p. 60-66, jul/ago. 2004.
- NOMURA, Marcelo Luís; SILVA, João Luís Carvalho Pinto. Riscos e benefícios do uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina para a depressão durante a gravidez. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. Rio de Janeiro, v.29, n.7, jul. 2007. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em: 02 de junho de 2008.
- OSHIRO, Maria de Lourdes; CASTRO, Lia Lusitana Cardozo. Atenção Farmacêutica: Revisão Bibliográfica da Produção Brasileira no Período de 1999 a 2005. In: STORPIRTIS, Sílvia et al. **Farmácia Clínica e Atenção farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. Cap 41, p. 411-29.
- PERES, Rossana Mizunski et al. Depressão na gestação e uso de inibidores da recaptação da serotonina. **Revista Brasileira de Medicina**. São Paulo, v. 61, n. 1/2, p. 59-64, jan/fev. 2004.
- ROJAS C, Graciela, et al. Qualidade de vida de mulheres deprimidas no pós-parto. **Revista Médica de Chile**. Santiago, v. 134, n. 6, p. 713-720, jun. de 2006. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em: 6 de maio de 2008.
- SCHWENGBER, Daniela Delias de Sousa; PICCININI, Cesar Augusto. O Impacto da depressão pós-parto para a interação mãe-bebê. **Estudos de Psicologia**. Natal, v. 8, n. 3, set/dez. de 2003. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em: 06 de maio de 2008.
- SILVA, Mônica Nardy Marzagão. Crianças e Adolescentes: As vítimas de maus-tratos e negligência precoce. **Associação Brasileira de Psicopedagogia**. 2007. Disponível em: <http://www.abpp.com.br/artigos>. Acesso em: 09 de setembro de 2008.
- TAPIA S, Alexis. Ácidos graxos ômega-3 para a prevenção e tratamento da depressão durante a gravidez e pós-parto. **Revista chilena de obstetrícia e ginecologia**. Santiago, v. 69, n. 5, p. 399 – 403, 2004. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em: 6 de maio de 2008.
- ZACONETA, Alberto Moreno; MOTTA, Lucilia Domingues Casulari da; FRANÇA, Paulo Sérgio. Depressão pós-parto: Prevalência de monitoramento teste puerperas positiva, no hospital universitário de Brasília, Brasil. **Revista chilena de obstetrícia e ginecologia**. Santiago, v. 69, n. 3, 2004. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em: 6 de maio de 2008.
- ZINGA, Dawn; PHILLIPS, Shauna Dac; BORN, Leslie. Depressão pós-parto: sabemos os riscos, mas podemos preveni-la?. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. São Paulo, v. 27, s. II, p. S56-64, out. 2005.