

ÍNDICE

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES PORTADORES DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SUBMETIDOS À TERAPIA MEDICAMENTOSA ANTI-HIPERTENSIVA - Artigo Original..... 2

TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO DE UMA CRIANÇA PORTADORA DE MIELOMENINGOCELE – ESTUDO DE CASO - Artigo Original..... 15

FISIOLOGIA DA DOR - Comunicação Curta..... 23

SEPSE – A IMPORTÂNCIA DO LABORATÓRIO CLÍNICO NO DIAGNÓSTICO - Comunicação Curta.....34

ENVOLVIMENTO DA VITAMINA B₁₂, DA HOMOCISTEÍNA E DO FOLATO NO DESENVOLVIMENTO DA DEMÊNCIA - Artigo de Revisão..... 51

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES PORTADORES DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SUBMETIDOS À TERAPIA MEDICAMENTOSA ANTI-HIPERTENSIVA

EVALUATION OF QUALITY OF LIFE OF HYPERTENSIVE PATIENTS SUBMITTED TO ANTI-HYPERTENSIVE THERAPY

Michelle da Silva Jaccoud¹; Sônia Valéria Pinheiro Malheiros²; Boni Yavo³

¹ Acadêmica da Faculdade de Farmácia, UNINOVE.

² Professora Doutora - Disciplina de Bioquímica e Biofísica – Departamento de Biologia e Fisiologia – Faculdade de Medicina de Jundiaí, C.P. 1295, Jundiaí, SP, 13202-550, Brasil.

³ Professor Doutor - Coordenador do Curso de Farmácia do Centro Universitário Padre Anchieta, Jundiaí, SP.

Autor Responsável:

Boni Yavo - email: byavo@anchieta.br

PALAVRAS-CHAVE: qualidade de vida, hipertensão arterial, anti-hipertensivos.

KEY WORDS: quality of life, hypertension, anti-hypertensive drugs.

RESUMO

A qualidade de vida dos pacientes em terapia anti-hipertensiva é uma questão importante a ser considerada, pois a hipertensão arterial é um fator de risco para o surgimento de outras patologias, como doença cérebro-vascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica e doença vascular de extremidades. Entre os fatores de risco de estilo de vida e metabólicos para o desenvolvimento da hipertensão arterial, destacam-se: idade, obesidade, consumo de álcool, diabetes, história familiar para a hipertensão arterial, nível de escolaridade, tabagismo, atividade física, renda familiar e dislipidemias, os quais também estão associados ao aumento de risco para a ocorrência de doenças cardiovasculares. Neste artigo foi avaliada a qualidade de vida de pacientes hipertensos e a interação entre a hipertensão arterial e desenvolvimento físico e psíquico do portador de hipertensão arterial submetido à terapia medicamentosa de anti-hipertensivos. Os resultados obtidos permitem destacar inúmeros fatores que devem ser levados em conta pelos profissionais de saúde no momento de avaliar o paciente hipertenso e seu tratamento.

ABSTRACT

The quality of life of patients submitted to anti-hypertensive therapy is an important issue to be considered as the hypertension is a risk factor for the emergence of other diseases such as brain vascular disease, coronary artery disease, heart failure, chronic renal failure, vascular disease and vascular extremities disease. Among lifestyle and metabolic risk factors for the development of hypertension are: age, obesity, alcohol consumption, diabetes, family history for hypertension, education level, smoking, physical activity, family income and disturbance of lipids, which are also associated with increased risk for the occurrence of cardiovascular disease. In this study we assessed the quality of life of hypertensive patients and the interaction between hypertension and physical and mental development of the bearer of hypertension subjected to therapy of anti-hypertensive drugs. The results obtained allow to discriminate a variety of factors that must be considered to evaluate the hypertensive patient and his treatment.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é um importante fator de risco para doenças decorrentes de aterosclerose e trombose, que se exteriorizam, predominantemente por acometimento cardíaco, cerebral, renal e vascular periférico. É responsável por 25 e 40% da etiologia multifatorial da cardiopatia isquêmica e dos acidentes vasculares cerebrais, respectivamente. Cerca de 80% dos portadores de doença arterial coronariana apresentam fatores de risco convencionais ou clássicos, representados por hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, idade avançada, sexo masculino e antecedentes familiares, sendo acrescidos de sedentarismo, estresse emocional e obesidade (Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. São Paulo, 2006).

Além de investigar e determinar como a população está envelhecendo, também é importante estudar a qualidade do envelhecimento e se as intervenções são capazes de causar impacto para um processo de envelhecimento mais saudável.

No Brasil, em 2003, 27,4% dos óbitos foram decorrentes de doenças cardiovasculares, atingindo 37% quando são excluídos os óbitos por causas mal definidas e a violência. A principal causa de morte em todas as regiões do Brasil é o acidente vascular cerebral, acometendo as mulheres em maior proporção (Lotufo, 2005).

A elevação da pressão arterial representa um fator de risco independente linear e contínuo para doença cardiovascular porque resulta em complicações, como doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica e doença vascular de extremidades (Lewington et al, 2002). Esta multiplicidade de conseqüências coloca a hipertensão arterial na origem das doenças cardiovasculares e, portanto, caracteriza-se como uma das causas de maior redução da qualidade e expectativa de vida dos indivíduos (Franco et al, 2005). Segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2006), observa-se tendência lenta e constante de redução das taxas de mortalidade cardiovascular. A doença cérebro-vascular, cujo fator principal é a hipertensão, teve redução anual das taxas ajustadas por idade para 1,5% para homens e 1,6% para mulheres. O conjunto das doenças do coração, hipertensão, doença coronária e insuficiência cardíaca também tiveram taxas anuais decrescentes para 1,2% para homens e 1,3% para mulheres. No entanto, apesar do declínio, a mortalidade no Brasil ainda é elevada em comparação a outros países, tanto para a doença cérebro-vascular como para doença do coração.

Em adultos, o critério da hipertensão arterial é pressão sistólica >140 mmHg e ou pressão diastólica >90 mmHg e/ou uso de corrente de anti-hipertensivo. Na tabela 1 encontra-se a classificação da pressão arterial para maiores de 18 anos.

Tabela 1 – Classificação da Pressão Arterial de acordo com a medida casual no consultório (>18 anos)

| Classificação | Pressão sistólica (mmHg) | Pressão diastólica (mmHg) |
|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Ótima | < 120 | < 80 |
| Normal | < 130 | < 85 |
| Limítrofe | 130 - 139 | 85 - 89 |
| Hipertensão estágio 1 | 140 – 159 | 90 - 99 |
| Hipertensão estágio 2 | 160 - 179 | 100 - 109 |
| Hipertensão estágio 3 | ≥ 180 | ≥ 110 |
| Hipertensão sistólica isolada | ≥ 140 | < 90 |

Fonte: V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial

Este trabalho visa avaliar a qualidade de vida dos pacientes portadores de hipertensão arterial submetidos à terapia medicamentosa anti-hipertensiva e a interação entre a

hipertensão arterial e desenvolvimento físico e psíquico do portador de hipertensão arterial submetido à terapia medicamentosa anti-hipertensiva.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa descritiva, transversal e quantitativa quanto ao seu delineamento. Foram entrevistados 50 portadores de hipertensão arterial submetidos à terapia medicamentosa anti-hipertensiva, sendo 25 homens e 25 mulheres, que se encaixaram nos critérios de inclusão. Os critérios de inclusão adotados foram: fazer uso de medicamento anti-hipertensivo, concordar em participar do estudo após o convite e ter lido, consentido e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido. O critério de exclusão foi: presença de elementos indicativos ou de doenças associadas ou lesões em órgãos-alvo. O instrumento para a coleta de dados foi um questionário específico para a avaliação da qualidade de vida proposto por Bulpitt e Fletcher (1990), os quais sugerem que as dimensões escolhidas em estudos de qualidade de vida em hipertensos devem refletir o potencial dos eventos adversos do tratamento, assim como déficit na performance no trabalho, problemas com a função sexual e efeitos deletérios no humor. Este questionário é composto por 46 questões que abordam as seguintes facetas:

- 1) Quadro clínico;
- 2) Efeitos colaterais do tratamento;
- 3) Aspectos sociais;
- 4) Aspectos profissionais;
- 5) Aspectos afetivos e sexuais relacionados à doença ou ao seu tratamento.

Além disso, foram acrescentados aspectos sócio-demográficos, antropométricos, tabagismo, consumo de álcool, prática de exercícios físicos e terapia medicamentosa.

Questões 1 a 3, 9 e 10 destinam-se a estabelecer o perfil sócio-demográfico do portador de hipertensão arterial sob terapia medicamentosa anti-hipertensiva quanto a gênero, idade, grau de escolaridade e número de filhos;

Questões 4 a 6 e 8 destinam-se a se determinar os valores pressóricos do paciente por ocasião da entrevista, bem como descrever o tempo da doença e o tempo da terapia medicamentosa anti-hipertensiva;

Questão 7 destina-se a definir o perfil do portador de hipertensão arterial sob terapia medicamentosa anti-hipertensiva quanto ao Índice de Massa Corporal;

Questões 11 e 12 destinam-se a determinar se o paciente é tabagista e faz consumo de bebidas alcoólicas;

Questão 13 define se o paciente sofreu internações no último ano;

Questão 14 refere-se à definição da prática regular de exercícios físicos;

Questões 15 a 28 abordam aspectos relacionados ao bem-estar físico;

Questões 33 a 35, 56 e 57 abordam aspectos relacionados ao bem-estar psicológico;

Questões 29 a 32, 36 a 44, 53 a 55 e 58 a 60 abordam aspectos relacionados aos efeitos colaterais do tratamento;

Questões 45 a 49 abordam aspectos relacionados aos aspectos afetivos e sexuais;

Questões 50 a 52 abordam aspectos relacionados ao aspecto profissional.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A faixa de idade dos hipertensos avaliados no total (homens e mulheres) foi de 32 a 64 anos, sendo esta faixa para as mulheres de 40 a 63 anos de idade, e nos homens, de 32 a 64 anos de idade. Estudos epidemiológicos têm demonstrado o aumento da prevalência da hipertensão com a idade (Passos et al, 2006). De fato, idade é um fator de risco dominante para doenças cardiovasculares. O processo de envelhecimento está associado a alterações em propriedades estruturais e funcionais das grandes artérias, incluindo diâmetro, espessura e flexibilidade da parede e função das células endoteliais. Além disso, evidências indicam que as alterações associadas à idade são aceleradas na presença de doenças cardiovasculares e que estas alterações por si só são fatores de risco para o aparecimento ou progressão destas doenças (Najjar et al, 2005, O'Rourke et al, 2005).

Aumentos de noradrenalina plasmática com a idade ocorrem em paralelo com aumentos dos níveis de pressão arterial e de resistência vascular sistêmica. Mesmo após ajuste pela idade, uma grande correlação residual existe entre noradrenalina plasmática e resistência

vascular sistêmica em pacientes hipertensos. Outras modificações podem também contribuir para aumento da atividade do Sistema Nervoso Simpático com a idade, tal como a função comprometida dos receptores cardiopulmonares e receptores aórticos. O aumento crônico da resistência vascular tende a diminuir a performance cardíaca, exacerbando a depressão da função cardíaca associada à diminuição dos receptores β -adrenérgicos (Consolim-Colombo et al, 2004).

A média de idade na qual foi recebido o diagnóstico de hipertensão até o período da pesquisa foi de mais ou menos cinco anos passados para ambos os sexos, e o período de início do tratamento medicamentoso com anti-hipertensivos após a descoberta da hipertensão foi de mais ou menos um ano para as mulheres e de dois anos para os homens, demonstrando melhor adesão ao tratamento por parte das mulheres.

Nas mulheres avaliadas, a média da pressão arterial foi de 14/10, e nos homens, de 15/10. A prevalência global de hipertensão entre homens e mulheres insinua que o sexo não é um fator de risco para hipertensão. Estimativas globais sugerem taxas de hipertensão mais elevadas para homens até 50 anos e para mulheres a partir da sexta década, mas as mulheres têm mais insuficiência cardíaca e morrem mais em decorrência de doenças cardiovasculares que homens nos Estados Unidos (Khalil, 2005). De fato, alterações nos níveis de colesterol, índice de massa corporal e prevalência de diabetes esclarecem apenas 50% da morbimortalidade relacionada à idade entre as mulheres. Embora os hormônios sexuais possam estar relacionados (Khalil, 2005), aparentemente, a atividade do sistema nervoso simpático é maior nas mulheres em comparação aos homens, contribuindo deste modo para o aumento na pressão arterial (Narkiewicz et al, 2005). Por outro lado, hipertensão é mais freqüente em mulheres afrodescendentes quando comparada às mulheres brancas. Já em crianças e adolescentes, embora os estudos ainda sejam restritos, há indícios de que as diferenças étnicas interferem na prevalência de hipertensão (Murphy et al, 1992).

Em relação ao IMC (Índice de Massa Corpórea), 60% dos hipertensos estavam com sobrepeso, com IMC médio de 28, e 30% estavam com Obesidade de Grau I, com IMC médio de 34, o que permite estabelecer uma relação direta entre estes dois parâmetros (obesidade e hipertensão). Define-se obesidade como o excesso de gordura corporal em relação à massa magra. Geralmente, coincide com o excesso de peso e se relaciona à obesidade. Excesso de peso refere-se a um excedente de peso para a altura, enquanto obesidade é um excesso de massa gordurosa relacionada à massa magra.

A obesidade é a doença metabólica mais antiga de que se tem notícia. Os dois tipos de obesidade visceral (abdominal ou andróide) e subcutânea (glútea ou ginecóide) estão representados em pinturas e esculturas da Idade da Pedra em várias regiões da Europa. Evidências da obesidade também foram vistas em múmias egípcias, esculturas gregas e romanas e vasos maias, astecas e incas na América pré-colombiana. Os textos hipocráticos já associavam morte súbita a excesso de peso. Nesta época, tanto o estilo de vida como o fator familiar estariam relacionados ao aparecimento e evolução das enfermidades. Os médicos admitiam que a obesidade era uma doença grave, de difícil tratamento e que reduzia a fertilidade e a expectativa de vida em ambos os sexos. A relação entre obesidade e doenças cardiovasculares ficou estabelecida em 1983, quando foram publicados os resultados da avaliação em 5209 homens e mulheres que participaram do estudo Framingham (Sullivan et al, 2004).

De fato, a obesidade é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares, e isso também se aplica às crianças, e associa-se à redução da expectativa de vida. Várias adaptações e alterações ocorrem na estrutura cardíaca e funcional em indivíduos que acumulam o tecido adiposo em excesso, predispondo à complicações cardíacas, como doença coronariana, insuficiência cardíaca e morte súbita (Guedes et al, 2006, Sarni et al, 2006).

Os fatores que associam a obesidade ao aumento da pressão arterial incluem: 1) efeito direto da obesidade na hemodinâmica: aumento no volume sanguíneo, frequência e débito cardíacos e 2) mecanismo associado à resistência vascular: disfunção endotelial, resistência à insulina, sistema nervoso simpático, substâncias liberadas pelos adipócitos e apnéia obstrutiva do sono. Independentemente dos mecanismos envolvidos, a perda de peso em indivíduos obesos resulta em redução dos níveis pressóricos (Poirier et al, 2006, Martinez e Latorre, 2006). De acordo com a pesquisa, pode-se afirmar que a obesidade é um fator que influencia no desenvolvimento de hipertensão.

Somente 12% dos entrevistados eram fumantes e relataram a possibilidade de acabar com o vício. Sabe-se que o consumo de um cigarro causa um aumento de 14% na frequência cardíaca e de 6% na pressão arterial. Essa reação se deve, provavelmente, ao aumento das concentrações de adrenalina e noradrenalina plasmáticas durante o período em que se fuma. Cronicamente, a nicotina diminui a sensibilidade dos barorreceptores e aumenta a produção de tromboxano A₂, que é um potente vasoconstritor. Nos hipertensos fumantes, demonstraram-se níveis elevados de tromboxano B. Nos tabagistas ocorre uma redução na síntese de óxido nítrico e endotelina-1, que independe da quantidade de cigarros fumados

diariamente. Demonstrou-se, também, que o tabagismo aumenta a produção de angiotensina II (Morillo et al, 2006), o que contribui para a elevação da pressão arterial

Em relação ao hábito de ingerir bebidas alcoólicas, somente 16% dos entrevistados possuíam este costume. Muitos estudos têm detectado associação positiva entre consumo crônico de álcool e elevação dos níveis tensionais, particularmente de pressão sistólica, e prevalência de hipertensão. Mulheres brancas e homens negros que consumiam a partir de 210g de álcool por semana apresentaram maior incidência de hipertensão do que abstêmios (Fuchs et al, 2001).

A relação entre consumo de bebidas alcoólicas e doenças cardiovasculares é complexa e ainda não foi bem esclarecida. Em estudo de base populacional, dirigido à avaliação do efeito do consumo sobre o risco de hipertensão, não se encontrou associação com o tipo de bebida preferida (cerveja, vinho ou destilado), mas os indivíduos que bebiam fora das refeições apresentaram maior risco de hipertensão, independente da quantidade consumida (Stranges et al, 2004). Por outro lado, a restrição de álcool pode diminuir a pressão arterial (Pickering, 2003). É importante destacar que o uso de álcool e drogas ilícitas vem crescendo entre os jovens, principalmente quando relacionado à renda familiar mais elevada (Silva et al, 2006).

O sedentarismo aumenta a incidência de hipertensão arterial. Indivíduos sedentários apresentam risco aproximado 30% maior de desenvolver hipertensão que os ativos (Paffenbarger et al, 1991, Fagard, 2005). O exercício aeróbio apresenta efeito hipotensor maior em indivíduos hipertensos que normotensos (Whelton et al, 2002). O exercício resistido possui efeito hipotensor semelhante, mas menos consistente (Cornelissen e Fagard, 2005).

Em relação à prática de exercícios físicos, 36% afirmaram a prática de atividades físicas pelo menos três vezes por semana, sendo a grande maioria, 62%, formada por adeptos do sedentarismo. Os efeitos benéficos do exercício físico sobre o controle da pressão arterial têm sido abordados sob dois aspectos: preventivos e terapêuticos. Os aspectos preventivos envolvem a promoção da saúde e prevenção do estado hipertensivo em sujeitos com maior risco de desenvolver a doença. Os aspectos terapêuticos envolvem, além da redução dos níveis pressóricos e alteração do perfil lipídico (Teixeira et al, 2006), diminuição da mortalidade, mesmo quando não ocorre redução dos níveis pressóricos. Os programas de condicionamento físico para hipertensos preconizam que os exercícios devem ser realizados, no mínimo três vezes por semana, durante pelo menos 30 minutos por sessão. Exercícios de baixa a moderada intensidade (40 – 70% VO₂ máx) acarretam melhores resultados na redução

da pressão arterial do que exercícios de maior intensidade ($> 75\%$ de VO_2 máx), (Zago e Zanesco, 2006).

Na presente pesquisa, não houve alterações significativas relacionadas ao bem-estar físico (como funcionamento intestinal, capacidade de concentração e tipo de velocidade ao caminhar) com a utilização da terapia anti-hipertensiva. No entanto, houve relatos de dores de cabeça, em média de uma a seis vezes por semana, e aumento do número de vezes que se levantavam para urinar durante a noite, em média duas vezes, resultantes do tratamento anti-hipertensivo.

A saúde é conceituada como um processo social que se origina da integração entre indivíduo e meio. Através deste enfoque, tanto os métodos quantitativos como qualitativos são usados e integrados em uma visão global, possibilitando uma compreensão mais completa e integrada do indivíduo inserido em seu meio social e ecológico. Este meio parece contribuir mais para o desenvolvimento da hipertensão em comunidades com maiores estressores sócio-econômicos. Características sociais e domiciliares, como o número de filhos, a degradação sócio-econômica e a situação laboral, combinam-se com características constitucionais como a idade, resultando em incremento na pressão arterial (Gandarillas et al, 2005).

A média de filhos por paciente encontrada na pesquisa foi de três filhos. O grau de escolaridade encontrado foi variado, não sendo um determinante para diferença de valores da pressão arterial. Estudos experimentais demonstram elevação transitória da pressão arterial em situações do estresse, como o estresse mental, ou elevações mais prolongadas, como nas técnicas de privação de sono. Em relação aos entrevistados, 76% relataram sonolência durante o dia, sendo a média do tempo de sono de sete horas. Estudos mais recentes evidenciam o efeito do estresse psicoemocional na reatividade vascular e na pressão arterial (Lipp, 2005). Em relação ao aspecto profissional, 76% exercem atividade remunerada, sendo o restante constituído por aposentados, fator este que não impede de exercer outras tarefas diárias, como tarefas domésticas.

A qualidade de vida do paciente apresenta melhora quando a pressão arterial encontra-se controlada e quando a medicação é bem tolerada. As medicações prescritas pelos médicos foram em sua maioria: Captopril 25mg, Captopril 50mg, Enalapril 20mg, Lisinopril 20mg, Losartana 50mg e 2,5 mg de Amilorida + 25mg de Hidroclorotiazida. Todas as drogas possuem efeitos adverso; entretanto, quando a terapia envolve múltiplas drogas em doses baixas, tem resultado em menor interferência na qualidade de vida (Handler, 2005). Um fator determinante da pesquisa foi em relação ao bem-estar psicológico: 86% dos entrevistados não

possuem atividade de lazer ou divertimento, o que interfere diretamente na qualidade de vida destas pessoas, que passam a maior parte do seu dia sem uma atividade que lhes proporcione uma distração, o que pode resultar em uma maior probabilidade do surgimento de estresse, predispondo assim ao agravo da hipertensão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora não haja um consenso a respeito do conceito de qualidade de vida, três aspectos fundamentais são contemplados nesta análise: (1) subjetividade; (2) multidimensionalidade; (3) presença de dimensões positivas (ex. mobilidade) e negativas (ex. dor) (Fleck et al, 1999). Existem vários instrumentos ou questionários disponíveis que permitem razoável avaliação da QV de pacientes nas mais diversas doenças. Os instrumentos específicos constituem uma maneira alternativa de avaliar determinados aspectos da QV de forma individual e específica, podendo detectar mudanças dos aspectos estudados (Cavalcante et al. 2007). O reconhecimento da multiplicidade de fatores associados ao desenvolvimento da hipertensão, as comorbidades e complicações a ela associadas torna a análise da qualidade de vida dos indivíduos hipertensos um fator determinante para garantir eficiência na prevenção, tratamento e complicações associadas a esta condição clínica. Com a análise da qualidade de vida efetuada, podem-se identificar claramente as dimensões positivas e negativas associadas aos indivíduos hipertensos e como o tratamento medicamentoso pode influenciar estes aspectos. Na dimensão positiva associada ao universo do indivíduo hipertenso bem orientado e sob cuidados, pode-se destacar: a estabilização da pressão arterial, a prática de atividades físicas, utilização de dieta saudável, bem-estar psicológico pleno, como os afetivos, sexuais e atividades de entretenimento. Na dimensão negativa, pode-se considerar: ingestão de bebidas alcoólicas, tabagismo, dieta desequilibrada, estresse emocional, uso inadequado dos medicamentos anti-hipertensivos associados ao desconhecimento da utilização do medicamento ou ao descaso no tratamento. Os profissionais da saúde devem considerar todos estes fatores no tratamento da hipertensão, já que inúmeros deles podem e devem ser trabalhados para a melhoria da qualidade de vida desta população. Aliando uma atuação mais cuidadosa e abrangente do profissional da saúde à conscientização do indivíduo hipertenso permite-se um olhar crítico em relação ao estilo de vida que vem sendo adotado nos dias de hoje e que contribui fortemente para a instalação da hipertensão arterial.

REFERÊNCIAS

- Bulpitt CJ, Fletcher AE. The measurement of quality of life in hypertensive patients: a practical approach. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 30: 353–364, 1990.
- Cavalcante MA, Bombig MTN, Luna Filho B, Carvalho ACC, de Paola AAV, Povoá R. Qualidade de vida de pacientes hipertensos em tratamento ambulatorial. *Arq. Bras. Cardiol.* 89(4): 245-250, 2007.
- Consolim-Colombo FM, Krieger, EM. Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial. *Rev. Bras.Hipert.* 11(8): 275-278, 2004.
- Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Hypertension* 23: 251-259, 2005.
- Fagard RH. Physical activity, physical fitness and the incidence of hypertension. *J. Hypertension* 23: 265-267, 2005.
- Fleck MPA, Leal OF, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Viera G, Santos L, Pinzon V. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). *Rev. Bras. Psiquiatr.* 21(1), 1999.
- Franco OH, Peters A, Bonneaux L, Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis. *Hypertension* 46: 280-286, 2005.
- Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, Nieto FJ, Heiss G. Alcohol consumption and the incidence of hypertension. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension* 37: 1242-1250, 2001.
- Gandarillas MA, Câmara SG, Scarparo H. Estressores sociais da hipertensão em comunidades carentes. *Psicologia: Reflexão e Crítica* 18: 62-71, 2005.
- Guedes DP, Guedes JERP, Barbosa DS, Oliveira JA, Stanganelli CR. Fatores de risco cardiovasculares em adolescentes: indicadores biológicos e comportamentais. *Arq. Bras. Cardiol.* 86: 439-450, 2006.
- Handler J. Quality of life and antihypertensive drug therapy. *Clin. Hypertension.* 7(5): 274-285, 2005.
- Khalil RA. Sex hormones as potential modulators of vascular function in hypertension. *Hypertension.* 46: 249-254, 2005.
- Lewington S, Clarke R, Oizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360: 1903-1913, 2002.

- Lipp MEN. Blood pressure reactivity to social stress in an experimental situation. *Revista de Ciências Médicas* 14: 317-326, 2005.
- Lotufo PA. Stroke in Brazil: a neglected disease. *São Paulo Med. J.* 123: 3-4, 2005.
- Martinez MC, Latorre MRDO. Fatores de risco para hipertensão arterial e diabete melitus em trabalhadores de empresa metalúrgica e siderúrgica. *Arq. Bras. Cardiol.* 87: 471-479, 2006.
- Morillo MG, Amato MCM, Cendon SP. Registro de 24 horas da pressão arterial em tabagistas e não tabagistas. *Arq. Bras. Cardiol.* 87: 504-511, 2006.
- Murphy JF, Alpert BS, Walker SS. Ethnicity, pressor reactivity, and children's blood pressure: five years observations. *Hypertension* 20: 327-332, 1992.
- Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension* 46: 454-462, 2005.
- Narkiewicz K, Phillips BG, Kato M, Hering D, Bieniaszewski L, Somers VK. Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity. *Hypertension* 45: 522-525, 2005.
- O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension* 45(2): 652-658, 2005.
- Paffenbarger RS Jr., Jung DL, Leung RW, Hyde RT. Physical activity and hypertension: an epidemiological view. *Ann. Med.* 23: 319-327, 1991.
- Passos VMA, Assis TD, Barreto SM. Hipertensão arterial no Brasil: a estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 15: 35-45, 2006.
- Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N. Engl. J. Med.* 354(22): 2368-74. 2006;
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arteriosclerosis Tromb. Vasc. Biology* 26: 968-976, 2006.
- Silva LVER, Malbegrigier A, Stempliuk VA, Andrade AG. Fatores associados ao consumo de álcool e drogas entre estudantes universitários. *Revista Saúde Pública* 40(2): 280-288, 2006.
- Sullivan M, Karlsson J, Ware JE Jr. The Swedish SF-36 Health Survey - I Evaluation of data quality, scaling assumptions, reliability and construct validity across general population in Sweden. *Soc. Sci. Med.* 41(10): 1349-58, 2004.
- Stranges S, Wu T, Dom JM, Freudenheim JL, Muti P, Farinaro E, Russel M, Nochajski TH, Trevisan M. Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension: a population-based study. *Hypertension* 44: 813-819, 2004.

- Teixeira M, Kasinski N, Izar COM, Barbosa LA, Novazzi JP, Pinto LA, Leite TF, Fonseca FAH. Efeitos do exercício agudo na lipemia pós-prandial em homens sedentários. Arq. Bras. Cardiol. 87: 3-11, 2006.
- V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2006.
- Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomizes, controlle trials. Ann. Intern. Med. 136: 493-503, 2004.
- Zago AS, Zanesco A. Óxido Nítrico, doenças cardiovasculares e exercício físico. Arq. Bras. Cardiol. 87(6): 264-270, 2006.

**TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO DE UMA CRIANÇA PORTADORA DE
MIELOMENINGOCELE – ESTUDO DE CASO**

PHYSIOTHERAPY FOR CHILD WITH MYELOMENINGOCELE – CASE REPORT

Andrea Peterson Zomignani¹, Felipe Augusto dos Santos Mendes², Helder José Lessa Zambelli³, Nadia Alexandra Cavalheri⁴, Sandra Regina Morini⁵, Vanessa Netto Lopes Campos⁶

1- Fisioterapeuta. Especialista em Fisioterapia Neurológica pela Universidade de São Paulo. Supervisora de estágio na área de fisioterapia neurológica da UNIP e do Unianchieta. Docente do curso de Fisioterapia do Unianchieta.

2- Fisioterapeuta. Especialista em Fisioterapia Neurológica pela Universidade de São Paulo. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de São Paulo. Docente do Unianchieta.

3- Médico neurocirurgião pediátrico. Mestre e Doutor em Ciências Médicas/Área de Neurologia pela Universidade Estadual de Campinas.

4,6- Alunas de graduação em Fisioterapia da Universidade Paulista.

5- Fisioterapeuta. Especialista em Fisioterapia Aplicada à Neurologia Infantil pela Universidade Estadual de Campinas. Mestre na área da saúde da criança e do adolescente pela Universidade Estadual de Campinas.

Autor responsável:

Andrea Peterson Zomignani, Rua Líbia, 388, Jd. Bonfiglioli, Jundiaí, SP, CEP 13.207-370, telefone 11 4607-7050, email andreapezo@yahoo.com.br.

Palavras-chave: espinha bífida cística, reabilitação, pediatria.

Key-words: meningomyelocele, rehabilitation, pediatrics.

RESUMO

Durante a formação do sistema nervoso do embrião, podem ocorrer distúrbios que levam a defeitos no fechamento do tubo neural. A malformação é responsável por déficits

neurológicos variados. Assim, torna-se claro o papel da fisioterapia para a criança portadora de tal disfunção. O objetivo do trabalho foi avaliar os resultados referentes à força muscular e à aquisição de posturas funcionais, depois de tratamento fisioterapêutico baseado na hidroterapia e no Tratamento Neuroevolutivo- Conceito Bobath (TNE), em criança com mielomeningocele. Os dados iniciais e finais da avaliação sobre força muscular e aquisição de posturas funcionais foram comparados. Houve melhora da força muscular e nas atividades funcionais. Concluímos que a associação dos métodos acima citados mostrou-se eficaz como abordagem fisioterapêutica no tratamento desta criança com mielomeningocele.

ABSTRACT

During the formation of the embryo's nervous system disorders that lead to defects in neural tube closure may occur. The malformation is responsible for various neurological problems. Thus, it's clear the role of physiotherapy for children with such disorder. The objective of this study was to evaluate the results regarding muscle strength and acquisition of functional positions after physiotherapy based on hydrotherapy and Bobath concept in a child with myelomeningocele. The initial data and final evaluation of muscle strength and acquisition of functional positions have been compared. There has been improvement in muscle strength and functional activities. The association of the methods mentioned above has proved to be effective as physical therapy approach in the treatment of this child with myelomeningocele.

INTRODUÇÃO

Durante a formação do sistema nervoso do embrião, podem ocorrer distúrbios que levam a defeitos no fechamento do tubo neural (Northrup e Volcik, 2000). Dentre estes distúrbios, a espinha bífida aberta ou mielomeningocele é uma das mais complexas anormalidades congênitas do Sistema Nervoso Central – SNC (Browman, 2001; Honorto, 1994). Essa malformação, na maioria das vezes, não é letal, mas é responsável por algum grau de morbidade e déficits neurológicos variados, sendo de impacto psicossocial relevante

(Aguiar e Zambelli, 2005). Baseado nisto, torna-se clara a importância da fisioterapia para a criança portadora de tal disfunção (Kurtz e Scull, 1993; Bier, 2005), visto que as interações funcionais entre os diversos segmentos do corpo afetam o crescimento e o desenvolvimento. As intervenções destinadas a manter o comprimento normal dos músculos são capazes, muitas vezes, de evitar deformidades ósseas, uma vez que a solicitação muscular é anormal devido à inervação inadequada (Schneider e Gabriel, 1994).

Alguns dos objetivos da fisioterapia com pacientes portadores de mielomeningocele são: minimização das conseqüências do retardo neuropsicomotor, prevenção de osteoporose, fortalecimento dos músculos de membros superiores, tronco e de músculos preservados de membros inferiores, independência nas atividades funcionais e prevenção de deformidades. Visando alcançar estes objetivos, a fisioterapia utiliza recursos e métodos específicos, que podem ser associados, de acordo com as necessidades individuais de cada paciente (Shepherd, 1995).

Este trabalho relata a abordagem fisioterapêutica em uma criança portadora de mielomeningocele baseada na hidroterapia e no método neuroevolutivo Bobath.

OBJETIVO

Avaliar os resultados referentes à força muscular e aquisição de posturas funcionais, mediante tratamento fisioterapêutico baseado na hidroterapia em associação com o Tratamento Neuroevolutivo- Conceito Bobath (TNE), em uma criança com mielomeningocele, sem tratamento fisioterapêutico anterior.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado na Clínica de Fisioterapia da Universidade Paulista, Campus Jundiaí, e contou com a participação de uma criança do sexo masculino, 1 ano e 8 meses, com diagnóstico de lesão medular nível L5-S1-S2, decorrente da malformação congênita.

A coleta de dados inicial e final baseou-se no protocolo de avaliação instituído na Clínica e os resultados referentes à força muscular e aquisição de posturas funcionais foram comparados. A força muscular foi avaliada de acordo com a escala proposta por Kendall (1997) e as atividades funcionais pela escala proposta por Durigon, Sá e Sitta, 2004.

O paciente participou de sessenta sessões, com duração de uma hora, três vezes por semana. Duas vezes por semana o paciente foi submetido a exercícios baseados no método

Bobath e uma vez por semana os exercícios eram realizados em piscina terapêutica, em um período de 5 meses. Em ambas as terapias foram realizados exercícios visando a aquisição e/ou a manutenção de posturas funcionais, tais como rolar, sedestação, quadrupedia e bipedestação, assim como fortalecimento dos grupos musculares envolvidos com cada atividade.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra os resultados referentes às avaliações inicial e final da força muscular de membros superiores, em que podemos observar ganhos nos músculos flexores e extensores de cotovelo e em músculos flexores de ombro, bilateralmente.

| <i>Articulação</i> | <i>Movimento</i> | Avaliação Inicial | | Avaliação Final | |
|--------------------|------------------|--------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | | <i>Direito</i> | <i>Esquerdo</i> | <i>Direito</i> | <i>Esquerdo</i> |
| Punho | Flexão | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | Extensão | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Cotovelo | Flexão | 4 | 4 | 5 | 5 |
| | Extensão | 3 | 3 | 4 | 4 |
| Ombro | Adução | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | Abdução | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | Rot. Interna | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | Rot. Externa | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | Flexão | 4 | 4 | 5 | 5 |
| | Extensão | 4 | 4 | 4 | 4 |

Tabela 1- Avaliações Inicial e Final da força muscular de membros superiores.
(De acordo com a Escala proposta por Kendall, 1997)

A tabela 2 refere-se às avaliações de força nos membros inferiores, e foram observados ganhos nos músculos flexores e extensores de joelho, abdutores, flexores e extensores de quadril, bilateralmente.

| <i>Articulação</i> | <i>Movimento</i> | Avaliação Inicial | | Avaliação Final | |
|--------------------|------------------|--------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | | <i>Direito</i> | <i>Esquerdo</i> | <i>Direito</i> | <i>Esquerdo</i> |
| Tornozelo | Flexão | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Extensão | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Joelho | Flexão | 2 | 2 | 3 | 3 |
| | Extensão | 3 | 3 | 4 | 4 |
| Quadril | Adução | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | Abdução | 3 | 3 | 4 | 4 |
| | Rot. Interna | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | Rot. Externa | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | Flexão | 3 | 3 | 4 | 4 |
| | Extensão | 4 | 4 | 5 | 5 |

Tabela 2- Avaliações Inicial e Final da força muscular de membros inferiores. (De acordo com a Escala proposta por Kendall, 1997)

| | | Avaliação Inicial | Avaliação Final |
|---------------|---------------|-------------------|-----------------|
| Tronco | Flexão | 2 | 4 |
| | Extensão | 2 | 3 |
| | Rot. Esquerda | 2 | 4 |
| | Rot. Direita | 2 | 4 |

Tabela 3- Avaliações Inicial e Final da força muscular de tronco. (De acordo com a Escala proposta por Kendall, 1997)

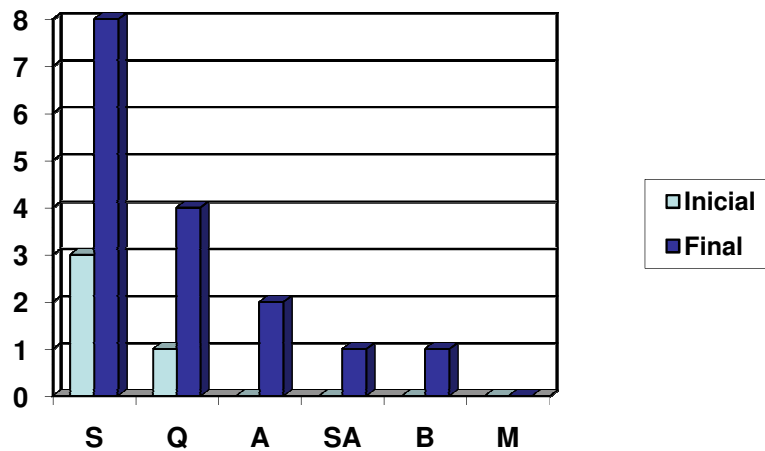


Gráfico 1- Gráfico referente à pontuação em cada postura. S: sedestação; Q: quadrupedia; A: ajoelhado; SA: semi-ajoelhado; B: bipedestação; M: marcha. (De acordo com a Escala proposta por Durigon, Sá e Sitta, 2004)

DISCUSSÃO

As manifestações clínicas apresentadas pela criança com mielomeningocele têm implicação direta com seu desenvolvimento e crescimento. As aquisições motoras esperadas dependerão, em grande parte, do grau de comprometimento sobre o SNC e ainda da maneira pela qual o fisioterapeuta conduzirá o tratamento. Nesse estudo, associamos duas técnicas distintas, a hidroterapia e o Tratamento Neuroevolutivo- Conceito Bobath (TNE), com o intuito de propiciar ao paciente atividades que facilitam a aquisição de posturas funcionais. O envolvimento de muitos grupos musculares pode prejudicar diversas funções e conseqüentemente o ganho de posturas funcionais. Quando os músculos abdominais e os eretores da espinha estão paralisados, como ocorre em diversos casos de mielomeningocele, a criança pode não ser capaz de levantar o corpo para transferências e permanecer estável, independente da força que tenha em membros superiores (Smith et al, 1994).

Relacionamos as posturas trabalhadas nesse paciente com o desenvolvimento motor esperado para crianças da mesma faixa etária (Shepherd, 1995), priorizando a postura de

quadrupedia e bipedestação quando em terapia de solo. Na hidroterapia foram enfatizados movimentos mais livres aproveitando o meio líquido com todas as suas características para o recrutamento dos músculos preservados. De acordo com Champion (2002), esse é o meio pelo qual se consegue a realização mais ativa de movimentos impossíveis em solo devido à ação da gravidade.

Na tabela 3, podemos observar o ganho de força em todos os grupos musculares de tronco. Uma vez que sua inervação encontrava-se preservada, o trabalho direcionado para esse segmento mostrou-se eficaz e seguramente importante, pois o controle de tronco pode ser considerado a chave para aquisição de novas posturas e liberação tanto de membros superiores quanto de inferiores (Davies, 1996). Esse aumento da força muscular propiciou um melhor desempenho e controle motor, que permitiu a este paciente aumento na graduação na escala de atividades funcionais, principalmente na sedestação, mas também na postura ajoelhada, como observado no gráfico 1.

O ganho de força em membros inferiores, observado na tabela 2, não foi tão significativo quanto o de tronco, mas ainda assim colaborou, no caso da musculatura proximal, para a aquisição da postura ajoelhada. Esse déficit maior pode ser explicado pela localização da malformação congênita deste paciente, que implica lesão da inervação distal ao segmento medular. Conseqüentemente, as vias de acesso para as informações encontram-se prejudicadas, tornando mais lenta a aquisição das funções das articulações de joelho e tornozelo (Souza e Rattue, 2000).

De acordo com Vankoski et al (1995), posteriormente à estimulação dos músculos de membros inferiores, os pacientes com lesões em níveis lombares baixos e sacrais podem adquirir marcha (com ou sem a utilização de órteses), embora com algumas alterações cinemáticas peculiares, comuns na pelve, quadril e joelhos, o que gera uma instabilidade.

O aumento da força muscular de membros superiores, especialmente dos músculos extensores de cotovelo, observada na tabela 1, em associação com os ganhos de força nos músculos do tronco, fez com que houvesse melhora na qualidade da postura de quadrupedia. Outros aumentos de força muscular de membros superiores, como dos músculos flexores de ombro e flexores de cotovelo, podem ter melhorado a capacidade e a funcionalidade da criança em sedestação.

Neste trabalho não houve comparação entre os ganhos obtidos na hidroterapia e os ganhos obtidos com o método Bobath, mas acredita-se que a terapia em solo, por ter sido realizada mais vezes por semana e por ter submetido o paciente a exercícios sob a ação da

gravidade, sem a facilitação da água, pode ter sido mais importantes para justificar nossos resultados.

CONCLUSÃO

Concluimos a partir deste estudo que a associação da hidroterapia e do Tratamento Neuroevolutivo- Conceito Bobath (TNE) mostrou-se eficaz como abordagem fisioterapêutica no tratamento desta criança com mielomeningocele, proporcionando melhora significativa em suas atividades funcionais e aumento de força em grupos musculares de membros superiores, inferiores e tronco.

REFERÊNCIAS

- Aguiar PH, Zambelli H. Mielomeningocele. In: Moraes, I.N. Tratado de Clínica Cirúrgica. São Paulo: Editora Roca; 2005. p. 517-24.
- Bier JA, Prince A., Tremont M, Msall M. Medical, functional and social determinants of health related quality of life in individuals with myelomeningocele. Dev. Med. Child
- Browman R.M, Mclone DG, Ito JA. Spina bífida outcome: a 25 years prospective. Pediatr Neurosurg 2001; 34:114-20.
- Champion MR. Hidroterapia Princípios e Prática. São Paulo: Editora Manole; 2002.
- Davies PM. Exatamente no centro. São Paulo: Editora Manole; 1996.
- Durigon OFS, Sá CSS, Sitta LV. Validação de um protocolo de avaliação do tono muscular e atividades funcionais para crianças com paralisia cerebral. Revista de Neurociências 2004; 12: 87-93.
- Honorto DC. Disrafismo espinhal oculto com comprometimento medular na infância: da identificação ao momento exato do tratamento cirúrgico [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 1994.
- Kendall FP, McCreary EK, Provance PG. Músculos Provas e Funções. São Paulo: - Northrup H, Volcik KA. Spina bifida and other neural tube defects. Curr Probl Pediatr 2000; 30(10):313-32. Editora Manole; 1997.
- Kurtz LA, Scull SA. Rehabilitation for developmental disabilities. Pediatr. Clin. North Am. 1993; 40(3): 629-43. Neurol. 2005; 47(9): 609-12.

- Schneider JW, Gabriel LK. Lesão Medular Congênita. In: Umphred, D.A. Fisioterapia Neurológica. São Paulo: Editora Manole; 1994. p. 395-420.
- Shepherd RB. Fisioterapia em pediatria. São Paulo: Editora Santos; 1995.
- Smith, LK, Weiss EL, Don Lehmkuhl L. Cinesiologia Clínica de Brunnstrom. São Paulo: Editora Manole; 1994.
- Souza C, Rattue H. Introdução à Neurologia Pediátrica. In: Stokes, M. Neurologia para Fisioterapeutas. São Paulo: Editora Premier; 2000. p. 395-420.
- Vankoski SJ, Sarwark JF, Moore C, Dias L. Characteristic pelvic, hip, and knee kinematic patterns in children with lumbosacral myelomeningocele. Gait Posture 3:51- 57, 1995.

FISIOLOGIA DA DOR

PHYSIOLOGY OF PAIN

Henrique Diogo¹, Ms. Jadson Oliveira da Silva²

1- Biomédico - Graduado pela Faculdade de Americana – FAM. Pós-graduando em Análises Clínicas pela Universidade Metodista de Piracicaba – UNIMEP. E-mail: henriddiogo81@yahoo.com.br

2- Prof. do Curso de Farmácia, Faculdade das Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba. Coord. Curso de Especialização Análises Clínicas/UNIMEP

Palavras-chave: dor, fisiopatologia da dor, neurotransmissores, nociceptores, receptores da dor.

Keywords: pain, pathophysiology of pain, neurotransmitters, nociceptors, pain receptors.

RESUMO

A dor é, em grande parte, uma benção mista. A intenção primária demonstrada pela reação que um indivíduo tem em remover o estímulo doloroso quando qualquer tecido é lesionado é a de proteção. Em contrapartida, a perda da sensação dolorosa, ocasionada por interferências no “caminho” da dor, origina conseqüências danosas ao organismo. A percepção deste estímulo inicia-se em receptores especiais de dor que se encontram distribuídos por praticamente todo o corpo. Tanto os receptores da dor como o percurso nervoso são distintos para cada parte do corpo, ou seja, são específicos para cada região. Conseqüentemente ocorre uma variação na sensação dolorosa de acordo com o tipo e localização da lesão, que pode também ser influenciada por fatores cognitivos.

ABSTRACT

The pain, is often, a mixed blessing. The primary intention demonstrated by the reaction that a person has to remove the painful stimulus when any tissue is damaged is the protection. In contrast, the loss of the pain sensation, caused by interferences on the pain “pathways”, creates bad consequences to the organism. The perception of this stimulus begins on special pain receptors that are found distributed over almost the entire body. Both the pain receptors and the nervous course are distinct for every part of the body, that is, they are specific for each region. Consequently, there is a variation on the pain sensation according to the type and localization of the injury, which may also be influenced by cognitive factors.

OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre os mecanismos fisiológicos da dor, abrangendo sua identificação, classificação, anatomia e fisiologia.

MÉTODO

O levantamento bibliográfico foi desenvolvido com análise descritiva, não sistemática, de livros-texto e artigos científicos publicados entre 1998 e 2009, em língua portuguesa, inglesa e espanhola. A pesquisa foi realizada também em sites da rede mundial de computadores, utilizando como palavras-chave principais: dor, fisiopatologia, opióides, neurotransmissores, receptores da dor relacionados ao tema. Na primeira busca efetuada, foi encontrada uma grande quantidade de artigos científicos. Foram selecionados alguns, após análise dos mesmos, que apresentavam maior aderência ao tema e publicação em período menor que 12 anos.

INTRODUÇÃO

A dor é a sensação mais freqüentemente observada na clínica médica. O homem lhe confere uma característica muito particular, pois não fica indiferente a ela e reage de formas variáveis, segundo o tipo de dor e dependendo, também, da intensidade da sensação, da experiência prévia do sujeito, das condições ambientais em relação à dor, etc (Douglas, 2006).

Muitas, se não a maioria das enfermidades do organismo causam dor. Além disso, a capacidade de diagnosticar diferentes doenças depende, em grande parte, do conhecimento médico das diferentes qualidades da dor (Guyton e Hall, 2006).

Em relação à sensibilidade dolorosa, distinguem-se dois estágios distintos. Um deles denomina-se nocicepção, que é o conjunto de percepções de dor que somos capazes de discernir, e refere-se à transdução, através de receptores especializados (nociceptores), que captam estímulos reais ou potencialmente lesivos dos tecidos. No entanto, a sensação de dor requer, num segundo estágio, um processamento elaborado dessa informação nociceptiva, conduzindo à percepção consciente de uma sensação aversiva. A natureza subjetiva da sensibilidade dolorosa torna complexa a sua investigação experimental, bem como sua abordagem clínica (Aires, 2007).

TIPOS E MECANISMOS ENVOLVIDOS NA DOR

Várias são as maneiras de definir os tipos de dor. Elas são classificadas de acordo com o local de origem, intensidade, tipo de fibras neurais envolvidas, dentre outras.

A dor rápida é descrita por meio de vários nomes alternativos, como dor pontual, dor em agulhada, dor aguda e dor elétrica. Essa dor caracteriza-se por um caráter de alerta e proteção, de início súbito, de fácil localização e de duração previsível. A dor lenta possui vários nomes, como dor em queimação, dor persistente, dor pulsátil, dor nauseante e dor crônica. Este tipo de dor geralmente está associado à destruição tecidual. Ela pode levar a um sofrimento prolongado e insuportável e pode ocorrer na pele e em quase todos os órgãos ou tecidos do corpo (Guyton e Hall, 2006).

A dor somática origina-se na pele e em outras camadas superficiais do corpo. É uma dor bem localizada ao local da lesão tecidual. A dor visceral origina-se nos órgãos internos, é geralmente difusa e mal-localizada. Os estímulos produtores dessa dor diferem dos que produzem dor superficial, devido à insensibilidade que alguns órgãos têm a estímulos, como esmagamento e corte, que são muito eficazes na pele. Inflamação, isquemia e falta de oxigênio são alguns exemplos de estímulos promotores de dor para a grande maioria dos órgãos internos (Davies et al, 2002).

Um aspecto particularmente associado à localização de uma dor é o que se denomina dor referida. Nesta modalidade de dor uma pessoa sente a dor em uma parte do corpo, geralmente superficial ou cutânea, que fica distante do tecido causador da dor. Em caso de amputações de extremidades pode ocorrer a dor do membro fantasma. Neste tipo de sensação do membro inexistente, a percepção (dolorosa) é projetada à mesma região inexistente. O cérebro interpreta erroneamente os sinais nervosos, como se eles fossem provenientes do membro amputado (Douglas, 2006).

A percepção da dor envolve mecanismos anátomo-fisiológicos, pelos quais um estímulo nocivo capaz de gerá-la é criado e transmitido por vias neurológicas a partir de receptores da dor (Rav, 1999).

Segundo Berne et al (2004), os receptores da dor podem ser subdivididos de acordo com o tipo de estímulo ao qual eles respondem. Como receptores cutâneos, temos:

Mecanoceptores: respondem a estímulos mecânicos, tais como toque ou pressão da pele, e podem ser de adaptação rápida (ex. receptores dos folículos pilosos, corpúsculos de Meissner e corpúsculos pacianos) ou lenta (ex. terminações celulares de Merkel).

Termoceptores: São sensíveis à temperatura da pele. Os dois tipos de termoceptores da pele são os receptores para frio (corpúsculos de Krause) e para calor (corpúsculos de Ruffini). Ambos são de adaptação lenta, embora rápidos quando a temperatura da pele muda rapidamente.

Nociceptores: Respondem a estímulos que ameaçam produzir lesões ao organismo. As duas principais classes são os nociceptores mecânicos $A\delta$, compostos por fibras aferentes mielinizadas delgadas e os polimodais-C, supridos por fibras não-mielinizadas. Os primeiros respondem a estímulos mecânicos fortes, enquanto os polimodais-C, além deste, respondem a estímulos térmicos e químicos. (Berne et al, 2004).

Segundo o mesmo autor os principais receptores do músculo esquelético são mecanoceptores e nociceptores, embora os de termossensibilidade ou quimiossensibilidade possam também ser estimulados.

As articulações estão associadas a vários tipos de receptores sensoriais, tais como os mecanoceptores de adaptação rápida (Corpúsculos de Pacini) e lenta (terminações de Ruffini) e nociceptores. Os receptores viscerais são escassos. Os poucos estão geralmente envolvidos em reflexos e têm pouco a ver com a experiência sensorial, porém, ficam ativos após sensibilização por lesão ou inflamação.

As fibras sensoriais que enviam informações para o sistema nervoso central a partir dos receptores dolorosos específicos são classificadas como fibras aferentes, enquanto as fibras motoras que se projetam a partir do SNC para grupos de músculos específicos são classificadas como fibras eferentes.

As fibras aferentes, que partem dos diversos tipos de receptores sensitivos, têm diferentes velocidades de propagação, baseadas no diâmetro da fibra e do grau em que a fibra é embainhada pelas células de sustentação de Schwann. Com essas características, classificam-se as fibras A como as que possuem velocidade maior de condução e fibras C as mais lentas, não mielinizadas (Jhonson, 2000 e Berne et al, 2004).

Definido o tipo e intensidade da sensibilidade dolorosa, o impulso nervoso é propagado pelas fibras específicas e segue uma sequência ordenada de eventos neurofisiológicos, que envolve neurônios de primeira, segunda, terceira e quarta ordens em determinada via sensorial.

As terminações periféricas dos neurônios de **primeira ordem** (aférente primário) formam um receptor sensorial, respondendo a um estímulo sensitivo doloroso, transduzindo e transmitindo informação elétrica local codificada ao sistema nervoso central (SNC) (Berne et al, 2004).

O neurônio de **segunda ordem** recebe informação dos neurônios de primeira ordem e transmite a informação ao tálamo. A informação é transmitida por meio de circuitos locais de processamento neural e pelas propriedades biofísicas dos neurônios de segunda ordem, caracterizada pelo potencial de ação gerado.

O neurônio de **terceira ordem** de uma via sensorial reside em um dos núcleos sensoriais no tálamo. Para isso, há uma propagação continuada do potencial de ação na medula espinhal (Berne et al, 2004).

Os neurônios de **quarta ordem** nas áreas sensoriais receptivas apropriadas do córtex cerebral processam ainda mais a informação, fazendo com que essa informação sensorial resulte em percepção, modificando os sinais de entrada e fazendo com que os centros cerebrais superiores continuem o processo de compreensão da dor e do local de lesão.

Para que ocorra essa seqüência de eventos, há um processo contínuo de elaboração de diferentes potenciais de ação gerados a partir de um impulso elétrico. Pela ação desse estímulo, que pode ser de natureza elétrica, térmica, química ou mecânica, um receptor é excitado, e cria-se esse impulso. Pela ação do impulso observa-se a passagem do estado de repouso para o de atividade ou, ainda, a intensificação da atividade preexistente. A fibra nervosa normal e em repouso mostra-se polarizada (carga elétrica menos positiva no interior da membrana e mais positiva no exterior da membrana). No entanto, quando o nervo é estimulado a membrana neuronal é despolarizada, adquirindo, portanto, carga elétrica positiva em seu interior em relação à membrana externa (marcadamente pelo influxo de íons Na^+). Durante um breve espaço de tempo após o impulso inicial um novo impulso não será conduzido em razão da despolarização. Após esse breve tempo, aproximadamente 1,5 milésimos de segundo, o nervo volta a polarizar-se, marcadamente pelo efluxo de íons K^+ (e pode conduzir novamente um impulso) (Rav, 1999).

Toda essa cascata de informações a partir da sensibilização dolorosa leva a um aumento da síntese de catecolaminas e hormônios pelo sistema nervoso autonômico. A liberação intensa e prolongada dessas substâncias produz alterações cardiocirculatórias

(taquicardia, aumento do volume sistólico, vasoconstrição periférica, aumento do débito cardíaco, do consumo de oxigênio e da pressão arterial), taquipnéia, retenção hídrica, aumento do catabolismo com elevação do nível de glicose, alterações na coagulação e redução da resposta imune (Pimenta, 2001).

Para que ocorram todos esses eventos nas vias dolorosas, há a necessidade e interação de ação de diversos neurotransmissores e neuromoduladores.

Prostaglandinas e a bradicinina são exemplos de substâncias químicas algio gênicas neuromoduladoras liberados no local da lesão na via mediadora de informação sobre estímulos dolorosos. Elas parecem exercer papel fundamental na nocicepção periférica, reduzindo o tempo pós-hiperpolarização da membrana neural, causando redução do limiar para disparo da fibra nervosa (Rocha, 2007).

A bradicinina possui várias funções fisiológicas importantes envolvidas nas vias de informação, citando como exemplos, além do citado no parágrafo anterior, potencializar a transmissão sináptica para glutamato na medula espinhal, estimular macrófagos a liberar citocinas, secretar fatores quimiotáticos para neutrófilos e monócitos e facilitar a liberação de histamina dos mastócitos (Kraychete et al, 2008).

No adulto, a lesão tecidual gera a síntese de metabólitos do ácido araquidônico, a clivagem do precursor da bradicinina e a liberação de vários peptídios, do que resulta a reação inflamatória. Outros mediadores, como citocinas, fator de crescimento nervoso, catecolaminas e prostanóides também participam do mecanismo de indução à dor (Dray, 1999).

Segundo Guyton e Hall (2006), o glutamato é a substância neurotransmissora secretada nas terminações nervosas para a dor do Tipo A δ (rápida) da medula espinhal. Nas terminações do Tipo C, além do glutamato, a substância P é o provável neurotransmissor crônico lento liberado nas terminações. Enquanto o glutamato gera uma sensação de dor rápida, o neurotransmissor substância P, gera uma sensação mais duradoura.

Em resumo, a agressão tecidual resulta na acumulação de metabólitos do ácido araquidônico. A produção de prostaglandinas e de leucotrienos leva à degranulação de mastócitos e à ativação direta de fibras nervosas, macrófagos e linfócitos. Há liberação de mediadores, como potássio, serotonina, substância P, histamina e cininas. Ocorrem alterações na permeabilidade vascular, no fluxo sanguíneo local e produção dos sinais clássicos inflamatórios de rubor, calor, dor, tumor e impotência funcional. Tem início o processo de

sensibilização periférica com conseqüente exacerbação da resposta ao estímulo doloroso (Rocha, 2007).

A sensibilização dolorosa determinada pelo sistema de ação da dor pode ser modulada, ou seja, experimentar modificações adaptativas que tornem a sensação nociceptiva mais flexível, no sentido de atenuá-la ou exagerá-la (Douglas, 2006).

Diversos neurotransmissores, aminoácidos e neuropeptídios são liberados pelos terminais dos aferentes primários no corno dorsal da medula, onde exercem importante papel na modulação da transmissão nociceptiva. Entre tais substâncias destacam-se os aminoácidos excitatórios glutamato e aspartato e diversos outros neurotransmissores e neuropeptídios, incluindo as taquicininas (substância P, neurocinina e neurocinina B), peptídio geneticamente relacionado com a calcitonina (Calcitonin Gene-Related Peptide-CGRP), colecistocinina, somatostatina, óxido nítrico, prostaglandinas, galanina, encefalinas e endorfinas (Carvalho e Lemônica, 1998).

CONTROLE DA DOR

A atividade de neurônios que retransmitem informações nociceptivas da medula espinal até atingir os centros conscientes do encéfalo pode ser alterada por aferências não-dolorosas, indicando que o sistema nervoso possui sistemas envolvidos no controle aferente da sensibilidade dolorosa. Os sinais a partir dos nociceptores podem ser modificados por dois mecanismos principais que podem desviar as informações dolorosas ou funcionar como “comportas” (Alves, 1999; Jhonson, 2000).

Essa teoria de comporta tenta explicar que o sistema nervoso como um sistema interativo de comunicação multidirecional, capaz de receber, organizar, modular e responder, em diversos níveis, aos estímulos dolorosos e não-dolorosos, a partir de um processo de colisão de potenciais nervosos dos distintos receptores, presentes na medula espinal (Lima e Trad, 2008).

Segundo Alves (1999) e Jhonson (2000), o mecanismo de comporta da dor está localizado na medula espinal e é constituído por interneurônios inibitórios que conectam os axônios mecanorreceptores de grande diâmetro com axônios nociceptivos de pequeno diâmetro quando estes entram na ponta dorsal da medula, responsável pela grande parte do processamento da informação. Dessa forma, os interneurônios inibem os axônios nociceptivos

vizinhos, suprimindo, assim, as informações dolorosas antes que se projetem, para cima, pela medula espinhal.

Algumas vias endógenas de analgesia não utilizam neurotransmissores opióides. Uma forma de comprometer uma via não-opióide é por meio de certas formas de estresse, forma esta chamada de analgesia induzida por estresse.

A ação analgésica dos opióides dá-se em sítios espinhais e supra-espinhais. Eles inibem a transmissão ascendente dos estímulos nociceptivos, provenientes do corno dorsal da medula espinhal, e ativam as vias de modulação da dor, que descendem do mesencéfalo pelo bulbo ventromedial e chegam ao corno dorsal da medula espinhal (Kurita et al, 2008).

Em resumo, essas substâncias atuam no sistema nervoso central, agindo sobre os receptores naturais das endorfinas e encefalinas, bloqueando a mensagem nociceptiva. (Cintra et al, 2005).

É importante citar que, se administrados em altas doses por períodos prolongados, esses compostos opióides provocam diversos efeitos combinados, como por exemplo: transtornos cognitivos, sonolência severa, alucinações, convulsões e até mesmo perda importante da função renal (Papa, 2009).

Várias são as situações patológicas onde o sistema de informação sensitiva é acometido, gerando patologias importantes e, até mesmo, severas nas pessoas. Podemos citar hiperalgesias distintas, devido à estimulação exacerbada de um pequeno estímulo nocivo, seja por sensibilidade excessiva ou extrema facilitação da transmissão sensorial. (Guyton e Hall, 2006).

Tanto o acometimento da sensibilidade dos nervos periféricos, responsáveis por transmitir as sensações de dor e variações de temperatura para a medula óssea e para o encéfalo, quanto interpretações anormais dos estímulos dolorosos, que se associam a certos quadros de disfunção autônoma e transtorno do metabolismo das catecolaminas, podem ocasionar no indivíduo danos teciduais irreparáveis, devido a essa anormalidade de sensibilidade, como queimaduras graves e amputações (Vicente e Acedo, 2004).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sensação dolorosa é uma das manifestações fisiológicas que mais intriga o poder imaginário do ser humano, devido a sua diversidade particular de conseqüências danosas no organismo.

A dor ocorre quando um estímulo nocivo doloroso e até mesmo não-doloroso acomete o estado basal do nosso corpo. Diversas são as maneiras de iniciar um processo doloroso. Estímulos mecânico, térmico e químico-periféricos, anormalidades no funcionamento de órgãos internos e fatores psicológicos são exemplos de como formas distintas podem iniciar determinada dor.

O processamento da dor envolve diversas cascatas de ações de resposta do nosso organismo, diferenciando-se de acordo com o local acometido, intensidade e seu tempo de ação.

Para isso, fatores anatômicos (receptores, fibras nervosas) e substâncias algogênicas (neurotransmissores/moduladores) específicos são utilizados de maneira concisa no processamento de determinado estímulo.

A percepção e a resposta à dor faz das áreas do cérebro locais de classificação e modulação da dor, devido a sua grande capacidade de reconhecer a grande quantidade de impulsos nervosos que chega até ele através do sistema somestésico atuando em conjunto.

Anormalidades na propagação desses impulsos nervosos juntamente com disfunções anatômicas e de síntese de substâncias algogênicas podem, às vezes, por motivos ínfimos, ocasionar conseqüências muito danosas ao indivíduo acometido por tais motivos.

Para fins terapêuticos, a avaliação da dor é um passo de extrema importância para que o seu controle seja adequado, já que é possível modular sua intensidade através de várias maneiras: medicamentosa, cirurgias e terapias alternativas, como, por exemplo, acupuntura e quiropraxia.

REFERÊNCIAS

- Aires, MM. Fisiologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. p. 217-230.
- Berne, RM., Levy MN, Koeppen BM, Staton, BA. Fisiologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 116-120.
- Carvalho, WA, Lemônica, L. Mecanismos centrais de transmissão e de modulação da dor. Atualização terapêutica. Rev Bras Anestesiol; 48(3): 221-40, maio-jun. 1998
- Cintra EA, Nishide VM, Nunes WA. Assistência de enfermagem ao paciente gravemente enfermo. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005, p. 575-585
- Davies A, Blakeley AGH, Kidd C. Fisiologia Humana. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002, p. 265-275

- Douglas CR. Tratado de Fisiologia. 6. ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 182-205
- Dray A. Peripheral mediators of pain. In: Dickenson, A. H.; Besson, J. M. The pharmacology of pain. Handbook of experimental pharmacology. Vol. 130, 1999, p. 21-42
- Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006, p. 598-609
- Jhonson LR. Fundamentos de Fisiologia Médica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, p. 573-579
- Kraychete DC, Gozzani JL, Kraychete AC. Dor neuropática: aspectos neuroquímicos. Rev. Bras. Anesthesiol., Campinas, v. 58, n. 5, Oct. 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942008000500008&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 01 Set. 2009.
- Kurita GP, Pimenta CAM, Nobre MRC. Opióides e a cognição de doentes com dor crônica: revisão sistemática. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 54, n. 6, Dez. 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302008000600018&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 01 Set. 2009.
- Lima MAG, Trad, L. Dor crônica: objeto insubordinado. Hist. Cienc. Saude-Manguinhos, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702008000100007&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 01 set. 2009
- Papa MP. Modalidades de rotación morfina a metadona em pacientes con dolor oncológico. Disponível em: <http://www.rmu.org.uy/revista/2009v2/art8.pdf>. Acesso em: 01 set. 2009
- Pimenta CAM et al . Controle da dor no pós-operatório. Rev. Esc. Enferm. USP, São Paulo, v. 35, n. 2, Jun. 2001. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342001000200013&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 24 ago. 2009
- Rav. Fisiopatologia da dor. Disponível em: <http://www.angelfire.com/nm/cirurgia/fisio.html/>. Acesso em: 01 jun. 2009.
- Rocha APC et al. Dor: aspectos atuais da sensibilização periférica e central. Rev. Bras. Anesthesiol., Campinas, v. 57, n. 1, Feb. 2007. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942007000100011&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 02 set. 2009.

- Vicente-Fatela L, Acedo MS. Trastornos de la reactividad al dolor. Rev. Soc. Esp. Dolor, Narón (La Coruña), v. 11, n. 1, feb. 2004. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462004000100007&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 02 set. 2009.

SEPSE – A IMPORTÂNCIA DO LABORATÓRIO CLÍNICO NO DIAGNÓSTICO

SEPSIS – THE IMPORTANCE OF CLINICAL LABORATORY THE DIAGNOSIS

Waléria Araujo Mello¹, Jadson Oliveira Silva²

1 Bióloga – Graduada pela Universidade Metodista de Piracicaba - UNIMEP. Pós-graduanda em Análises Clínicas pela Universidade Metodista de Piracicaba - UNIMEP.

2 Prof. Ms. do curso de Farmácia, Faculdade das Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba – UNIMEP.

Autor para correspondência: waleria.mello@ig.com.br

Palavras-chave: choque séptico, sepse, lactato, citocinas.

Keywords: septic shock, sepsis, lactate, cytokines.

RESUMO

A sepse representa um dos maiores desafios dos médicos devido à expressão de uma complexa rede de mediadores, falência de múltiplos órgãos e choque séptico. São as principais causas de óbito nas unidades de terapia intensiva em todo o mundo. Indicadores biológicos como as citocinas, bem como centenas de outros indicadores celulares, moléculas bioativas circulantes ou produtos da coagulação são potenciais marcadores biológicos que poderão ser de grande utilidade no reconhecimento e tratamento da sepse. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sobre a sepse e os aspectos diagnósticos em ensaios e pesquisa laboratorial por meio de um levantamento bibliográfico e pesquisa em periódicos.

ABSTRACT

Sepsis represents a major challenge for physicians due to the expression of a complex network of mediators, multiple organ failure and septic shock. They are the main causes of death in intensive care units around the world. Biological indicators such as cytokines, as well as hundreds of other cellular markers, circulating bioactive molecules or coagulation products are potential biological markers that may be useful in the recognition and treatment of sepsis. The aim of this study was to review sepsis and diagnostic aspects in clinical and laboratory research through literature survey and research journals.

INTRODUÇÃO

Sepse ou síndrome séptica é a tradução clínica da existência de manifestações acompanhadas de foco infeccioso, sendo caracterizada pelas reações desenvolvidas pelo ser humano em resposta à invasão de microorganismos patogênicos onde ocorre comprometimento disseminado e relativamente contínuo da circulação sanguínea e que pode determinar disfunção ou falência de um ou mais órgãos ou mesmo a sua morte (Ravel, 1997; Goldman e Ausiello, 2005; Veronesi, 1999). Estas alterações constituem a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), que foi definida por duas sociedades americanas, a *American College of Chest Physician* e a *Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee* (Bone et al, 1992), adotando-se como ponto de corte para a caracterização do envolvimento sistêmico, a presença de alterações de pelo menos duas ou mais das seguintes condições: temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$; taquicardia; taquipnéia; leucocitose ou leucopenia.

Considerando o rápido progresso nos cuidados de saúde nas últimas décadas, a incidência de sepsis tem aumentado ao longo dos últimos anos e, juntamente com suas seqüelas, continua como a maior ameaça à vida de pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (Osuchowski et al, 2006). São mais de 20 anos de extensas pesquisas e desenvolvimento de numerosas terapêuticas usadas em ensaios clínicos, porém os índices epidemiológicos continuam piorando (Rittirsch et al, 2007).

Estes índices são obtidos através da realização de vigilância epidemiológica, estipulando metas gerais e específicas para cada unidade de internação, bem como para todo o hospital. Essas metas devem ser monitoradas de forma rigorosa. As unidades selecionadas devem ser aquelas que compreendem doentes mais susceptíveis às infecções, como pacientes oncológicos, transplantados, submetidos a procedimento dialítico, recém-nascidos e admitidos em UTIs. A detecção de surto de infecção hospitalar em determinada unidade, demanda a atenção imediata do pessoal do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) (Hugonnet et al, 2002).

Os índices prognósticos são ferramentas utilizadas para avaliar a condição clínica e a evolução dos pacientes, juntamente com a qualidade da Unidade de Terapia Intensiva (UTI), podendo utilizar-se de comparações para o tratamento dos pacientes por meio de estudos. Estes valores matemáticos ou estatísticos quantificam, por meio de escores numéricos, a gravidade das lesões resultantes do traumatismo, incluindo risco de óbito (Abdulkader, 2003; Chang et al., 1988).

O APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) e o SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) (Knaus et al., 1985; Vincent et al., 1998) são dois destes índices prognósticos usados nos pacientes com sepse. Para o APACHE II, é utilizada uma contagem de pontos baseada em valores de 12 medidas fisiológicas rotineiras, idade e estado de saúde prévio, para prover uma medida geral de severidade da doença, podendo ser combinadas com uma descrição precisa da doença a fim de estratificar prognosticamente os pacientes gravemente doentes e ajudar os investigadores que comparam o sucesso de novas e diferentes formas de terapia. O índice SOFA é a medida do tipo e severidade do desarranjo da função fisiológica, somando os pontos de disfunção de seis sistemas orgânicos: cardiovascular, respiratório, neurológico, renal, hepático e da coagulação (Knaus et al., 1985; Vincent et al., 1998).

A presença de infecção em qualquer sítio anatômico pode resultar em sepse e quando associada à hipotensão leva ao choque séptico, que é a sepse com hipotensão e anormalidades de perfusão. As principais fontes de choque séptico são os pulmões (cerca de 35%), abdômen (cerca de 30%), as vias urinárias (cada vez menos freqüentes devido à diminuição de manobras urológicas invasivas) e a pele (escaras e feridas) (Barreto et al, 2001).

Os fatores de risco mais comuns ao desenvolvimento da sepse são:

- Procedimentos invasivos (cateteres, monitorização, diagnóstico);
- Terapias imunossupressoras (corticóides, quimioterapia);
- Incidência aumentada de infecção por germes multirresistentes;
- Doenças imunossupressoras (câncer e transplantes);
- Aumento da longevidade (particularmente de pacientes com doença crônica, como diabetes e câncer).

A sepse grave é uma condição médica definida pela evidência clínica de infecção e pela ocorrência de uma cascata de eventos como a alteração da temperatura (febre ou hipotermia) e alterações funcionais em diversos órgãos e sistemas, como alterações no nível de consciência, oligúria, taquipnéia, taquicardia, coagulopatia acompanhada de hipotensão persistente com sinais e sintomas de hipoperfusão tecidual, levando à hipóxia, à acidose láctica e à disfunção orgânica (Veronesi, 1999; Bone et al., 1992).

Os sintomas da sepse e do choque séptico têm em comum a inflamação sistêmica que atinge principalmente a microcirculação, que é o principal sítio de ataque durante o choque, podendo se tornar uma área fértil para o crescimento bacteriano descontrolado, ocasionando alterações nas dimensões dos pequenos vasos. Estas alterações patológicas observadas na

sepsis são resultados da ação de mediadores endógenos secretados por células inflamatórias ativadas pelas bactérias e suas toxinas. (McCuskey et al., 1996; Veronesi, 1999).

As células endoteliais possuem um papel importante na homeostasia, regulação do tônus vascular e fibrinólise pela secreção de vasodilatadores e vasoconstritores, ativação da enzima conversora de angiotensina em sua superfície (que degrada a bradicinina e converte a angiotensina I inativa em angiotensina II), difosfatase adenosina (que inibe a agregação plaquetária) e pela produção do ativador tecidual do plasminogênio, sendo visto como uma barreira ativa que aumenta ou limita a entrada e saída de substância no vaso pela secreção ou metabolização de muitas moléculas ativas na regulação do tônus vascular, coagulação e permeabilidade (renina, endotelina, prostaciclina, óxido nítrico, prostaglandinas e aminas ativas) (Guyton e Hall, 2002; Cotran et al, 2000).

Estudos recentes têm demonstrado a importância da ação do óxido nítrico (NO) nas funções fisiológicas do organismo, principalmente a sua atuação sobre as plaquetas por meio de uma forma de intervenção na formação de trombos, promovendo assim a dilatação vascular, inibindo a agregação plaquetária e a adesão de leucócitos na parede dos vasos. O NO é uma molécula polivalente e de importante reconhecimento no organismo humano por suas variadas funções fisiológicas que abrangem os sistemas cardiovascular, imunológico, reprodutivo e nervoso (Freedman et al., 2003; Marjanovic, 2005).

O NO está envolvido numa variedade de vias biológicas, o que indica a sua importância na homeostase do organismo. Em pacientes com choque séptico, o NO pode expressar um papel bifásico, no qual, em baixa concentração desse, há um estímulo da ativação plaquetária, mas em alta concentração ocorre inibição dessa ativação podendo levar à falência circulatória, à disfunção miocárdica, à lesão orgânica e ultimar o desenvolvimento da insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas (IMOS) (Vanni et al., 2007; Carvalho et al., 1999).

De acordo com Roitt (1999), quando ocorre a infecção, a primeira linha de defesa do hospedeiro é realizada por células fagocitárias (macrófagos, monócitos e granulócitos polimorfonucleares) e pela via alternativa do complemento, agindo de maneira não específica. Logo após, as imunoglobulinas e as células imunocompetentes iniciam uma resposta imune específica. Os principais ativadores desta resposta do hospedeiro são os componentes da parede bacteriana, sendo as endotoxinas dos microorganismos Gram-negativos e Gram-positivos responsáveis por desencadear a resposta inflamatória. A seqüência clássica é a liberação do fator de necrose tumoral (TNF α), seguida das interleucinas 1 (IL-1), 6 (IL-6) e 8

(IL-8), que são chamadas citocinas pró-inflamatórias e estimulam uma intensa resposta celular, com liberação de mediadores secundários, quimiotaxia e ativação de granulócitos.

Os mediadores secundários são responsáveis pela reativação das células fagocitárias e da cascata inflamatória, formando um ciclo vicioso inflamatório (Rea Neto, 1996). Estas células adquirem uma função pró-coagulante e pro-trombótica, pela liberação de tromboplastina, inibidor do ativador do plasminogênio e do fator ativador plaquetário, passando de uma condição normal anticoagulante para uma condição pró-coagulante, com aumento na adesividade dos leucócitos e plaquetas, levando a um aumento da permeabilidade e edema tecidual, que contribui para a ampliação da reação inflamatória (McCuskey et al., 1996; Veronesi, 1999).

Esta inflamação é uma resposta normal do hospedeiro contra agentes infecciosos sendo caracterizada pela produção de mediadores inflamatórios e pela ativação de células inflamatórias, resultando numa anarquia metabólica, na qual “o próprio organismo não consegue controlar o que ele próprio criou”. A principal consequência desta resposta inflamatória é o comprometimento dos órgãos e o quadro de choque com evolução para a IMOS, que é acompanhada de alta mortalidade (Roitt, 1999; Cotran et al, 2000; Bone, 1991).

Por se tratar de uma síndrome complexa e descontrolada, a sepse é uma das causas mais importantes de hospitalização e a principal causa de morte em unidades de terapia intensiva (UTI) (Engel et al., 2007; Alberti et al., 2005), e está diretamente relacionada aos avanços médicos, pelos quais cada vez mais são tratados pacientes gravemente doentes e em estágios de doença mais avançados (Carvalho e Trotta, 2003).

Devido às múltiplas manifestações infecciosas nos indivíduos, ocorreram também muitos avanços no entendimento da fisiopatologia desta síndrome, que resultaram em exames laboratoriais no manejo da sepse e na classificação de biomarcadores auxiliando no diagnóstico precoce e no benefício das alternativas terapêuticas (Hotchkiss e Karl, 2003; Zeni et al., 1997).

MANEJO DA SEPSE POR MEIO DE EXAMES LABORATORIAIS

O laboratório desempenha importante papel na monitoração e no diagnóstico do paciente séptico, pois esta condição clínica caracteriza-se por inúmeras alterações metabólicas decorrentes de produtos liberados pelas bactérias ou de substâncias sintetizadas pelo organismo para combater o agente agressor.

Dado o avanço tecnológico em busca da detecção dos estágios iniciais da sepse, muitos marcadores vêm sendo pesquisados e sugeridos para o diagnóstico precoce desta síndrome (Bone et al., 1992; Silva et al., 2004).

A análise das proteínas do soro/plasma para a pesquisa de novos biomarcadores em doenças está sendo estudada através das ferramentas proteômicas, termo cunhado em 1995, para definir o complemento protéico total do genoma presente na células-tecido-organismo, e as revelações do projeto do genoma humano, utilizando técnicas de separação e quantificação das proteínas de uma amostra (célula, tecido ou fluido) por eletroforese bidimensional e a identificação de cada uma das proteínas empregando a espectrometria de massa com o objetivo de verificar a expressão diferencial de proteínas em soro de pacientes com sepse, comparando com controles saudáveis, obtendo assim o perfil de espectro típico e a construção de painel de proteínas diagnóstico e novos alvos para intervenção terapêutica nas alterações em pacientes sépticos (Wilkins et al., 1996; Petricoin et al. e Gorg et al., 2004; Mann et al., 2001; Soares et al., 2007).

Marcadores Metabólicos da Sepse

O desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio pelos tecidos proporciona uma falha ao suprir as necessidades metabólicas, ocasionando alto risco de múltiplas disfunções orgânicas. Estas medidas são realizadas no sangue, através da gasometria e do lactato arterial, os quais fornecem informações importantes e decisivas para a evolução da gravidade do processo e para a melhor indicação terapêutica (Meregalli et al., 2004; Bogossian, 1992).

O exame de gasometria ou análise dos gases sanguíneos no sangue arterial é útil no tratamento de pacientes críticos e na monitoração respiratória, fornecendo informação acerca do grau de oxigenação e ventilação, além de avaliar o estado do equilíbrio ácido-básico (Bruns et al., 2006; Goldman e Bennett, 2001).

O comprometimento do fluxo sanguíneo na microcirculação ocorre devido o aumento da resistência hidráulica levando a diminuição da extração de oxigênio, causando hipóxia tecidual, que favorece a glicólise anaeróbica aumentando o metabolismo anaeróbico e produção de lactato. A hiperlactatemia é um marcador da resposta ao estresse metabólico, sendo sua intensidade e duração relacionadas com a mortalidade em muitas situações (Nguyen et al., 2004 e Revelly et al., 2005).

A dosagem de lactato tem demonstrado em diversos estudos como um bom indicador de detecção precoce de hipóxia tecidual e prognóstico, representando uma ferramenta útil e de

fácil obtenção na prática clínica diária (Nguyen et al., 2004; Cicarelli et al., 2007; Almeida et al., 2006; Prado e Silva, 2009).

A realização de exames bioquímicos como as dosagens de glicemia, uréia e creatinina, também são necessárias no acompanhamento da síndrome (Silbernagl e Despopoulos, 2003). Os níveis séricos de glicose estão aumentados em pacientes com choque séptico, devido à gliconeogênese hepática, a qual ocorre em função da insuficiência de oxigênio. Os pacientes não diabéticos também podem apresentar níveis de glicemia elevados associados à resistência insulínica durante quadros de sepse grave. Entretanto, recentes trabalhos demonstram que a incidência de hipoglicemia não é desprezível nesses pacientes e que a implementação desses protocolos requer treinamento adequado e presença de vigilância constante, bem como monitoração horária da glicemia sanguínea, não apenas a capilar (Van den Berghe, 2003).

As dosagens de uréia e creatinina são marcadores de função renal e ao curso da infecção os rins sofrem intensa isquemia e redução do débito urinário, evidenciando assim o sofrimento renal em pacientes com choque séptico. Entretanto, em alguns pacientes ocorre à disfunção tubular, levando à deficiência na capacidade de concentração da urina e distúrbios ácido-básicos. A uremia no paciente grave é importante fator complicante da homeostase, levando a distúrbios hemostáticos e exacerbação da inflamação. A creatinina é o produto catabólico da fosfocreatina, do músculo esquelético sendo excretada pelos rins, principalmente por filtração glomerular devendo fazer parte da rotina diária laboratorial a realização desses marcadores e que auxiliam no acompanhamento de sinais clínicos de oligúria. Considerando as alterações, em geral, uma duplicação dos valores da creatinina indica perda de 50% da função renal (Dias, 2002; Silbernagl e Despopoulos, 2003; Tietz, 1990).

Os eletrólitos desempenham uma função bastante variada no organismo, dentre elas, destaca-se a regulação da pressão osmótica e a distribuição de água nos vários compartimentos do corpo com o intuito de manter o pH fisiológico e regular a função apropriada do coração e dos músculos.

O sódio é o cátion que está em maior concentração no meio extracelular e o potássio é o que está em maior concentração no meio intracelular, suas funções são bem estabelecidas, mas no choque séptico a partir do momento em que a célula deixa de receber seu suprimento normal de oxigênio, ocorre alteração no metabolismo aeróbico normal da célula para a forma anaeróbica, causando a redução do número de moléculas de ATP (Adenosina Trifosfato) necessárias ao acionamento normal da bomba de sódio, o não funcionamento faz com que ele

fique dentro da célula, levando a séria alteração do potencial de membrana e ao ingresso de água para o interior da célula ocasionando edema celular (Bogossian, 1992; Dias, 2002).

O baixo teor de líquido extracelular se deve a atividade da bomba de sódio, localizada na membrana celular, que expulsa o sódio das células, enquanto promove a captação ativa do potássio (Veronesi, 1999). O aumento da concentração de potássio devido à acidose metabólica é resultante do movimento do potássio intracelular para o extracelular e este descontrole deve ser acompanhado com muita atenção devido aos riscos de arritmias cardíacas letais (Xavier et al., 2005).

O cálcio está presente no plasma sob três formas distintas: cálcio livre e ionizado (forma fisiologicamente ativa) e ligado a proteínas plasmáticas (principalmente a albumina), dentre as inúmeras funções, destaca-se os processos de coagulação sanguínea, excitabilidade do músculo esquelético e cardíaco e permeabilidade da membrana no intercâmbio de sódio e potássio. No choque séptico, observa-se uma diminuição nos níveis de cálcio, e a baixa concentração causa impulsos espontâneos nos nervos periféricos, resultando em contração tetânica dos músculos por todo o corpo com conseqüente morte por paralisia respiratória (Guyton e Hall, 2002; Dias, 2002).

A hipomagnesemia, geralmente por perdas intestinais ou renais, pode causar fraqueza muscular, convulsões, vasodilatação periférica e arritmias cardíacas. As diminuições do magnésio raramente ocorrem como um fenômeno isolado, normalmente é acompanhado por desordens no metabolismo do potássio, cálcio e fósforo (Veronesi, 1999; Goldman e Bennett 2001).

Marcadores Hematológicos da Sepsis

A leucocitose, neutrofilia com desvio à esquerda e a presença de formas jovens granulocíticas, e inclusões neutrofílicas como as granulações tóxicas finas ou grosseiras, quando presentes em grande quantidade são marcadores de gravidade da infecção. Na série vermelha, a evidência de anemia e a presença de hipocromia também podem ocorrer devido ao choque pela acidose e hipotermia (Veronesi, 1999; Bick, 2003).

Os distúrbios da coagulação sanguínea também são observados em pacientes sépticos, e nas fases iniciais, através dos exames de Tempo de Protrombina (TP) e o Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA) verifica-se um aumento da coagulabilidade e, nas fases mais tardias, podendo ser observado a incoagulabilidade sanguínea. Estes testes avaliam

respectivamente a via extrínseca e a via intrínseca do sistema de coagulação (Veronesi, 1999; Bick, 2003; Dias, 2002).

A contagem de plaquetas encontra-se diminuída na maioria dos pacientes com sepse. A trombocitopenia pode ocorrer por causa de diluição durante a reposição de volume ou por destruição imunológica das plaquetas, especialmente comum durante o choque séptico. A ativação da cascata de coagulação pode levar à coagulação intravascular disseminada (CIVD), a qual resulta em trombocitopenia, diminuição de fibrinogênio, elevação dos produtos de degradação da fibrina e anemia hemolítica microangiopática (Goldman e Ausiello, 2005; Dias, 2002).

O fibrinogênio é o fator de coagulação mais abundante e que forma o coágulo de fibrina, seus níveis encontram-se elevados com os outros reagentes de fase aguda, e estão diminuídos na coagulação intravascular disseminada (CIVD) devido à depleção dos fatores de coagulação (Veronesi, 1999; Dias 2002).

O d-Dímero é um dos produtos de degradação da fibrina, ou seja, o teste é específico para a detecção da fibrinólise decorrente de fenômenos trombóticos e encontra-se alterados no organismo na CIVD (Dias, 2002).

Marcadores Inflamatórios da Sepse

Alguns marcadores como a pró-calcitonina (PCT) e a proteína C reativa (PCR), são importantes na avaliação da resposta inflamatória. Elas são necessárias para a obtenção de evidências objetivas da existência de processos infecciosos. A pró-calcitonina (PCT) foi proposta como marcador mais específico, mas seu valor prognóstico ainda não está bem estabelecido, é uma proteína, produzida pelas células C da glândula tireóide e em condições normais, essa proteína está presente em concentrações muito baixas na circulação, permanecendo no interior das células como principal peptídeo precursor da calcitonina (Becker et al., 1996). Nas infecções bacterianas limitadas a um órgão, em geral não se observa elevação significativa na concentração de PCT, mas nos processos bacterianos graves, como a sepse, níveis elevados de pró-calcitonina intacta podem ser encontrados na circulação (Oberhoffer et al., 1999; Andriolo et al., 2004).

A proteína C reativa (PCR) tem sido utilizada para essa finalidade, com baixa especificidade, no entanto, é uma das proteínas de fase aguda de comportamento positivo, e sua concentração sérica se eleva marcadamente logo após a ocorrência de uma agressão ao

organismo, e tem sido utilizada como marcador precoce e sensível da resposta aos processos infecciosos ou inflamatórios (Johnson et al., 1999; Andriolo et al., 2004).

Os biomarcadores fazem parte da nova geração de testes e suas aplicações clínicas estão baseadas nos processos reacionais e regenerativos do sistema imune, permitindo detectar precocemente mudanças nos sinais fisiológicos e a utilização no diagnóstico e monitoramento dos processos infecciosos. Estes estudam as características fenotípicas das células do sangue e do endotélio e permitem detectar e acompanhar precocemente a seqüência dos eventos celulares gerada na resposta imune e na lesão tecidual, como nos casos de SIRS e sepse (Diagnóstico Laboratorial da Sepse).

Através da citometria de fluxo é realizada a imunofenotipagem das doenças, utilizando marcadores de membrana e de citoplasma, podendo assim determinar a linhagem celular envolvida na doença, definindo quadros onde a citomorfologia e a citoquímica convencionais apresentam limitações.

A citometria de fluxo avalia as propriedades das células em suspensão, direcionadas num fluxo laminar e interceptadas uma a uma por um feixe de laser. As modificações ocasionadas nesse feixe de luz devida à presença da célula serão então detectadas e interpretadas por sensores. A luz dispersa é coletada por um sistema óptico que permite identificar as células através do seu tamanho e granularidade interna. Hemácias, plaquetas, linfócitos, monócitos e granulócitos podem ser assim identificados e quantificados. Os diferentes fluorocromos que marcam cada antígeno absorvem a luz e emitem-na num comprimento de onda maior e específico. Cada fluorocromo possui um padrão espectral distinto de absorção e emissão, de tal maneira que até três cores de luz podem ser opticamente separadas com os filtros seletivos encontrados nos citômetros comuns. Os antígenos são então detectados por diferentes detectores de fluorescência permitindo o estudo simultâneo de dois a três antígenos, utilizando-se anticorpos monoclonais específicos marcados com diferentes substâncias fluorescentes, em geral através da técnica de imunofluorescência direta (Jaroszeski e Radcliff, 1999; Imunofenotipagem das neoplasias hematológicas, www.fleury.com.br).

Entre os biomarcadores que existem hoje, destacam-se aumentados na sepse os marcadores de superfície celular (CD64 em neutrófilos; CD11b em monócitos; CD40 em monócitos; CD63 em monócitos; CD69 em Natural Killer; E-Selectina), os receptores solúveis (sCD25; sE-Selectina; sELAM-1; sTNF-R1; s TNF-RII; sCD14; molécula de adesão intracelular tipo 1 solúvel; TREM-1) as citocinas (IL-1; receptor de IL-1; IL-6; IL-8; IL-10;

IL-18; TNF; TGF; MIP-1; proteína de alta mobilidade do grupo Box-1; fator de crescimento hepático; leptina; hormônio estimulador de melanócito) os marcadores de fase aguda (Proteína C reativa; fibrinogênio; α 1 Antitripsina) os mediadores de coagulação (produto da degradação da fibrina; Fator de Von Willebrand; fibrinopeptídeo A; inibidor do ativador de plasminogênio; ativador do plasminogênio tecidual; fragmento 1+2 da protrombina; d-Dímero; trombomodulina; trombomodulina plaquetária; atividade procoagulante) e ciclo celular (estudo de apoptose linfocitária). Os biomarcadores diminuídos na sepse são: HLA-DR em monócitos, receptor de TNF em monócitos e estudo de apoptose nos neutrófilos. (Diagnóstico Laboratorial da Sepse; Osuchowski et al., 2006).

Os principais mediadores endógenos da resposta inflamatória são determinados através das dosagens de citocinas inflamatórias como as interleucinas 1, 6 e 8 (IL-1, IL-6 e IL-8), a pró-calcitonina, a proteína C reativa e a determinação do CD64 na superfície dos neutrófilos possibilitando uma compreensão melhor da resposta imunológica nos processos infecciosos.

Alguns marcadores, como a expressão do CD64 em neutrófilos representa o indicador mais específico e precoce de SIRS/sepse. Em situação normal, o CD64 é expresso constitucionalmente em monócitos, porém, no caso de sepse bacteriana, este receptor passa a ser detectado na superfície de neutrófilos nas primeiras 4 horas do início da infecção sistêmica. Esta expressão é induzida através de citocinas inflamatórias, como o fator estimulador de colônias granulocíticas (GCSF), que ativa a diferenciação de precursores na medula óssea e do Interferon-Gama (IFN- γ) que age ativando neutrófilos no sangue periférico. O CD64 está diretamente relacionado com o grau de resposta inflamatória, sendo, portanto, um marcador imunológico de alta sensibilidade e especificidade para identificar pacientes com SIRS/sepse (Diagnóstico Laboratorial da Sepse).

Detecção do Agente Infeccioso

A coleta de hemoculturas à qual é considerada padrão-ouro, o isolamento de microrganismos em líquidos orgânicos normalmente estéreis é considerado o teste mais apropriado e fundamental para o diagnóstico da sepse, mas a ausência de crescimento bacteriano não exclui o diagnóstico, por outro lado, a positividade no crescimento bacteriano enriquece o diagnóstico e permite uma conduta terapêutica mais eficaz através do agente etiológico e antibiograma (Veronesi, 1999; Gonzales et al., 2003).

Este procedimento deve ser realizado antes do início da antibioticoterapia, adotando boas práticas de coleta, realizando a limpeza da pele com soluções anti-sépticas para que não ocorra crescimento de germes contaminantes de pele, é importante que duas amostras ou mais sejam coletadas a fim de que resultados positivos concordantes indiquem uma maior probabilidade de sepse, já que o isolamento de um agente em apenas uma amostra pode ser sugestivo de contaminação por flora cutânea no momento da coleta (Silva et al., 2004; Gonzales et al, 2003).

O sangue coletado é inoculado em frasco específico, e com a utilização de métodos automatizados ocorreu um aumento na positividade e na rapidez da identificação dos microrganismos. Estes equipamentos utilizam um avançado sistema de detecção colorimétrico ou por fluorescência para a leitura da variação da produção de CO₂ no interior dos frascos de hemocultura. As amostras são agitadas continuamente numa temperatura de 35-37º C e cada frasco é monitorado 144 vezes ao dia, em intervalos de 10 minutos, para a detecção de microrganismos. Até o momento que o equipamento emite alertas visuais e sonoros avisando sobre a positividade de crescimento bacteriano. Mesmo nos sistemas modernos de culturas, o tempo para o isolamento da maioria dos patógenos é de aproximadamente 48 horas (Bochud et al., 2001; Silva et al., 2004; Gonzales et al, 2003).

O quadro abaixo resume as principais alterações laboratoriais esperadas na sepse que juntamente com a identificação do agente microbiano causador desta condição clínica pode ser útil para indicar a presença deste quadro, bem como definir sua gravidade.

Quadro I: Alterações laboratoriais características da sepse

| Marcadores Metabólicos | Marcadores Hematológicos | Marcadores da Inflamação |
|---|---------------------------------|---------------------------------|
| Hiperlactatemia | Leucopenia | Proteína C reativa ↑ |
| Acidose (pH ↓) | Leucocitose | Pró-calcitonina ↑ |
| Hiperventilação (pCO ₂ ↓) | Anemia | TNF α ↑ |
| Hipoxemia (pO ₂ ↓) | Plaquetopenia | IL-1, IL-6 e IL-8 ↑ |
| Hiperglicemia | TP/TTPA ↑ | CD64 em neutrófilos |
| Hipoglicemia | | HLA-DR ↓ |
| Uréia/Creatinina ↑ | | |
| Na ⁺ ↓ / K ⁺ ↑ Ca ⁺⁺ ↓ | | |
| Hipomagnesemia | | |

↓ resultado abaixo da normalidade ↑ resultado acima da normalidade

CONCLUSÃO

O diagnóstico precoce da infecção, que é acompanhado por um bom exame físico e juntamente com os resultados dos exames laboratoriais estabelecidos, avalia a presença de sepse e auxilia na realização da medida terapêutica mais eficaz e no controle do foco infeccioso, proporcionando assim um melhor prognóstico para os pacientes, evitando a disfunção orgânica grave que pode levar a morte.

O laboratório clínico desempenha um importante papel no acompanhamento desta síndrome e na definição do diagnóstico através dos exames verificando a sua evolução. Dentre os exames, destacam-se os de fácil acesso, a avaliação dos gases sanguíneos através da gasometria, as dosagens de lactato, a proteína C reativa, o hemograma que verifica a presença de leucocitose, neutrofilia e granulações tóxicas finas ou grosseiras e a identificação do agente microbiano através da hemocultura.

No entanto alguns biomarcadores para a monitoração da resposta inflamatória são destacados no acompanhamento da sepse. As dosagens séricas de pró-calcitonina, interleucinas e marcadores de expressão celular através da citometria de fluxo são recomendados e indicam, com boa acurácia, o prognóstico de pacientes sépticos. Mas estes marcadores reúnem uma relação custo/benefício e nem sempre é acessível a todos os serviços da saúde, deixando assim de facilitar o diagnóstico com mais rapidez.

É importante ressaltar que os profissionais da saúde estejam sempre atentos a suspeita clínica, realizando suas atividades com qualidade e que tenham consciência da gravidade deste problema, pois quanto mais rápido for o diagnóstico, maiores serão as chances de sobrevivência a sepse.

REFERÊNCIAS

- Abdulkader R.C.R.M. Utilizando bem os índices prognósticos. Rev Assoc Med Bras, v.49, n.1, p.2-2, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v49n1/15349.pdf>. [2009 set.07].
- Alberti C.; Brun-Buisson C.; Chevret S.; Antonelli M.; Goodman S.V.; Martin C.; Moreno R.; Ochagavia A.R.; Palazzo M.; Werdan K. and Gall J.R.L. Systemic Inflammatory Response and Progression to Severe Sepsis in Critically Ill Infected Patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med, v.171, n.5, p.461-468, 2005.
- Almeida L.S.S.; Amendola C.P.; Horta V.M.; Sousa E.; Gusmão C.A.B.; Silva Júnior J.M.; Rezende E. Hiperlactatemia à admissão na UTI é um determinante de morbimortalidade em intervenções cirúrgicas não cardíacas de alto risco. Rev. Bras. Ter. Intensiva, v.18, n.4, p 360-365, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbti/v18n4/07.pdf>. [2009 set. 07].

- Andriolo A.; Costa R.P.; Novo N.F. Pró-calcitonina e proteína C reativa em processos infecciosos graves. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* v.40, n.3, p.169-174, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br>. [2009 jul. 05].
- Barreto S.S.M.; Vieira S.R.R.; Pinheiro C.T.S. Rotinas em terapia intensiva. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 694 p. cap.28, 2001.
- Becker K. L.; Nylen E. S.; Snider R. H. La procalcitonine circule chez les sujets normaux. *Annales Endocrinologie*, suppl. 1, p.59, 1996.
- Bick R.L. Disseminated intravascular coagulation. Current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin N Am*, v.17, p.149-176, 2003.
- Bochud P.Y.; Glauser M.P.; Calandra T. Antibiotics in sepsis. *Intens Care Med*, v.27, n.14, p.33-48, 2001. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/wnm29y3qdql92n2b/>. [2009 ago.30].
- Bogossian L. Choque séptico: recentes aquisições de fisiopatologia e do tratamento. São Paulo: Editora Atheneu; 1992.
- Bone R.C. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med*, v.115(6), p.457-469, 1991. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1872494>. [2009 mar. 03].
- Bone R.C.; Balk R.A; Cerra F.B.; Dellinger R.P.; Fein A.M.; et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. v.101(6), p.1644-1655, 1992. Disponível em: <http://chestjournal.chestpubs.org/content/101/6/1644.full.pdf>. [2009 jun. 20].
- Bruns D.E.; Ashwood E.R.; Burtis C.A. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostic. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, p.485-529, 2006.
- Carvalho P.R.A.; Trotta E.A. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. *J de Ped.* v.79, p.S195-S204, 2003.
- Carvalho W.B.; Kopelman B.I.; Branchini O.G. Choque séptico em pediatria. Rio de Janeiro: Médica e Científica, 1999.
- Cicarelli D.D.; Vieira J.E.; Benseñor F.E.M. Lactato como prognóstico de mortalidade e falência orgânica em pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica. *Rev Bras Anestesiologia*, v.57, p.630-638, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rba/v57n6/04.pdf>. [2009 set. 07].
- Chang R.W.; Jacobs S.; Lee B. Predicting outcome among intensive care unit patients using computerized trend analysis of daily Apache II scores corrected for organ system failure. *Intensive Care Med*, v.14, p.558-66, 1988. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3221009?log\\$=activity](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3221009?log$=activity). [2009 set. 13].
- Cotran R.S.; Kumar V.E.; Robbins S.L. Patologia Estrutural e Funcional. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, cap.5, 2000.

- Dias F.S. Choque. Porto Alegre: Ed. EDIPUCRS, p.97-387, 2002.
- Diagnóstico Laboratorial da Sepse. Disponível em: <http://www.diagnosticosdaamerica.com.br/pdf/BookMedicoSEPSE.pdf> [2009 set.27].
- Engel C.; Brunkhorst F.M.; Bone H.G.; Brunkhorst R.; Gerlach H.; Grond S.; Gruendling M.; Huhle G.; Jaschinski U.; John S.; Mayer K.; Oppert M.; Olthoff D.; Quintel M.; Ragaller M.; Rossaint R.; Stuber F.; Weiler N.; Welte T.; Bogatsch H.; Hartog C.; Loeffler M. and Reinhart K. Epidemiology of sepsis Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*, v.33, p.606-618, 2007.
- Freedman J.E.; Loscalzo J. Nitric oxide and its relationship to thrombotic disorders. *J Thromb Haemost*, v.I, p.1183-8, 2003.
- Goldman L.; Ausiello D.A.; Cecil – Tratado de Medicina Interna. 22ª Ed. São Paulo: Editora Elsevier, p.715-722, 2005.
- Goldman L.; Bennett J.C. Cecil Tratado de Medicina Interna. 21ª ed., v.1, Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, p.419-428; p.1265-1266, 2001.
- Gonzales B.E.; Mercado C.K.; Johnson, L.; Brodsky N.L.; Bhandari V. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile. *J Perinat. Med*, v.31, p.60-68, 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12661146>. [2009 set. 19].
- Gorg A.; Weiss W.; Dunn M.J. Current two-dimensional electrophoresis technology for proteomics. *Proteomics*, v.4:(12), p.3665-3685, 2004.
- Guyton A.C. & Hall J.E. Tratado de Fisiologia Médica. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 632p. cap.36, 2002.
- Hotchkiss R.S.; Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Eng J Med*, v.348; p.138-150, 2003. Disponível em: <http://nejm.highwire.org>. [2009 jun.25].
- Hugonnet S.; Eggimann P.; Sax H.; Touveneau S.; Chevrolet J.C.; Pittet D. Intensive care unit-acquired infections: Is postdischarge surveillance useful? *Crit Care Med*, v.30(12), p.2636-2638, 2002. Disponível em: <http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2002/12000>. [2009 set. 10].
- Imunofenotipagem das neoplasias hematológicas; 2007. Disponível em: <http://www.fleury.com.br>. [2009 set. 27].
- Jaroszeski M.J. and Radcliff G. Fundamentals of flow cytometry. *Mol Biotech*, v.11, n.1, p.37-53, 1999. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/q803643gq03xw171/>. [2009 set. 17].
- Johnson A. M.; Rohlf E. M.; Silverman L. M. Proteins. In: Tietz textbook of clinical chemistry. 3. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, p.477-540, 1999.

- Knaus W.A.; Draper E.A.; Wagner D.P.; Zimmermann J.E. APACHE II: a severity of disease classifications system. *Crit Care Med*, v.13, p.818-829, 1985. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3928249>. [2009 set. 13].
- Mann M.; Hendrickson R.C.; Pandey A. Analysis of proteins and proteomes by mass spectrometry. *Annu Rev Biochem*, v.70, p.437-473, 2001. Disponível em: <http://arjournals.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.biochem.70.1.437>. [2009 set. 07].
- Marjanovic J.A. et al. Stimulatory roles of nitric oxide synthase 3' and guanylyl cyclase in platelet activation. *J Biol Chem*, v.280, n.45, p.37430-8, 2005.
- McCuskey R.S.; Urbaschek R.; Urbaschek B. The microcirculation during endotoxemia. *Cardiovasc Res*, 32: p.752-763, 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> . [2009 jun. 19].
- Meregalli A.; Oliveira R.P.; Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit Care*, v.8, R60-R65, 2004. Disponível em: <http://ccforum.com/content/8/2/R60>. [2009 set. 07].
- Nguyen H.B.; Rivers E.P.; Knoblich B.P.; Jacobsen G.; Muzzin A.; Ressler J.A.; Tomlanovich M.C. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and shock. *Crit Care Med*, v.32, p.1637-1642, 2004. Disponível em: <http://journals.lww.com/ccmjournal/toc/2004/08000>. [2009 set. 07].
- Oberhoffer M. et al. Katalcalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leucocytes indicates intracellular procalcitonin content. *J Crit Care*, n.14, p.29-33, 1999.
- Osuchowski M.F.; Welch K.; Siddiqui J.; Remick D.G. Circulating Cytokine/Inhibitor Profiles Reshape the Understanding of the SIRS/CARS Continuum in Sepsis and Predict Mortality. *J Immunol*, v.177, p.1967-1974, 2006. Disponível em: <http://www.jimmunol.org/cgi/reprint/177/3/1967>. [2009 set. 13].
- Petricoin E.F.; Ornstein D.K.; Liotta L.A. Clinical proteomics: Applications for prostate cancer biomarker discovery and detection. *Urol Oncol*, v.22, p.322-328, 2004. Disponível em: [http://www.urologiconcology.org/article/S1078-1439\(04\)00084-5/abstract](http://www.urologiconcology.org/article/S1078-1439(04)00084-5/abstract). [2009 ago. 09].
- Prado M.de O.; Silva Jr.A.V.S. Avaliação da dosagem de lactato e gasometria em pacientes com choque séptico internados nas UTIs. *LAES&HAES*, v.2, n.178, p.134-140, 2009.
- Ravel R. Doenças Infecciosas Bacterianas. In: *Laboratório Clínico*. 6º Ed, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, p.157-197, 1997.
- Rea Neto A. Fisiopatologia e manifestações clínicas da sepse. *Clín Bras Med Intensiva*, v.1, p.1-9, 1996.
- Revelly J.P.; Tappy L.; Martinez A.; Bollmann M.; Cayeux M.C.; Berger M.M.; Chioléro R.L. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med*, v.33, p.2235-2240, 2005. Disponível em: <http://journals.lww.com/ccmjournal/toc/2005/10000>. [2009 set. 07].

- Rittirsch D.; Hoesel L.M.; Ward P.A. The disconnect between animal models of sepsis and human sepsis. *J. Leuk Biol*, v.81, p.137-143, 2007. Disponível em: <http://www.jleukbio.org/cgi/content/full/81/1/137>. [2009 set.10].
- Roitt I.M. *Imunologia*. São Paulo: Atheneu, p.41-46, 1999.
- Silbernagl S.; Despopoulos A. *Fisiologia: texto e atlas*. 5º ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 436p. 2003.
- Silva E.; Pedro M.A.; Sogayar A.C.B; Mohovic T.; Silva C.L.O.; Janiszewski M.; Cal R.G.R.; Souza E.F. et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study. *Crit Care*, 8:R251-R260, 2004. Disponível em: <http://ccforum.com/content/8/4/R251> . [2009 jun.02].
- Soares J.C.A.; Santos M.F.; Chung J.; David C.M.N.; Domont G.B. Proteômica e Sepse. *Novas Perspectivas para o Diagnóstico*. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, v.19, n.1, p.14-22, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbti/v19n1/a02v19n1.pdf> . [2009 set. 07].
- Tietz N.W. *Clinical guide to laboratory tests*. 2ª ed. Philadelphia: Saunders, p.380-385, 1990.
- Van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrinol and Metab Clinics*, v.32(2), p.385-410, 2003. Disponível em: <http://www.endo.theclinics.com>. [2009 set. 27].
- Vanni D.S.; Horstmann B.; Benjo A.M.; Dahmer J.P.L.; Kanaan S.; Sleiman M. Óxido nítrico: inibição das plaquetas e participação na formação do trombo. *J Bras Patol Med Lab*, v.43, n.3, p.181-189, 2007.
- Veronesi R. Sepse. In: *Tratado de Infectologia*. 2ª Ed. São Paulo: Editora Atheneu, p.864-878, 1999.
- Vincent J.L.; Mendonça A.; Cantraine F.; Moreno R.; Takala J.; Suter P.M.; Sprung C.L.; Colardyn F.; Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med*, v.26, p.1793-1800, 1998. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9824069>. [2009 set. 13].
- Wilkins R.M.; Pasquali C.; Appel R.D.; Ou K.; Golaz O.; Sanchez J.C.; Yan J.X.; Gooley A.A.; Hughes G.; Humphery-Smith I.; Williams K.L. & Hochstrasser D.F. From proteins to proteomes: large scale protein identification by two-dimensional electrophoresis and amino acid analysis. *Biotechnology*, v.14, p.61-65, 1996. Disponível em: <http://www.nature.com/nbt/journal/v14/n1/abs/nbt0196-61.html> . [2009 ago.09].
- Xavier R.M.; Albuquerque G.C.; Barros E. *Laboratório na prática clínica*. 1ºed. Porto Alegre: Artmed, p.599-621, 2005.
- Zeni F.; Freeman B.; Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med*, v.25, p.1095-1100, 1997. Disponível em: <http://journals.lww.com/ccmjjournal>. [2009 jun. 25].

ENVOLVIMENTO DA VITAMINA B₁₂, DA HOMOCISTEÍNA E DO FOLATO NO DESENVOLVIMENTO DA DEMÊNCIA

INVOLVEMENT OF B₁₂ VITAMIN, HOMOCYSTEIN AND FOLATE IN THE DEVELOPMENT OF DEMENTIA

Leandro Pompermayer Olivo¹; Heryck José Stella²; Sônia Valéria Pinheiro Malheiros^{2,3}; Mércia Breda-Stella²

¹ Acadêmico da Faculdade de Medicina de Jundiaí – FMJ, Jundiaí, SP, Brasil.

² Disciplina de Bioquímica e Biofísica – Departamento de Biologia e Fisiologia – Faculdade de Medicina de Jundiaí, C.P. 1295, Jundiaí, SP, 13202-550, Brasil.

³ Disciplinas de Bioquímica Geral, Bioquímica Fisiológica e Farmacologia – Centro Universitário Padre Anchieta - UniAnchieta, Jundiaí, SP, Brasil.

Autor Responsável:

Leandro Pompermayer Olivo. End: R. Fioravante Agnello nº 122, Lenheiro, Valinhos-SP, CEP: 13272-006. Fone: (19) 9201-8124 E-mail: leandro.olivo@uol.com.br

Palavras-chave: vitamina B₁₂, cobalamina, folato, homocisteína, demência

Key-words: vitamin B₁₂, cobalamin, folate, homocysteine, dementia

RESUMO

Demência é uma desordem caracterizada por uma perda insidiosa e progressiva de memória e de funções intelectuais, que leva a uma incapacidade de relacionamento e de independência para atividades do cotidiano. A variação da idade de início da demência e a variedade de tipos de declínio cognitivo sugerem que essa condição não é exclusiva do envelhecimento. Depressão, demência e declínio da função cognitiva estão frequentemente associados com deficiência de folato e vitamina B₁₂. A frequência de baixos níveis séricos da vitamina B₁₂ em pacientes com demência varia entre 29 e 47%. Já os níveis séricos de homocisteína são maiores nos homens e nos idosos. Níveis de homocisteína estão correlacionados com a idade e inversamente correlacionados com níveis de ácido fólico e vitaminas B₆ e B₁₂. Uma vez que a homocisteína é um marcador sensível para a deficiência de vitamina B₁₂, sua elevação pode ser um marcador de um processo patogênico, assim como a própria causa da patologia.

Imagina-se que deficiência na metilação na homocisteína tenha papel principal no desenvolvimento das doenças associadas à deficiência do complexo B. A apresentação clínica dessa hipovitaminose é polimórfica, podendo se manifestar em sinais hematológicos, neurológicos e/ou mentais. A carência de vitamina B₁₂ reduz a qualidade de vida do indivíduo, pois é progressiva e fatal, se não houver tratamento. A literatura científica dos últimos 10 anos dispõe de diversas definições para a deficiência de cobalamina, dependendo principalmente da população estudada e dos métodos de pesquisa utilizados. A variedade de sensibilidade e especificidade dos testes resulta em ausência de um padrão-ouro para diagnóstico dessa carência, especialmente se considerada a população idosa. O tratamento clássico para deficiência de cobalamina, particularmente nos casos não resultantes de carência dietética, é a administração parenteral – usualmente com injeções intramusculares – da vitamina, mas comumente na forma de cianocobalamina e, mais raramente, como hidroxicianocobalamina.

ABSTRACT

Dementia is a disorder characterized by an insidious and progressive loss of memory and intellectual functions, which leads to a failure of establishing relationships and to dependence. Differences of the age of onset of dementia and the kind of cognitive decline suggests that this condition is not unique to aging. Depression, dementia and cognitive decline are often associated with deficiency of folate and vitamin B₁₂. The frequency of low levels of B₁₂ in patients with dementia ranges from 29 to 47%. As for homocysteine, serum levels are higher in male and ancients. Levels of homocysteine are correlated with age and inversely correlated with those of folic acid and vitamins B₆ and B₁₂. Since homocysteine is a sensitive marker for vitamin B₁₂ deficiency, its increase may be a marker for pathogenic processes, as well as the very cause of the disease. It is thought that a defect in the homocysteine methylation plays a major role in the development of diseases associated with deficiencies of the B vitamin complex. The clinical presentation of this vitamin deficiency is polymorphic and can be manifested in hematological, neurological and / or mental signs. The lack of vitamin B₁₂ reduces the quality of life of the individual, it is progressive and may be fatal if left untreated. The scientific literature on the last 10 years carries several definitions for cobalamin deficiency, depending mainly on the population studied and the research methods used. The different sensitivities and specificities of the available tests results in the lack of a gold standard for diagnosis of this deficiency, especially if we consider the elderly population. The

classical treatment for cobalamin deficiency, particularly in cases not caused by dietary deficiency is the parenteral administration - usually by intramuscular injections - of vitamin, but generally in the form of cyanocobalamin and, less commonly, as hidroxicyanocobalamin.

INTRODUÇÃO E OBJETIVO

Demência é uma desordem caracterizada por uma perda insidiosa e progressiva de memória e de funções intelectuais, que leva a uma incapacidade de relacionamento e de independência (Clarke, 2006). A busca do aprimoramento da prevenção da demência é um importante desafio na pesquisa médica (Cummings, 2004).

A variação da idade de início da demência e a variedade de tipos de declínios cognitivos sugerem que essa condição não é exclusiva do envelhecimento. Uma hipótese é que essa patologia pode surgir em resposta a uma interrupção do suprimento sanguíneo a uma região específica do cérebro, atuando como um gatilho para o início desse declínio em pessoas susceptíveis (Clarke, 2006).

Em 1991, Clarke e col. associaram os altos índices de homocisteína com risco de doença cardiovascular (Clarke, 1991). Anos mais tarde, associaram esse mesmo aminoácido com indivíduos com diagnóstico histológico de doença de Alzheimer (Clarke, 1998), postulando a teoria da homocisteinemia na demência (Clarke, 2006).

Assim, este trabalho objetiva revisar o papel da vitamina B12 (cobalamina), da homocisteína e do folato na patogênese da demência, através da compreensão dos mecanismos bioquímicos envolvidos, da prevalência populacional, das doenças associadas, dos riscos concomitantes da carência de B12, quadro clínico e dos métodos diagnósticos, com suas respectivas especificidades e sensibilidades.

MATERIAIS E MÉTODOS

Essa revisão contou com a leitura de 55 artigos científicos relacionados com o tema, obtidos a partir de pesquisas na base de dados Scielo e PubMed, assim como a leitura das referências bibliográficas dos artigos selecionados. Para a pesquisa foram utilizadas as palavras-chave: homocisteína, folato, deficiência de vitamina B₁₂, cobalamina e demência, tanto na língua portuguesa como na inglesa.

DISCUSSÃO

Metabolismo da Vitamina B12 (cobalamina) e do Folato

O folato e a vitamina B₁₂ têm papel fundamental na função do SNC em todas as idades, especialmente na conversão da homocisteína em metionina, essencial para síntese de nucleotídeos e para processos de metilação genômicos e não-genômicos. Ácido fólico e vitamina B₁₂ podem também promover a prevenção de alterações do SNC, de humor e demências (incluindo a doença de Alzheimer e a demência vascular) em idosos (Reynolds, 2006).

A síntese da vitamina B₁₂ não é realizada por animais ou plantas, sendo esta função restrita a alguns microrganismos. Os humanos são incapazes de sintetizar esta vitamina e, portanto, completamente dependentes da dieta para sua obtenção (Futterleib, 2005).

Homocisteína é um aminoácido derivado da ingestão de metionina, a qual é encontrada em queijos, ovos, peixe, carne e aves. É tóxica aos neurônios e vasos sanguíneos e pode induzir alterações no DNA, estresse oxidativo e apoptose (Lipton et al, 1997; Mattson e Shea, 2003). Os intermediários do metabolismo da metionina-homocisteína são *S-adenosilmetionina* e *S-adenosil-homocisteína*. O processo metabólico produz grupos metil necessários para síntese de catecolaminas e do DNA, sendo finalizado pela re-metilação da homocisteína, formando novamente metionina, com uso da vitamina B₁₂ e folato como co-fatores (Smith, 2007). A eliminação da homocisteína ocorre pela transformação em cisteína e glutatona, um importante antioxidante, requerendo B₆ e B₁₂ (Folstein et al, 2007).

A conversão do 5-metil-tetrahidrofolato para tetrahidrofolato gera os grupamentos metílicos necessários para conversão da homocisteína em metionina (vide Figura 1). A vitamina B₁₂ atua como co-fator para síntese de metionina. Quando sua concentração está baixa, ocorre o aprisionamento do folato metilado, destinado à síntese de DNA no ciclo da metionina (hipótese do aprisionamento do folato) (Hebert e Zalusky, 1962; Varela-Moreiras et al, 2009).

A síntese de homocisteína a partir da metionina e sua degradação à metionina (ciclo homocisteína-metionina) ou à cistationina estão representados na Figura 1.

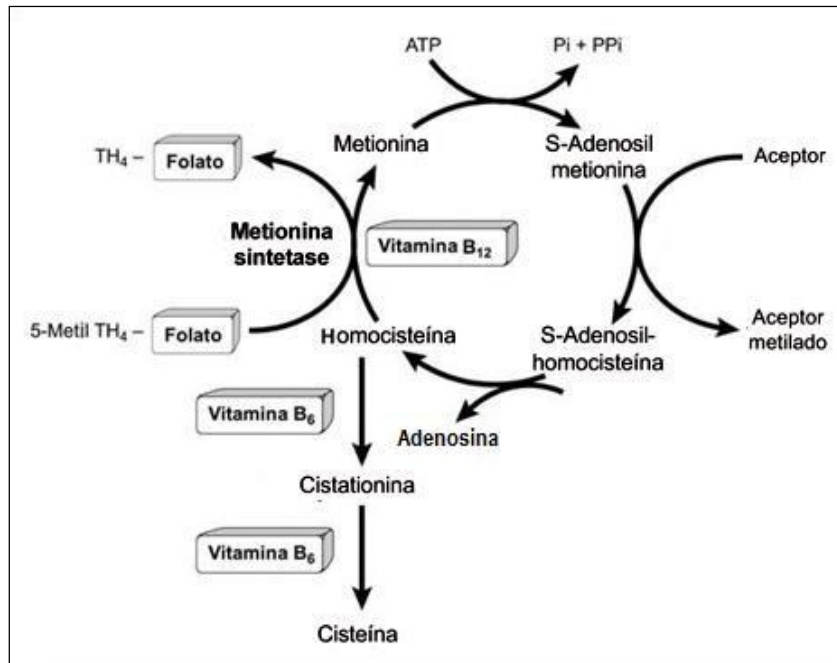


Figura 1: Metabolismo da Homocisteína (Fonte: adaptado de Troyer, 2007)

Os níveis dos componentes do ciclo homocisteína-metionina, assim como a cisteína, a glutatona e as enzimas desse processo metabólico, sofrem efeito de variação genética, da dieta, doenças renais e gastrointestinais e de diversas drogas (Folstein et al, 2007).

Uma vez que a homocisteína é um marcador sensível para deficiência de vitamina B₁₂, sua elevação pode ser um marcador de um processo patológico, assim como a própria causa da patologia (Folstein, 2007).

Prevalência

Os níveis séricos de homocisteína são maiores nos homens e nos idosos (Marengoni et al, 2004). Níveis aumentados de homocisteína foram correlacionados com a idade e inversamente correlacionados com os de ácido fólico e vitaminas B₆ e B₁₂ (Selhub, 1993). Isso poderia ser explicado por uma diminuição da ingestão de vitaminas B₆, B₁₂ e ácido fólico, uma perda progressiva da função renal e uma diminuição da atividade da cistationina B-sintase (Garcia et al 2001). No *Framingham Heart Study*, que contou com 1.160 adultos de 67 a 96 anos de idade, um nível elevado de homocisteína (> 14 mmol / litro) estava presente em 29,3% dos casos. Em outro estudo, com mulheres de idade entre 15 a 44 anos, 13% das amostras tinham níveis elevados de homocisteína plasmática total, definida como uma concentração $\geq 10,0$ mmol / litro (Giles et al, 1999). No entanto, para a população feminina é esperada uma elevação da homocisteinemia no período pós-menopausa, igualando-se à da população masculina na faixa etária correspondente, o que está diretamente relacionado com a diminuição de estrógenos (Garcia et al 2001).

Além da idade avançada e da prevalência no sexo masculino a hiperhomocisteinemia tem sido associada ao aumento da creatinina sérica e menor pontuação no teste de avaliação cognitiva *Mini Mental State Examination* (Marengoni, 2004).

As causas de deficiência de cobalamina estão representadas na Figura 2.

A má- absorção alimentar é comum na população de maior idade. Cerca de 30-40% da população idosa apresenta má absorção da vitamina B₁₂ nos principais alimentos onde está presente (de Meer et al, 2005; Varela-Moreiras et al, 2009). Estudos mais recentes afirmam que esta porcentagem pode alcançar até 53% (Andrés et al, 2009). Este fato se deve à atrofia gástrica caracterizada pela incapacidade de liberar a cobalamina dos alimentos ou à deficiência de transportadores intestinais (Carmel, 1997; Varela-Moreiras et al, 2009).

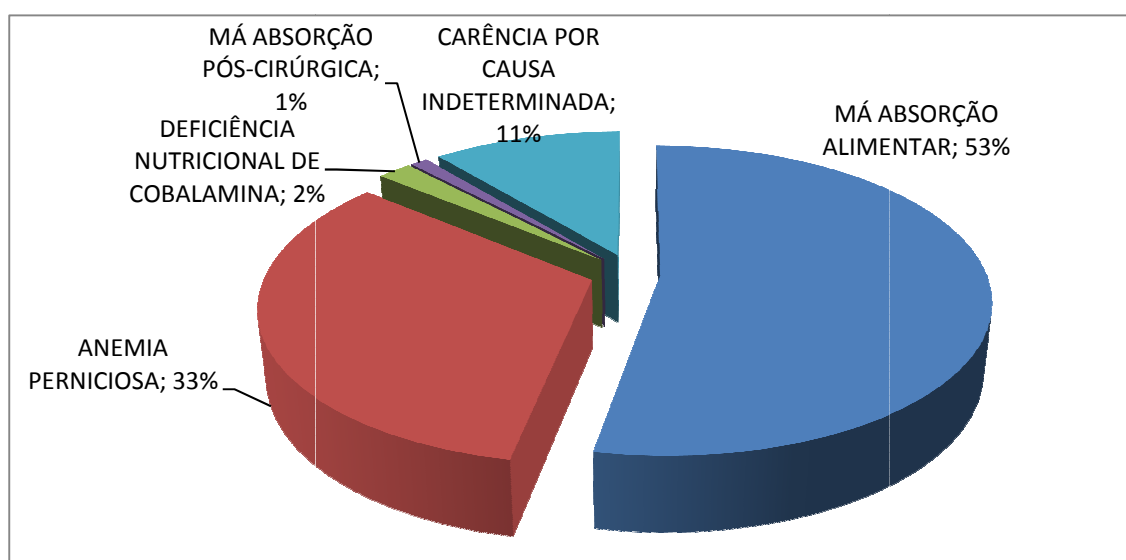


Figura 2: Causas de deficiência de Cobalamina em idosos (Andrés et al, 2009)

A baixa ingestão diária de vitamina B₁₂ e folato vem se tornando um problema de saúde pública nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, agravada ainda mais na população idosa pelas alterações gastrointestinais que tendem a piorar com o envelhecimento da população (Clarke, 2006). Estima-se que a prevalência da carência de cobalamina na população idosa varie entre 5-25%. (Scientific Advisory Committee on Nutrition, 2006 ; Varela-Moreiras et al, 2009).

Cerca de 11% dos casos de deficiência de vitamina B₁₂ resultam de causa indeterminada, 33% são decorrentes de anemia perniciosa, à dieta insuficiente, 2% de erro alimentar, 1% é devido a má-absorção pós-cirúrgica e os demais estão associados a doenças hereditárias do metabolismo da cobalamina (Futterleib, 2005; Andrés et al, 2009).

Existem medicamentos, condições sistêmicas e fatores comportamentais que também interferem no metabolismo da vitamina B₁₂, da homocisteína e do ácido fólico. Conforme

dados obtidos em estudo da Sociedade Germânica, Austríaca e Suíça de Homocisteína, drogas como metformina, omeprazol, levodopa e ciclosporina A causam elevação nos níveis de homocisteína no plasma. Condições sistêmicas como psoríase, leucemia linfocítica aguda, artrite reumatóide, hipotireoidismo, deficiência renal e fatores comportamentais como tabagismo, alcoolismo e hábito de ingerir café contribuem para o aumento da homocisteína plasmática (Stanger et al, 2004; Futterleib, 2005).

Alguns estudos encontraram níveis elevados de homocisteína na doença de Alzheimer (Clarke et al, 1998; Seshadri et al 2002) e no comprometimento cognitivo (Wright et al, 2004), mas outros não (Kalmij, 1999; Luchsinger et al, 2004).

Depressão, demência e declínio da função cognitiva estão frequentemente associados com deficiência de folato e vitamina B₁₂ (Fassbender et al, 1999; Goebels et al, 2000; Wolters, 2004). A frequência de baixos níveis de B₁₂ em pacientes com demência varia entre 29 a 47% (Goebels et al, 2000).

Fisiopatologia da Demência por Carência de B₁₂

Relatos históricos, de 1918, descrevem uma degeneração perivascular e uma degeneração focal de mielina em cérebros de pacientes com anemia perniciosa (Woltman, 1918; Adams, 1944). Imagens de ressonância magnética na deficiência de B₁₂ podem algumas vezes mostrar uma desmielinização disseminada, similar à encontrada na esclerose múltipla (Haan et al, 1987).

Imagina-se que um defeito na metilação na homocisteína tem papel fundamental no estabelecimento das patologias associadas à deficiência do complexo B (Bottiglieri, 1996).

Associado a este fato, a hiperhomocisteinemia é um fator independente de risco cardiovascular, associado à microangiopatia cerebral (Fassbender et al, 1999), sendo esta considerada a base para o desenvolvimento da demência vascular. Altos níveis de homocisteína podem também acarretar uma produção excessiva de ácido sulfídrico, que atua como antagonista endógeno de receptores da N-metil-D-aspartato podendo prejudicar as funções cognitivas através de mecanismos citotóxicos (Parneti et al, 1997).

Quadro Clínico

A apresentação clínica é bastante polimórfica, podendo se manifestar em sinais hematológicos, neurológicos e/ou mentais. A Tabela 1 mostra, resumidamente, os principais transtornos relacionados com a deficiência de B₁₂ (Goebels et al, 2000).

Tabela 1: Sinais da carência de Vitamina B₁₂ (Goebels et al, 2000)

| <u>HEMATOLÓGICOS</u> | <u>NEUROLÓGICOS</u> | <u>MENTAIS</u> |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Macrocitose ▪ Anemia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neuropatia <ul style="list-style-type: none"> ○ Parestesia distal ▪ Mielopatia <ul style="list-style-type: none"> ○ Redução sensitiva vibratória e posicional ○ Sinal de Lhermitte ○ Fraqueza simétrica dos membros ○ Outros defeitos piramidais ▪ Encefalopatia ▪ Atrofia ótica | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mudanças no Humor <ul style="list-style-type: none"> ○ Agitação ○ Depressão ○ Mania ▪ Episódios psicóticos <ul style="list-style-type: none"> ○ Paranóia ○ Alucinações visuais e auditivas ▪ Deficiência cognitiva <ul style="list-style-type: none"> ○ Cansaço ○ Confusão ○ Desorientação ○ Déficit de memória ○ <u>Demência</u> |

Pode-se ter, também, diferentes graus de severidade, que variam desde condições leves como cansaço, neuropatia sensorial, glossite atrófica (glossite de Hunter) e anomalias hematológicas como macrocitose e hipersegmentação de neutrófilos, até condições mais severas, incluindo esclerose combinada da medula espinhal, anemia hemolítica e pancitopenia (Dharmarajan et al, 2003; Andrès et al, 2005; Futterleib, 2005; Andrès et al, 2006; Carmel e Sarrai, 2006; Andrès et al, 2009).

A carência de vitamina B₁₂ reduz a qualidade de vida do indivíduo, pois é progressiva e fatal, se não houver tratamento. Anos de absorção inadequada são necessários para o esgotamento das reservas de B₁₂ do organismo, mas, a partir desse fato, a anemização é rápida (Futterleib, 2005).

Já as manifestações bucais da deficiência de B₁₂ podem consistir em úlceras aftosas que, embora sejam freqüentes nesses pacientes, também podem estar associadas a fatores imunológicos, trauma local, estresse, níveis hormonais, história familiar, hipersensibilidade a alimentos e infecções (Weusten e Wiel, 1998).

As manifestações clínicas decorrentes da deficiência de vitamina B₁₂ podem ter origem em alterações do DNA. O ácido fólico é um componente fundamental na prevenção de rupturas cromossômicas e hipometilação do DNA, mecanismo este (metilação) de reparo cromossômico que é comprometido quando a concentração de vitamina B₁₂ é baixa. Estudos

in vivo demonstraram que a deficiência de vitamina B₁₂ e elevados níveis de homocisteína têm forte correlação com o aumento da formação de micronúcleos (Fenech, 2001).

Diagnóstico

A literatura científica dos últimos 10 anos dispõe de diversas definições para a deficiência de cobalamina, dependendo principalmente da população estudada e dos métodos de pesquisa utilizados. A variedade de sensibilidades e especificidades dos testes resulta em uma ausência de um padrão-ouro para diagnósticos dessa carência, especialmente para a população idosa (Andrés et al, 2009).

O diagnóstico da deficiência de vitamina B₁₂ pode ser feito a partir de seus valores séricos, bem como dos níveis de homocisteína e de ácido metilmalônico, dois componentes da via metabólica da cobalamina. Altos níveis de homocisteína também podem ser causados por deficiência de folato e vitamina B₆. Segundo Andrès (Andrés et al, 2009), os indicadores séricos de deficiência de vitamina B₁₂ são: nível sérico de vitamina B₁₂ menor que 150 pmol/L em dois momentos diferentes; ou (2) nível sérico de vitamina B₁₂ menor que 150 pmol/L e nível sérico total de homocisteína maior que 13 µmol/L; ou (3) ácido metilmalônico acima de 0,4 µmol/L na ausência de doença renal ou deficiência de folato e vitamina B₆ (Futterleib, 2005).

Carmel e colaboradores (Carmel et al, 1999) pesquisaram as características demográficas de idosos norte-americanos negros (nascidos nos Estados Unidos ou Caribe), latinos (nascidos nos Estados Unidos, México ou América Central), brancos (com descendência européia) e asiáticos (chineses, coreanos, vietnamitas, japoneses e filipinos) com deficiência de vitamina B₁₂, bem como a associação desta com a hiperhomocisteinemia. O nível sérico de cobalamina e as concentrações de homocisteína e ácido metilmalônico foram avaliados. Níveis de cobalamina inferiores a 140 pmol/L ocorreram em 70 (11,8%) de 581 indivíduos, e níveis elevados de homocisteína foram encontrados em 154 (26,1%) de 591 indivíduos. Os resultados exibiram correlação negativa entre a concentração de homocisteína e a de cobalamina ($r = -0,34$, $p < 0,001$). O teste de regressão logística mostrou que o índice de cobalamina inferior a 140 pmol/L é um sinal preditivo para hiperhomocisteinemia. Concentrações elevadas de ácido metilmalônico foram verificadas em 97 (16,6%) de 583 indivíduos (Carmel et al, 1999).

As deficiências de folato e cobalamina geralmente são detectadas por anormalidades hematológicas como anemia macrocítica megaloblástica ou hipersegmentação de neutrófilos (Futterleib, 2005). Assim, Thompson e col. avaliaram a sensibilidade e a especificidade da

amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW), do volume corpuscular médio (VCM) e da hipersegmentação de neutrófilos para diagnóstico de deficiência de vitamina B₁₂. No estudo, foram avaliados 515 pacientes, sendo que em 61 deles o nível de B₁₂ foi inferior a 200 pg/ml. Destes, 43 foram diagnosticados como portadores de deficiência de vitamina B₁₂. A hipersegmentação de neutrófilos exibiu 91% de sensibilidade; o VCM maior que 95 fl teve sensibilidade de 62% e o RDW maior que 15 teve 54% de sensibilidade para detectar deficiência de vitamina B₁₂ (Thompson et al, 1989).

Tratamento

O tratamento clássico para deficiência de cobalamina, particularmente nos casos onde a causa não é por carência dietética, é a administração parenteral – usualmente com injeções intramusculares – da vitamina, mais comumente na forma de cianocobalamina e, mais raramente, como hidroxianocobalamina (Lane e Rojas-Fernandez, 2002; Dharmarajan et al, 2003; Andrés et al, 2009).

O tratamento envolve administração de 1.000 μ g de cianocobalamina/dia por 1 semana, seguido por 1.000 μ g /semana por 1 mês e depois 1.000 μ g/mês, pelo resto da vida do paciente (Andrès et al, 2009).

A reposição parenteral da B₁₂ promove, em alguns pacientes, significativa melhora das condições mentais (Futterleib, 2005).

As vias alternativas para administração de cobalamina que têm sido usadas são oral (Elia, 1998; Andrès et al, 2001; Andrès et al, 2003; Bolaman et al, 2003; Andrès et al 2006; Butler et al, 2006) e nasal (Slot et al, 1997; van Asselt et al, 1998).

CONCLUSÃO

A demência por déficit de B₁₂ é uma enfermidade que predomina em homens, idosos e é decorrente principalmente da má absorção decorrente da senescência e por erros alimentares, diminuindo a qualidade de vida do portador.

O quadro clínico demencial pode estar acompanhado de outros sinais de baixa concentração sérica de cobalamina e folato, tais como alterações hematológicas (anemia megaloblástica), sinais psicológicos (parestésias, fraqueza simétrica dos membros, encefalopatia) e mentais (alteração de humor, cansaço, paranóia, depressão).

Devido à ausência de um método diagnóstico ideal, deve-se considerar o déficit nutricional através da avaliação sérica da cobalamina, da homocisteína e do ácido metilmalônico, metabólitos que se acumulam na carência de B₁₂, nas reações onde é co-fator enzimático. Considera-se normal cobalamina < 150 pmol/L, homocisteína 13 μ mol/L e ácido metilmalônico > 0,4 μ mol/L. O tratamento baseia-se na oferta de cianocobalamina, tanto por via parenteral (clássica), como por via nasal/oral, todas com boa resposta e melhora do quadro de demência.

REFERÊNCIAS

- Adams RD, Kubik CS. Subacute degeneration of the brain in pernicious anemia. *N Engl J Med* 231:1–9, 1944.
- Agamanolis DP, Victor M, Harris JW et al. An ultrastructural study of subacute combined degeneration of the spinal cord in vitamin B12-deficient rhesus monkeys. *J Neuropathol Exp Neurol* 37:273–299, 1978.
- Allen RH, Stabler SP, Savage DG, et al. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. *FASEB J* 7:1344–1353, 1993.
- Andrès E, Kaltenbach G, Noel E et al. Efficacy of short-term oral cobalamin therapy for the treatment of cobalamin deficiencies related to food-cobalamin malabsorption. A study of 30 patients. *Clin Lab Haematol* 25: 161-6, 2003.
- Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE et al. Oral cobalamin therapy for the treatment of patients with food-cobalamin malabsorption. *Am J Med* 111: 126-9, 2001.
- Andrés E, Loukili NH et al. Update of Food-Cobalamin Malabsorption and Oral Cobalamin Therapy. *The Open General and Internal Medicine Journal*. 3,4-10, 2009.
- Andrès E, Kaltenbach G, Noblet-Dick M, et al. Hematological response to short-term oral cyanocobalamin therapy for the treatment of cobalamin deficiencies in elderly patients. *J Nutr Health Aging*. 10: 3-6, 2006.
- Andrès E, Affenberger S, Vinzio S et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. *Am J Med* 118: 1154-59, 2005.
- Andrès E, Affenberger S, Zimmer J et al. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. *Clin Lab Haematol* 28: 50-6, 2006.
- van Asselt DZ; Merkus FW; Russel FG; Hoefnagels WH. Nasal absorption of hydroxocobalamin in healthy elderly adults. *Br J Clin Pharmacol* 45: 83-6, 1998.

- Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V et al. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, openlabel study. *Clin Ther* 25: 3124-34, 2003.
- Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. *Nutr Rev* 54:382–390, 1996.
- Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 23: 279-85, 2006.
- Carmel R; Sarrai M. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiency: advances and controversies. *Curr Hematol Rep* 5: 23-33, 2006.
- Carmel R, Green R, Jacobsen DW et al. Serum cobalamin, homocysteine, and methylmalonic acid concentrations in a multiethnic elderly population: ethnic and sex differences in cobalamin and metabolite abnormalities 1-3. *Am J Clin Nutr.* 70:904-10, 1999.
- Carmel R. Cobalamin, the stomach, and aging. *Am J Clin Nutr.* 66:750–759, 1997
- Clarke R. Vitamin B12, folic acid, and the prevention of dementia. *N Engl J Med.* 29;354(26):2764-72, 2006.
- Clarke R, Smith AD, Jobst KA et al. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 55:1449– 1455, 1998.
- Clarke R, Daly L, Robinson K et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 324:1149-1155, 1991.
- Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 351:56-67, 2004.
- Dharmarajan TS, Adiga GU, Norkus EP. Vitamin B12 deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults. *Geriatrics* 58:30-8, 2003.
- Elia M. Oral or parenteral therapy for B12 deficiency. *Lancet* 352: 1721-2, 1998.
- Fassbender K, Mielke O, Bertsch T et al. Homocysteine in cerebral macroangiopathy and microangiopathy (letter). *Lancet* 353:1586–1587, 1999.
- Fenech M. The role of folic acid and Vitamin B12 in genomic stability of human cells. *Mutat Res.* 457:57-67, 2001.
- Folstein M, Liu T, Peter I et al. Homocysteine and depression. *Am J Psychiatry* 164:861–867, 2007.
- Futterleib A, Cherubini X. Importância da vitamina B12 na avaliação clínica. *Scientia Medica*, v. 15, n. 1, 2005.

- Garcia IS, Cerezo JFG, Ríos JJ et al. La homocisteína: ¿ El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio. *Ann Med Interna*, 18(4): 211-217, 2001.
- Giles WH, Kittner SJ, Croft JB et al. Distribution and correlates of elevated total homocyst(e)ine: the Stroke Prevention in Young Women Study. *Ann Epidemiol* 9:307–313, 1999.
- Haan J, Haupts M, Uhlenbrock D. Magnetic resonance imaging (MRI), cranial computerized tomography (CCT), evoked potentials and cerebrospinal fluid (CSF) analysis in five patients with funicular myelosis. *Neurosurg Rev* 10:209–211, 1987.
- Herbert V; Zalusky R. Interrelations of vitamin B12 and folic acid metabolism: folic acid clearance studies. *J Clin Invest*. 41:1263–1276, 1962.
- Kalmijn S, Launer LJ, Lindemans J et al. Total homocysteine and cognitive decline in a community- based sample of elderly subjects: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 150:283–289, 1999.
- Lane LA, Rojas-Fernandez C. Treatment of vitamin B12 deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother* 36: 1268-72, 2002.
- Lipton SA; Kim WK; Choi YB; Kumar S; D’Emilia DM; Rayudu PV; Arnelle DR; Stamler JS: Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci* 94:5923–5928, 1997.
- Luchsinger JA, Tang MX, Shea S et al. Plasma homocysteine levels and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 62:1972–1976, 2004.
- Marengoni A, Cossi S, De Martinis M et al. Homocysteine and disability in hospitalized geriatric patients. *Metabolism* 53:1016–1020, 2004.
- Mattson MP, Shea TB: Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 26:137–146, 2003.
- de Meer K; Finglas PM; Molloy A et al. Position paper: goals for folate and related vitamins in Europe and the developing world. *Eur J Clin Nutr*. 34:187–193, 2005.
- Metz J. Cobalamin deficiency and the pathogenesis of nervous system disease. *Annu Rev Nutr* 12:59–79, 1992.
- Norbert Goebels, Soyka M. Dementia Associated With Vitamin B12 Deficiency: Presentation of Two Cases and Review of the Literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12:3, 2000.
- Parnetti L, Bottiglieri T, Lowenthal D. Role of homocysteine in age-related vascular and non-vascular diseases. *Aging (Milano)* 9:241–257, 1997.

- Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol.* Nov;5(11):949-60, 2006.
- Scalabrino G, Monzio Compagnoni B, Ferioli ME et al. Subacute combined degeneration and induction of ornithine decarboxylase in spinal cords of totally gastrectomized rats. *Lab Invest* 62:297–304, 1990.
- Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Folate and disease prevention (Report). London: Food Standards Agency (UK); 2006.
- Selhub J, Jacques PF, Wilson PW et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 270:2693–2698, 1993.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 346:476–483, 2002.
- Slot WB, Merkus FW, Van Deventer SJ, Tytgat GN. Normalization of plasma vitamin B12 concentration by intranasal hydroxocobalamin in vitamin B12-deficient patients. *Gastroenterology* 113: 430-3, 1997.
- Smith C, Marks AD, Lieberman M. *Bioquímica médica básica de Marks*. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K et al. DACH- LIGA homocystein (German, Austrian and Swiss homocysteine society): Consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med.* 41(11):1392-403, 2003.
- Thompson WG, Cassino C, Babitz L et al. Hypersegmented neutrophils and vitamin B12 deficiency. Hypersegmentation in B12 deficiency. *Acta Haematol.* 81:186-91, 1989.
- Varela-Moreiras G, Murphy MM, Scott JM. Cobalamin, folic acid, and homocysteine. *Nutrition Reviews* Vol. 67(Suppl. 1):S69–S72, 2009.
- Wolters M, Ströhle A, Hahn A. Altersassoziierte veränderungen im vitamin-B12 und folsäurestoff wechsel: prävalenz, atiopathogenese und pathophysiologische konsequenzen. *Z Gerontol Geriatr.* 37:109-35, 2004.
- Woltman HW. Brain changes associated with pernicious anemia. *Arch Intern Med* 21:791–843, 1918.
- Wright CB; Lee HS, Paik MC; Stabler SP; Allen RH; Sacco RL: Total homocysteine and cognition in a tri-ethnic cohort: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 63:254–260, 2004.
- Weusten BLMA, Wiel A. Aphthous ulcers and vitamin B12 deficiency. *Neth J Med.* 53:172-5, 1998.