

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE BASES FARMACÊUTICAS MANIPULADAS NO MUNICÍPIO DE JUNDIAÍ – SP - Artigo Original | 02 |
| ESTRESSE OCUPACIONAL ENTRE PROFISSIONAIS DE ENFERMAGEM DE UM HOSPITAL PSIQUIÁTRICO - Artigo Original..... | 15 |
| DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE FORMULAÇÕES EM GEL PARA VEICULAÇÃO DE ÁCIDO SALICÍLICO - Artigo Original..... | 26 |
| RESÍDUOS DE PRAGUICIDAS EM ALIMENTOS - Artigo de Revisão..... | 37 |
| A DOENÇA DE CHAGAS APÓS UM SÉCULO DE SUA DESCOBERTA (1909-2009) - Artigo de Revisão..... | 52 |
| RADIOATIVIDADE A FAVOR DA SAÚDE - Artigo de Revisão..... | 67 |
| IMUNOREATIVIDADE TARDIA NÃO MEDIADA POR IgE a Ácaros da poeira DOMÉSTICA demonstrada por teste de inibição DA ADERÊNCIA DO LEUCÓCITO e POR PROVA DE PROVOCAÇÃO NASAL – Estudo de dois casos - Estudo de Caso | 79 |
| A INFLUÊNCIA DA TERAPIA DE CONTENSÃO INDUZIDA EM PACIENTE COM ALTERAÇÃO SENSORIAL: UM ESTUDO DE CASO - Estudo de Caso | 89 |

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE BASES FARMACÊUTICAS
MANIPULADAS NO MUNICÍPIO DE JUNDIAÍ – SP**

**EVALUATION OF QUALITY OF PHARMACEUTICAL BASES HANDLED IN
JUNDIAÍ – SP**

**Clara Regina Firmino¹; Mayara Cologi da Costa¹; Alana Larissa Bejati
Andrela¹; Veronica Cristina Gomes Soares²**

¹ Alunas do Curso de farmácia do Centro Universitário Padre Anchieta

² Profa. Mestre do Curso de Farmácia do Centro Universitário Padre Anchieta

Autor responsável:

Veronica C. G. Soares - e-mail: vcgsoares@gmail.com

Palavras-chave: controle de qualidade microbiológico, estabilidade físico-química e bases farmacêuticas

Keywords: microbiological quality control, physical-chemical stability and pharmaceutical bases

RESUMO

Com a expansão da área de dermatocosmética, é crescente a manipulação de produtos tópicos que utilizam bases farmacêuticas prontas associadas a ativos dermatofuncionais, como ácidos e vitaminas. Para a garantia da qualidade, são necessários cuidados na manipulação das bases farmacêuticas, principalmente em relação aos aspectos microbiológico e físico-químico de estabilidade. Este estudo buscou avaliar a estabilidade microbiológica e físico-química de 5 bases de creme Lanette[®] utilizadas em farmácias de manipulação do município de Jundiaí-SP. Os produtos avaliados foram obtidos nas farmácias de manipulação e analisados microbiologicamente, para pesquisa de bactérias Gram positivas, negativas e levedura, por meio da técnica de *pour plate*. As análises físico-químicas foram feitas a partir de testes de centrifugação, testes de estabilidade frente a diferentes temperaturas, teste de desafio e teor de cinzas solúveis e insolúveis. As amostras avaliadas estavam dentro dos padrões físico-químicos estabelecidos. No entanto, duas amostras apresentaram contaminação no teste de estabilidade microbiológica. A pesquisa salientou a importância da adoção de normas de controle de qualidade e prevenção da contaminação na produção para garantia de um produto de qualidade para o consumidor.

ABSTRACT

Because of expansion of dermatocosmetic the manipulation of topical products that use pre-prepared pharmaceutical bases is growing. The topical Active Pharmaceutical Ingredients (API) commonly associated with these bases are acids and vitamins. For quality assurance, care is needed in the handling of pharmaceutical bases, especially in the matters of microbiological and physical-chemical stability. This study sought to evaluate the microbiological stability and physicochemical bases of five Lanette® creams used in pharmacies in the city of Jundiaí-SP. The evaluated products were obtained from pharmacies and were analyzed microbiologically, to search for Gram positive and negative yeast, by the pour plate technique. Physicochemical analysis were performed using centrifuge tests, stability test against different temperatures test, challenge tests and soluble and insoluble ash content of. All samples were shown within the results set standards. Only one sample was contaminated in the testing of microbiological stability. The research underlined the importance of adopting standards of quality control and prevention of contamination in production to ensure a quality product for the consumer.

INTRODUÇÃO

A manipulação de fórmulas farmacêuticas é uma atividade antiga que permite ao farmacêutico desempenhar seu papel diante da sociedade, assistindo ao paciente de forma individualizada e não coletiva, uma vez que as fórmulas manipuladas são prescritas conforme a individualidade do paciente, de acordo com suas necessidades terapêuticas particulares (Batistuzzo et al, 2002).

Pode-se dizer com segurança que o Brasil desenvolveu um modelo de farmácia magistral sem paralelo em todo o mundo, com muitas farmácias de manipulação com mais de 20 anos de experiência e com um grau de qualidade e segurança próprios ao segmento, utilizando-se de técnicas e equipamentos modernos, desenvolvidos especialmente para a manipulação em pequena escala (Guia ABC, 2008).

Não existe um produto adequado para todos os tipos de pele (normal, seca, oleosa), pois cada uma apresenta características específicas que devem ser consideradas e respeitadas, variando de indivíduo para indivíduo (Barata, 2002). No entanto, as bases farmacêuticas são utilizadas como suportes para os ativos cosméticos. Quando acrescidas dos ativos essas bases geram produtos específicos para o tipo de pele do consumidor. Esse fato explica a ampla utilização das chamadas bases farmacêuticas pelas farmácias de manipulação (Barata, 2002; Fonseca e Prista, 2002).

As emulsões são utilizadas como bases dermatológicas para incorporação de ativos cosméticos. São formas farmacêuticas que apresentam boa aceitação pelo consumidor, pois não são gordurosas, apresentam fácil aplicação e apresentam fácil espalhamento (Ansel et al, 2000).

O creme Lanette[®] é uma base farmacêutica e apresenta as seguintes características: emulsão branca com alta viscosidade e pH entre 5,0 e 6,5. Devido à sua carga negativa é incompatível com ácidos orgânicos fortes. Atualmente é a principal base comercializada, pois é capaz de estabilizar formulações que contenham hidroquinona apresenta boa espalhabilidade e toque levemente oleoso (Batistuzzo e Itaya, 2002).

As regras de controle de qualidade para estabelecimentos farmacêuticos foram implantadas há poucos anos no Brasil, através da RDC Nº 67, DE 08 DE OUTUBRO DE 2007 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), estabelecendo que as farmácias de manipulação para se adequarem às normas precisam estabelecer testes de controle microbiológico e físico-químico, para suas matérias primas, bem como as bases farmacêuticas, e produtos acabados (ANVISA, 2010).

A implantação das normas estabelecidas pela ANVISA embora demandem gastos para os estabelecimentos farmacêuticos, garantem ao consumidor um produto de qualidade e principalmente isento de contaminações (ANVISA, 2010).

A contaminação microbiana de cosméticos causa alterações das características sensoriais, tornando-os impróprios para o uso e promove a degradação de componentes da formulação, podendo comprometer a eficácia e segurança do produto final. Dependendo do microrganismo presente, da via de administração utilizada e do estado de saúde do usuário do produto os danos gerados podem ser irreversíveis (Baird e Bloomfield, 1996).

Essas alterações levam a devolução do produto pelo consumidor e representam um prejuízo considerável as farmácias. No entanto, os testes microbiológicos são dispendiosos economicamente levando as farmácias de manipulação a analisar somente as matérias-primas e terceirizar, por lote ou amostragem, a análise do produto acabado (Baird e Bloomfield, 1996).

As fontes de contaminação microbiológica de produtos acabados são diversas e todo o processo, matéria-prima e material de embalagem envolvidos na produção podem representar um risco de contaminação. No entanto, especial atenção deve ser atribuída ao sistema de purificação da água, bem como aos processos que envolvam sua utilização, pois mudanças na fonte provedora de água é um ponto crítico para a manipulação de qualquer produto de consumo humano (Bloomfield, 1996; Pinto, 2000).

Outras fontes comuns de contaminação microbiológica são originadas pelos manipuladores. A rotina de higiene do pessoal da produção deve ser monitorada,

observando a não-utilização de adornos pelos colaboradores, lavagem das mãos e braços até os cotovelos, barbas e bigodes raspados e cabelos presos e com touca (Torres, 2005).

As matérias primas empregadas na manipulação cosmética quase nunca são estéreis. A presença de microrganismos (bactérias e fungos) é permitida desde que dentro de limites específicos. Entretanto, estes microrganismos não devem ser patogênicos em hipótese alguma (Farmacopéia Brasileira IV, 1988; Guia ABC, 2008).

Os meios de cultura, para desenvolvimento dos testes, devem ter composição completa a fim de proporcionar o crescimento bacteriano, por vezes debilitado em função das condições da própria fórmula ou ainda somado ao processo industrial envolvido durante a fabricação do produto. Para o crescimento de bactérias o meio recomendado é Muller Hinton Agar (MH), para o desenvolvimento de coliformes totais o meio indicado é MacConkey (MC) e para fungos o Sabouraud Dextrose Agar (SA) (Pinto et al, 2003).

O estudo da estabilidade físico-química de produtos cosméticos fornece informações que indicam o grau de estabilidade relativa de um produto nas variadas condições que possa estar sujeito desde sua fabricação até o término de sua validade. Modificações dentro de limites determinados podem não configurar motivo para reprovar o produto (ANVISA, 2004).

O presente estudo contribui para uma análise da estabilidade físico-química e microbiológica de amostras de base farmacêutica, creme Lanette[®], comercializadas por farmácias de manipulação, no município de Jundiaí-SP, no mês de março de 2009 comparando os resultados obtidos com os determinados pela legislação vigente. A pesquisa salienta a importância da adoção de normas de controle de qualidade físico-química e microbiológica para garantir um produto sem alterações e seguro aos consumidores.

OBJETIVO

Avaliar a qualidade da base farmacêutica, creme Lanette[®], utilizada no mês de março de 2009, no desenvolvimento de produtos cosméticos em farmácias de manipulação do município de Jundiaí – SP, para determinar a adequação das mesmas quanto às normas estabelecidas na RDC Nº 67, de 08 de outubro de 2007, da ANVISA.

MATERIAIS E MÉTODOS

Testes de estabilidade físico-química

- Variação de pH

O material utilizado para verificação da estabilidade do pH foi: fitas indicadoras de pH PAP INDIC pH 0-14 (lote HC 8202270). O pH das bases foi verificado semanalmente, por um período de sete semanas, contando a partir da aquisição das bases no mês de março de 2009. As medidas foram realizadas em temperatura ambiente (22-25°C).

- Teste de Centrifugação

Para o teste de centrifugação 2g de amostra, independente do fabricante, foram pesadas e colocadas em tubos Falcon[®] (15ml) para centrifugação a 3.000 rpm durante 30 minutos, para análise física de estabilidade dos cremes.

- Teste de análise de substâncias solúveis e insolúveis

Para a análise de substâncias solúveis e insolúveis pesou-se 2g de cada amostra em um béquer e colocou-se 5 ml de água deionizada para solubilizar e agitou-se com bastão de vidro. Colocou-se cada amostra em um funil de vidro com filtro de papel e levou-se para a mufla a 60°, após 24hs foi acondicionada no dessecador até obter peso constante.

- Teste Microbiológico

Preparo das Amostras em meio estéril: 1g de cada amostra foi pesada em balança micronal B600 número 20/18 em temperatura ambiente e diluída em 10 ml no meio Tryptic Soy Broth (TSB - lote: 100,671) após serem diluídas foram homogeneizadas em Vortex QL-901 (número de série 09601).

- Método *pour plate*

Em placas de petri autoclavadas, foram distribuídos 2 ml de cada amostra, preparadas como descrito anteriormente. Para os testes foram usados 3 meios de cultura Mueller Hinton Agar (MH - lote: 29455), Saboraud Dextrose Agar (SA - lote: 62805) e MacConkey Agar (MC - lote: 101,253). Desse modo, o MH permite o crescimento de bactérias, o SA crescimento de fungos e MC de coliformes totais.

A análise microbiológica consiste na transferência da amostra para o centro da placa de Petri estéril. Os meios de cultura foram resfriados à temperatura compatível com a fisiologia celular (45-48°C), e cerca de 20 mL, são vertidos sobre cada uma das placas contendo a amostra, seguido de homogeneização com movimentos em S ou 8 sobre a bancada de trabalho, nas quais permanecem até solidificação a temperatura ambiente. As placas são incubadas em estufa, na posição invertida. Após 7 dias de incubação a 37°C, as colônias são contadas, a vista desarmada ou com o auxílio dos

contadores de colônia tipo Quebec, abrangendo o crescimento tanto da superfície como profundidade, no interior do ágar (Pinto et al, 2003). Os testes foram realizados em duplicatas.

Todos os testes foram realizados utilizando procedimentos descritos na literatura. O estudo foi conduzido no Laboratório de Procedimentos Biológicos, Campus Centro, Centro Universitário Padre Anchieta.

- Teste de estabilidade físico-química e microbiológica para diferentes condições de armazenamento

Para avaliação de estabilidade frente a diferentes condições de temperaturas, as amostras foram acondicionadas em tubos e placas de Petri e submetidas a diferentes temperaturas: elevada (39°C) e baixa (-5°C), ou seja, pelo período de sete semanas. Os parâmetros avaliados foram: consistência, cor, homogeneidade, aspecto e textura. Os testes de estabilidade microbiológica foram realizados como descrito nos itens acima, com as amostras após a submissão de diferentes temperaturas de conservação.

- Análise estatística

Os resultados foram analisados segundo estatística descritiva, utilizando-se o programa Excel 2007 (Windows Office 2007[®]), teste de análise de variância (ANOVA). As amostras foram consideradas significativamente distintas quando o valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Os resultados dos testes realizados para avaliação físico-química e microbiológica das bases Lanette[®], obtidas em 5 diferentes farmácias de manipulação, do município de Jundiaí-SP, no mês de março de 2009 estão descritos a seguir. A análise de estabilidade de pH para as amostras demonstrou que o parâmetro não é um problema de controle físico-químico, pois todas as amostras apresentaram o mesmo pH, no tempo zero, após sete semanas de teste e mesmo após submeter as amostras a diferentes temperaturas de armazenamento (Tabela 1).

O teste de centrifugação permitiu analisar a estabilidade física dos cremes. Quando submetidos à centrifugação caso o creme não tenha boa estabilidade haverá a tendência de separação dos componentes. No entanto, para os cremes avaliados não houve separação de fases ou alterações, mesmo após armazenamento em condições adversas de temperatura, demonstrando que os cremes encontram-se dentro dos padrões estabelecidos (Figura 1).

Tabela 1 - Resultados do teste de estabilidade físico-química, para a análise através de fita universal de pH, em condições normais e após armazenamento em diferentes temperaturas das amostras obtidas no mês de março de 2009.

| AMOSTRAS | T zero | 7 semanas | 19°C | 39°C | -5°C |
|----------|--------|-----------|------|------|------|
| 1 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 |
| 2 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 |
| 3 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 |
| 4 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 |
| 5 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 |

* Os valores variam de ± 1 unidade.



Figura 1 - Avaliação de estabilidade das amostras de creme Lanette®, obtidas em 5 diferentes farmácias de manipulação, no município de Jundiaí pelo teste de centrifugação.

Uma das fontes de contaminação dos produtos cosméticos são substâncias solúveis e insolúveis. Essas substâncias podem levar a perda de características organolépticas das formulações e reações inesperadas com os ativos. Existem valores

padrões para as substâncias encontradas em bases farmacêuticas (ANVISA, 2007). A Tabela 2 apresenta os valores obtidos para essa análise.

Tabela 2 - Teor de Substâncias solúveis e insolúveis para as amostras de creme Lanette®, obtidas no mês de março de 2009.

| AMOSTRA | SUBSTÂNCIAS | |
|---------|-------------|------------|
| | SOLÚVEIS | INSOLÚVEIS |
| 1 | 44,2% | 55,8% |
| 2 | 58,3% | 41,7% |
| 3 | 51,7% | 48,3% |
| 4 | 54,6% | 45,4% |
| 5 | 46,8% | 53,2% |

A análise microbiológica de produtos cosméticos constitui uma etapa importante do processo de manipulação, pois garante a segurança aos usuários. As amostras foram avaliadas quanto à presença de bactérias e fungos, sendo a diferença propiciada pelos distintos meios de cultura empregados nos testes. Os resultados do teste de estabilidade microbiológica, por técnica de profundidade, realizados no momento de aquisição do produto, são demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3 - Análise microbiológica, pelo método de *pour plate*, de amostras de creme Lanette®, obtidos em março de 2009.

| AMOSTRA | MEIO MH | MEIO SA | MEIO MC |
|---------|---------|---------|---------|
| 1 | C | C | A |
| 2 | A | A | A |
| 3 | A | A | A |
| 4 | C | A | A |
| 5 | A | A | A |

onde C corresponde a Crescimento e A a Ausência de crescimento de microrganismos

Os testes de estabilidade acelerada submetem as amostras a variações de temperaturas para determinar se os sistemas conservantes são eficientes em manter as qualidades do produto. A variação de temperatura (-5°C e 39°C) não alterou as

características do produto, que manteve até mesmo a sua estabilidade microbiológica, com ausência de crescimento microbiano (Tabela 4). Após o teste verificou-se que as amostras não foram afetadas pelas condições de estresse não tendo nenhum tipo de alteração evidenciando assim sua instabilidade.

Tabela 4 - Análise microbiológica pelo método de pour plate de amostras do creme Lanette® obtidas no mês de março de 2009, após sete semanas de armazenamento a -5°C e a 39°C.

| AMOSTRA | TEMPERATURA (- 5°C) | | | TEMPERATURA (39°C) | | |
|---------|---------------------|---------|---------|--------------------|---------|---------|
| | MEIO MH | MEIO AS | MEIO MC | MEIO MH | MEIO AS | MEIO MC |
| 1 | A | A | A | A | A | A |
| 2 | A | A | A | A | A | A |
| 3 | A | A | A | A | A | A |
| 4 | A | A | A | A | A | A |
| 5 | A | A | A | A | A | A |

onde C corresponde a Crescimento e A a Ausência de crescimento de microrganismos

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A RDC Nº 67, DE 08/10/2007, da ANVISA estabeleceu as normas para as boas práticas de manipulação em farmácias (BPM) e a partir da sua regulamentação houve uma necessidade de adequação, por parte das farmácias que passaram a realizar um controle de qualidade efetivo, desde a aquisição da matéria prima, até o produto acabado (Pinto et al, 2003).

Uma emulsão é uma base farmacêutica termodinamicamente instável sendo, portanto necessário no desenvolvimento de sistemas emulsionados o estudo de sua estabilidade (Alves et al, 1999). A estabilidade é a capacidade que o produto tem num determinado período de tempo, de manter as suas propriedades (físico-químicas e microbiológicas) e características (organolépticas) que apresentava no momento em que finalizou a sua fabricação através de um procedimento padronizado (D'León, 2001).

A avaliação preliminar de estabilidade envolve testes como a manutenção do pH. O pH é fundamental para a estabilidade de ativos, principalmente os contidos em bases farmacêuticas. Cada ativo, dependendo de suas propriedades físico-químicas, possui uma região de pH de máxima estabilidade na qual a velocidade de decomposição

é mínima (Gil et al, 2010). Para a análise de pH as 5 amostras mantiveram estabilidade pelo período de sete semanas, quando armazenadas em temperatura ambiente, sem diferença significativa entre os valores obtidos ($p < 0,05$).

Usualmente, as preparações também são submetidas a ensaio de centrifugação para determinar sua estabilidade física (Milão, 2010). Esse ensaio fornece informações antecipadas de instabilidade do sistema tais como a floculação, que pode progredir para a coalescência (Friedrich et al, 2007). Para esse parâmetro as 5 amostras avaliadas não demonstraram separação de fases ou alterações que evidenciassem instabilidade.

As impurezas inorgânicas são geralmente decorrentes do processamento da matéria-prima ou produto, e os ensaios de pureza são associados com frequência e/ou relevância do contaminante (Gil, 2010). O teste de teor de substâncias solúveis e insolúveis é uma análise preliminar que determina a porcentagem dessas substâncias na amostra. Após o ensaio para impurezas os resultados indicaram que as amostras mantiveram as proporções entre substâncias solúveis e insolúveis, houve apenas uma inversão de quantidades para as amostras 1 e 5 em relação as demais. Essas amostras apresentam variações de formulação, o que demonstrou que embora com o mesmo nome não sejam idênticas. Alguns ativos podem apresentar comportamentos distintos quando as bases apresentam proporções diferentes de substâncias solúveis e insolúveis (Gil, 2007).

Um cosmético pode ser contaminado por uma diversidade de fatores. Há vários microrganismos causadores de doenças de pele e também existem aqueles que degradam os cremes, sem que causem doença. No entanto, mais complicados são os patogênicos uma vez que não alteram o aspecto da base farmacêutica ou do cosmético acabado, mas podem originar desde simples reações de hipersensibilidade até o surgimento de bacteremias.

O ensaio de controle microbiológico permitiu verificar que houve crescimento de bactéria, nas amostras 1 e 4. No entanto, houve ausência de crescimento em 2, 3 e 5. A qualidade microbiológica da matéria-prima empregada nas formulações de medicamentos e cosméticos é fator primordial para se alcançar eficiência e segurança para o consumidor do produto acabado (Pinto et al, 2000).

A justificativa para a contaminação de 1 e 4 pode ser explicada, pois as amostras foram produzidas com água termal. Essa água difere da utilizada pelas amostras 2, 3 e 5. Quando o estabelecimento farmacêutico opta por alterações na formulação estas devem ser avaliadas, para garantir que o produto final apresente as mesmas características do

produto original, ou seja, os ensaios de controle de qualidade são importantes para garantir ao consumidor segurança no consumo dos produtos manipulados. Um controle efetivo e testes recorrentes devem ser executados para que durante todo o período de validade do produto haja condições de uso. O resultado do teste comprova a necessidade de testes microbiológicos quando a formulação é alterada.

Os testes de controle de qualidade devem ser conduzidos sob condições que permitam fornecer informações sobre a estabilidade do produto em menos tempo possível. Para isso, amostras devem ser armazenadas em condições que acelerem mudanças passíveis de ocorrer durante o prazo de validade. A seqüência sugerida de estudos (preliminares, acelerados e de prateleira) tem por objetivo avaliar a formulação em etapas, buscando indícios que levem a conclusões sobre sua estabilidade (ANVISA, 2004).

Os testes de controle de qualidade podem ser realizados em condições aceleradas de degradação, que expõe o produto a temperatura extrema para certificar que no período de validade (normalmente 3 meses) seja representativo da qualidade dos produtos acabado. A análise dos testes de estabilidade de pH e microbiológico, após o armazenamento em condições extremas de armazenamento permitiram verificar que não houve variação de parâmetros de qualidade, pois o pH foi mantido, bem como a ausência de crescimento microbiológico. Provavelmente, as variações de temperatura funcionaram como conservantes para as amostras 1 e 4, que demonstraram contaminação quando armazenados a temperatura ambiente.

O propósito do teste de estabilidade frente a diferentes condições de temperaturas foi verificar a ocorrência de quaisquer alterações que comprometessem, outros parâmetros como: a consistência, tonalidade, cor, aspecto, textura e homogeneidade. No entanto, nenhuma instabilidade ou alteração foi verificada.

Os resultados obtidos permitem relatar que as metodologias empregadas podem ser utilizadas para detectar alterações de estabilidade físico-química e microbiológica em amostras de emulsões; as amostras analisadas apresentaram boa estabilidade físico-química, em condições de temperatura ambiente, bem como em condições adversas; as amostras 1 e 4 que apresentaram formulação distinta, por serem manipuladas com água termal, apresentaram contaminação microbiológica e as amostras 2, 3, 5 encontram-se dentro dos padrões de qualidade, estabelecidos pela ANVISA.

A partir dos dados, considera-se de importância de que as farmácias de manipulação executem análises de controle de qualidade microbiológico, sempre que

houver modificações na formulação, visando à eficácia do produto e segurança ao consumidor.

REFERÊNCIAS

- Alterthun F, Trabulsi LR. Microbiologia. In: Alterthun, F: Morfologia e Estrutura da Célula Bacteriana. 5ª edição. Rio de Janeiro: Ed. Atheneu, 2008. cap. 02. p. 760.
- Andreoli TJP, Kaneko TM, Ohara MT. Análise de qualidade microbiana de produtos não estéreis. In: Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos cosméticos. São Paulo: Ed. Atheneu, 2003. p. 81-103.
- Ansel H, Popovich N, Allen L. Farmacotécnica: Formas farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. São Paulo: Ed. Premier, 2000.
- ANVISA, 2010. Acesso em 03 de agosto de 2010. Disponível em: http://www.inca.gov/cosmeticos/bases_farmacêuticas.htm.
- Baird RM, Bloomfield SF. Microbial quality assurance in cosmetic, toiletries & non-sterile pharmaceuticals. New Yorks: Taylor & Francis, 1996. 258 p.
- Batistuzzo JAO, Itaya M, Eto Y. XVII Bases e veículos para produtos dermatológicos e cosméticos. Formulário médico farmacêutico. 2 ed. São Paulo: Ed. Pharmabooks, 2002. p. 346-360.
- Barata EAF. A Cosmetologia Princípios Básicos. São Paulo: Ed. Tecnopress, 2002. p 91-107.
- Barbosa HR, Torres BB. Microbiologia Básica In: Barbosa, HR, Torres, BB. Introdução a Microbiologia. 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005. cap. 01, p. 196.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. Brasília: ANVISA, 2004.
- Carneiro J, Junqueira LC. Biologia Celular e Molecular. In: Carneiro, J, Junqueira, LC: Os Vírus e suas Relações com as células. 8ª edição. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2005. cap. 17, p. 332.
- D'Lenon LFP. Estudo de Estabilidade de Produtos Cosméticos. Cosmetic & Tiletries, São Paulo, 13(4): 54 – 62, jul./ago, 2001.
- Farmacopéia Brasileira. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1988. Pte. 1, pag 526.
- Friedrich M, Primo FT, Funck JAB, Laporta LV, Alves MP. Avaliação de Estabilidade Físico-Química de Creme Não Iônico no formulário Nacional. Latin American Journal of Pharmacy, 26(4): 558 -562, 2007.
- Fonseca A, Prista LN. Manual de Terapêutica Dermatológica. 2 ed. São Paulo: Ed. Roca, 2002. p. 446.

- Gil ES. Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos. São Paulo: Ed. Pharmabooks, 2007. p 485.
- Gil ES. Impureza Inorgânicas. In: GIL ES. Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos. São Paulo: Ed. Pharmabooks, 2010. p. 351 – 358.

- Guia ABC de Microbiologia. Controle microbiológico na indústria de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. São Paulo: Associação Brasileira de Cosmetologia, 2008.
- Milão D. Desenvolvimento tecnológico e avaliação biológica de formas farmacêuticas plásticas contendo nanocápsulas de diclofenaco. Porto Alegre: Ed. UFRGS, 2001. Dissertação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2001.
- Pinto TJA, Kaneko TM, Ohara MT. Controle Biológico da Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos. São Paulo: Ed. Atheneu, 2000.

**ESTRESSE OCUPACIONAL ENTRE PROFISSIONAIS DE ENFERMAGEM
DE UM HOSPITAL PSIQUIÁTRICO**

**OCCUPATIONAL STRESS AMONG NURSING WORKERS IN A
PSYCHIATRIC HOSPITAL**

Cláudio José Bianchini¹; Elias Fernandes dos Santos¹; Marcos Pereira dos Santos¹;
Cristiano José Mendes Pinto²

¹ Enfermeiro, graduado no Curso de Enfermagem da Faculdade de Jaguariúna (FAJ), São Paulo, Brasil.

² Professor Adjunto do Curso de Enfermagem da FAJ. Coordenador do Curso de Enfermagem do Centro Universitário Padre Anchieta (UNIANCHIETA), Jundiaí, São Paulo, Brasil.

Autor responsável:

Cristiano José Mendes Pinto – e-mail: cristiano.pinto@anchieta.br

Palavras-chave: enfermagem, trabalho, estresse, esgotamento profissional

Keywords: nursing, work, stress, professional burnout

RESUMO

A Síndrome de *Burnout* (SB) é definida como uma resposta inadequada do indivíduo ao estresse crônico decorrente do trabalho, resultante da constante e repetitiva pressão emocional associada ao envolvimento com pessoas no trabalho. O objetivo do estudo foi identificar a prevalência da SB entre técnicos de enfermagem de um Hospital Psiquiátrico de uma cidade do interior do Estado de São Paulo. Os dados foram coletados durante o horário de trabalho dos sujeitos, que responderam o questionário *Maslach Burnout Inventory*. Os resultados mostraram que 88,2% dos sujeitos apresentaram alto nível de exaustão emocional, 97,1% alto nível de despersonalização e 94,1% com baixo nível de realização pessoal. Esse diagnóstico evidencia a necessidade de prevenção e controle da SB na presente instituição, considerando que estes profissionais compõem o maior grupo dentre os prestadores de serviços de saúde e executam a maior parte da assistência às pessoas que dependem desta instituição de saúde para seu tratamento.

ABSTRACT

The Burnout Syndrom (BS) is defined as a person's inappropriate response to the work-related chronic stress, resulting from constant and repeated emotional pressure associated with people involvement at work. The goal of this study was identify the BS occurrence

among nursing technicians in a psychiatric hospital in a city in São Paulo State. The data have been collected during the working hours of the subjects, whom answered the Maslach Burnout Inventory. The results have shown that 88.3% of the subjects displayed high level of emotional exhaustion, 97.1% have shown high levels of depersonalization and 94.1% have shown low personal accomplishment. This diagnosis is an evidence of the necessity of BS prevention and control in the present institution, since these workers are the largest group among health workers and perform most of the assistance to people whom depend on this health institution for treatment.

INTRODUÇÃO

O trabalho é uma das fontes de satisfação de diversas necessidades humanas, como auto-realização, manutenção de relações interpessoais e sobrevivência. Por outro lado, também pode ser fonte de adoecimento quando fatores de risco para a saúde são observados e quando este trabalhador não dispõe de instrumental suficiente para se proteger destes riscos (Murta e Tróccoli, 2004).

Há décadas, estudiosos como o médico psicanalista Freudenberger tem relatado inúmeros prejuízos à saúde causados pelo trabalho. Na década de 70, o termo *Burnout* foi utilizado pela primeira vez para descrever o sentimento de fracasso e exaustão causado por um excessivo desgaste de energia e recursos (Kitze e Rodrigues, 2008) consequente do estresse gerado pelo trabalho ao trabalhador.

A Síndrome de *Burnout* (SB) foi então definida como uma “resposta inadequada do indivíduo a um estresse emocional crônico, decorrente do ambiente do trabalho” (Kitze e Rodrigues, 2008). Considerada um tipo de estresse de caráter duradouro vinculado às situações de trabalho, é resultante da constante e repetitiva pressão emocional associada ao intenso envolvimento com pessoas por longo período de tempo (Carlotto e Palazzo, 2006).

A definição mais aceita atualmente sobre a SB fundamenta-se na perspectiva social-psicológica de *Maslach & Jackson*, que considera a síndrome como uma reação à tensão emocional crônica causada por se lidar excessivamente com pessoas, um construto formado por três dimensões relacionadas, mas independentes, a exaustão emocional, a despersonalização e a baixa realização profissional (Carlotto e Câmara, 2004).

Em ambientes onde há um intenso contato entre pessoas, como os profissionais que trabalham em áreas humanísticas, mais especialmente entre os profissionais da saúde, o indivíduo expõe-se frequentemente à situações que o obrigam a utilizar estratégias de enfrentamento ou de adaptação repetidas vezes (Caregnato et al, 2005).

O termo *estressante* incorpora um expressivo significado ao trabalho da enfermagem quando o associamos aos termos *exaustivo* e *cansativo*. Como estes termos estão diretamente ligados à definição do estresse e à sua relação a demandas maiores do que a capacidade de enfrentamento dos trabalhadores, assim como ao termo *responsabilidade*, vinculamos o elemento *atenção*. Estes elementos são, portanto, componentes do trabalho que dão sustentação e expandem os significados da categoria (Silva e Cruz, 2008).

Essas categorias mostram significados opostos, uma vez que, de um lado, descrevem o trabalho como estressante, de responsabilidade, e de outro, como de assistência integral e gratificante. Essa dualidade parece ser um processo compensatório, visto que o trabalho estressante é entendido como algo negativo, que causa prejuízo no desempenho global do indivíduo, por meio de experiências que produzem sentimentos de tensão, ansiedade, medo ou ameaça (Silva e Cruz, 2008). Contudo, essa situação pode ser considerada muito preocupante quando se pensa no contexto em que estão inseridos os profissionais de saúde.

Sendo assim, considera-se de extrema importância a realização de estudos para avaliar a SB entre profissionais de enfermagem, o que pode contribuir para a melhoria das condições laborais e a diminuição do sofrimento destes trabalhadores (Murofuse et al, 2005) e, conseqüentemente, a qualidade e a segurança da assistência de enfermagem.

OBJETIVO

Este estudo teve como objetivo identificar a prevalência da *Síndrome de Burnout* entre técnicos de enfermagem de um hospital psiquiátrico de uma cidade do interior do estado de São Paulo.

SUJEITOS E MÉTODO

Trata-se de um estudo exploratório e descritivo, transversal e com abordagem quantitativa. Para a coleta de dados foi utilizado o questionário *Maslach Burnout Inventory*, um instrumento usado para avaliar a SB independente das características ocupacionais da amostra (Lautert, 1997). Paralelo a este, um segundo questionário foi aplicado para o levantamento dos dados sociodemográficos dos sujeitos (Anexo 1).

A coleta de dados foi realizada após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Jaguariúna (parecer nº 273240), que garantiu o anonimato da instituição e dos indivíduos envolvidos na pesquisa.

Os dados foram coletados por um dos pesquisadores durante o horário de trabalho dos sujeitos que, após concordarem em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O hospital psiquiátrico onde o estudo foi desenvolvido se localiza numa cidade da região leste do interior do estado de São Paulo, um município com pouco mais de 60 mil habitantes. A instituição de saúde onde a pesquisa foi desenvolvida possui 160 vagas para internação de pacientes do sistema público e de planos privados de saúde, 4 enfermeiros que exerciam ações de gestão e assistência e 40 técnicos de enfermagem compondo a equipe de profissionais de enfermagem.

Foram incluídos no estudo os técnicos de enfermagem que atuavam na assistência direta aos pacientes e que aceitaram o convite para participar da pesquisa de livre e espontânea vontade, totalizando 34 sujeitos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, os sujeitos foram amostrados de acordo com sua caracterização sócio-demográfica (Tabela 1). Dos 34 sujeitos, apenas 26,5% são do gênero masculino, corroborando com estudos anteriores que relatam o predomínio de mulheres na profissão de enfermagem (Belancieri e Bianco, 2004; Magalhães et al, 2007), 70,6% apresentam idade inferior a 39 anos, 58,8% vivem com companheiro (casado ou amasiado), 29,4% tem apenas um filho e 35,3% não tem filhos.

Tabela 1 - Distribuição dos 34 sujeitos segundo os dados sócio-demográficos.

| Características | N | % |
|----------------------------|----------|----------|
| <i>Gênero</i> | | |
| Feminino | 25 | 73,5 |
| Masculino | 09 | 26,5 |
| <i>Faixa Etária</i> | | |
| 20 - 29 anos | 09 | 26,5 |
| 30 - 39 anos | 15 | 44,1 |
| 40 - 49 anos | 09 | 26,5 |
| 50 anos ou mais | 01 | 2,9 |
| <i>Estado civil</i> | | |
| Com companheiro | 20 | 58,8 |
| Sem companheiro | 14 | 41,2 |

| <i>Filhos</i> | | |
|---------------|----|------|
| 0 | 12 | 35,3 |
| 1 | 10 | 29,4 |
| 2 | 10 | 29,4 |
| ≥ 3 | 02 | 5,8 |
| Total | 34 | 100 |

Os múltiplos papéis assumidos pelas mulheres tendem a remetê-las a determinadas situações em que se sentem impotentes e frustradas por não conseguirem conciliar suas inúmeras tarefas, além da sobrecarga de trabalho com jornadas duplas ou triplas, podendo conduzi-las a um estresse emocional resultante deste acúmulo de atribuições (Pafaro e Martino, 2004; Montanholi et al, 2006).

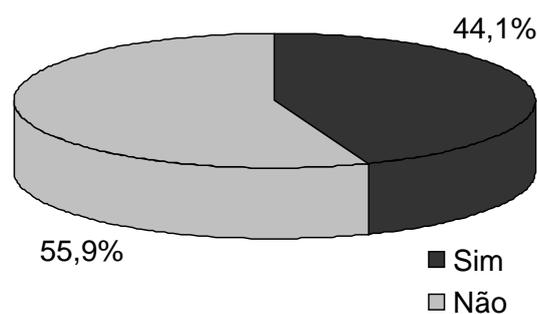


Figura 1 - Distribuição dos sujeitos segundo a prática de atividades físicas.

Dentre os entrevistados, 55,9% não praticam atividade física (Figura 1). Paralelo ao acúmulo de atribuições, a ausência de atividade física é um dos fatores determinantes ao estresse. Entre estes sujeitos 73,5% são mulheres, e estes dados corroboram com o estudo realizado por Salles-Costa et al (2003) que constatou que a população masculina tem maior adesão à prática de exercícios.

Para Pereira e Bueno (1997), o lazer tem papel fundamental enquanto meio alternativo para o relaxamento e alívio dos problemas advindos da contextualidade e do cotidiano do indivíduo, tanto a nível pessoal quanto profissional.

Segundo Montanholi et al (2006) a exigência em excesso leva à diminuição do rendimento da trabalhadora e do tempo dispensado para seu autocuidado e lazer. Dessa

forma, desenvolve-se uma situação em que o trabalho gera o estresse e a diminuição do autocuidado determina o estresse crônico.

Tabela 2 - Distribuição dos sujeitos segundo o nível de exaustão emocional.

| Nível de exaustão emocional | N | % |
|------------------------------------|----------|----------|
| Alto | 30 | 88,2 |
| Médio | 04 | 11,8 |
| Baixo | 00 | 0,0 |
| Total | 34 | 100,0 |

Em relação à exaustão emocional, 88,2% dos sujeitos (Tabela 2) apresentaram altos níveis, relatando falta ou carência de energia acompanhada de um sentimento de esgotamento emocional, que pode ser física e/ou psíquica, como também relatado por Murofuse et al (2005). Os trabalhadores percebem que já não possuem condições de despender mais energia para o atendimento de seu cliente ou demais pessoas.

A exaustão emocional é definida como uma resposta ao estresse ocupacional crônico, caracterizada por sentimentos de desgaste físico e emocional. O indivíduo sente que está sendo muito exigido e reduzido nos seus recursos emocionais (Tamayo e Tróccoli, 2002).

Costa et al (2003) ressaltam que o ambiente do hospital psiquiátrico pode ser considerado um estressor, com certa influência na ocorrência do estresse, mas não o determina, pois o estresse é relativo e recebe a influência do contexto e do indivíduo.

Os dados deste estudo relativos à exaustão emocional podem estar relacionados às características do ambiente de trabalho num hospital psiquiátrico. Tamayo e Tróccoli (2002) ressaltam que a situação é agravada em serviços onde os indivíduos trabalham numa situação de desbalanceamento crônico, na qual se demanda mais do que as pessoas podem dar, e se oferece menos do que elas precisam.

Tabela 3 - Distribuição dos sujeitos segundo o nível de despersonalização.

| Nível de despersonalização | N | % |
|-----------------------------------|----------|----------|
| Alto | 33 | 97,1 |
| Médio | 01 | 2,9 |
| Baixo | 00 | 0,0 |

| | | |
|-------|----|-----|
| Total | 34 | 100 |
|-------|----|-----|

Na dimensão do constructo SB, o endurecimento afetivo ou a insensibilidade emocional por parte do trabalhador, prevalecendo o cinismo e a dissimulação afetiva, além de ansiedade, irritabilidade, perda de motivação, redução de metas de trabalho e comprometimento com os resultados, redução do idealismo, alienação e a conduta voltada para si (Murofuse et al, 2005) são manifestações comuns à despersonalização observada em 97,1% dos sujeitos deste estudo (Tabela 3), dados superiores aos descritos na literatura para trabalhadores em Pronto Socorros (Jodas e Haddad, 2009) e hospitais de grande porte (Moreira et al, 2009).

Tabela 4 - Distribuição dos sujeitos segundo o nível de realização pessoal no trabalho.

| Nível de realização pessoal | N | % |
|------------------------------------|----------|----------|
| Alto | 00 | 0,0 |
| Médio | 02 | 5,9 |
| Baixo | 32 | 94,1 |
| Total | 34 | 100,0 |

Murofuse et al (2005) destacam que a baixa realização pessoal no trabalho é uma dimensão na qual o trabalhador se auto avalia de forma negativa e surge um sentimento de inadequação profissional que acaba afetando sua habilidade para a realização do trabalho. Neste estudo, 94,1% dos entrevistados demonstraram baixos níveis de realização pessoal.

A prevalência de profissionais com baixo nível de realização pessoal no trabalho encontrada neste estudo foi diferente dos resultados observados por Moreira et al (2009), que encontrou 50,3% dos profissionais de enfermagem com alto nível e 39,1% com médio nível de realização pessoal no trabalho.

Dentre os sujeitos deste estudo, 29,4% tem dois ou mais empregos, dado que pode ser relacionado a um dos principais fatores de insatisfação no trabalho amplamente divulgado e descrito na literatura - a baixa remuneração na área de saúde. Pafaro e Martino (2004) enfatizam que a dupla jornada de trabalho é uma prática comum entre os trabalhadores de enfermagem devido à situação econômica da área da saúde e os salários insuficientes para o sustento da família, e essa condição pode interferir em alguns aspectos referentes à qualidade de vida do trabalhador.

Rosa e Carlotto (2005) ressaltam que muitos são os fatores de satisfação no trabalho que se relacionam às dimensões da SB, e a presença da síndrome pode afetar a prestação de serviços e a qualidade do cuidado oferecido, já que afeta diretamente o profissional. Dessa forma, é evidente a necessidade de intervenções preventivas, principalmente entre os trabalhadores mais jovens da instituição.

Segundo Murofuse et al (2005) a enfermagem foi classificada pela *Health Education Authority* como a quarta profissão mais estressante, e neste contexto destacam-se as dificuldades em delimitar os diferentes papéis da profissão e, conseqüentemente, a falta de reconhecimento público, o que eleva a insatisfação do trabalhador em relação à profissão.

Rios (2008) ressalta que “*mesmo considerando os aspectos subjetivos da vida das pessoas, o ambiente de trabalho agrega os principais fatores de adoecimento do profissional de saúde no seu ofício.*”

Considerando que os trabalhadores da enfermagem estão constantemente expostos aos riscos do ambiente de trabalho e que as condições laborais implicam em longas jornadas, trabalho em turnos desgastantes, multiplicidade de funções, repetitividade, monotonia, ritmo excessivo de trabalho, dentre outros, o absenteísmo pode estar diretamente relacionado a essas condições de trabalho refletindo em sua produtividade e qualidade de vida (Delgado e Oliveira, 2005).

Telles e Pimenta (2009) enfatizam que na presença de indícios de sofrimento característicos da SB a instituição deve buscar mecanismos que auxiliem no enfrentamento de problemas relacionados à questão, sugerindo estratégias de acolhimento a esses profissionais, de forma a auxiliá-los a lidar com o sofrimento no trabalho.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo evidenciaram que o grupo estudado obteve pontuação que evidencia a Síndrome de *Burnout* nos três domínios que a compõe: 88,2% dos sujeitos estão com alto nível de exaustão emocional, 97,1% com alto nível de despersonalização e, 94,1% com baixo nível de realização pessoal no trabalho.

Estudos como este são necessários para avaliar o adoecimento dos profissionais de enfermagem pela SB, e propiciam um diagnóstico local desta situação que precisa ser prevenida e controlada pelos responsáveis destas instituições de saúde.

Considerando que os técnicos de enfermagem compõem o maior grupo dentre os

“prestadores de serviço” destas unidades de saúde, e que são os profissionais que têm mais contato e executam a maior parte da assistência aos usuários deste serviço, os dados deste estudo podem ser considerados preocupantes e evidenciam a necessidade de uma intervenção para amenizar o problema, além de novos estudos para avaliar a situação em outras instituições de saúde.

REFERÊNCIAS

- Belancieri MF, Bianco MHBC. Estresse e repercussões psicossomáticas em trabalhadores da área da enfermagem de um hospital universitário. Rev. Texto Contexto Enf. 13(1): 124-131, 2004.
- Caregnato RCA, Lautert L, Bianchi ERF. Manejo do estresse da equipe multiprofissional na sala cirúrgica. Rev. Nursing. 90(8): 513-517, 2005.
- Carlotto MS, Câmara SG. Análise fatorial do *Maslach Burnout Inventory* (MBI) em uma amostra de professores de instituições particulares. Psicol. Estudo. 9(3): 499-505, 2004.
- Carlotto MS, Palazzo LS. Síndrome de *burnout* e fatores associados: um estudo epidemiológico com professores. Cad. Saúde Pública. 22(5): 1017-1026, 2006.
- Costa JRA, Lima JVL, Almeida PC. *Stress* no trabalho do enfermeiro. Rev. Esc. Enf. USP. 37(3): 63-71, 2003.
- Delgado LM, Oliveira BRG. Perfil epidemiológico do adoecimento dos profissionais de enfermagem de um hospital universitário. Rev. Nursing. 87(8): 365-370, 2005.
- Jodas DA, Haddad MLC. Síndrome de *Burnout* em trabalhadores de enfermagem de um pronto socorro de hospital universitário. Acta Paul. Enf. 22(2): 192-197, 2009.
- Lautert L. O desgaste profissional: estudo empírico com enfermeiras que trabalham em hospitais. Rev. Gaúcha Enf. 18(2): 133-144, 1997.
- Kitze S, Rodrigues AB. *Burnout* em oncologia: um estudo com profissionais de enfermagem. Rev. Einstein. 6(2): 128-133, 2008.
- Magalhães AMM, Martins CMS, Falk MLR et al. Perfil dos profissionais de enfermagem do turno noturno do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rev. Hosp. Clínicas Porto Alegre. 27(2): 16-20, 2007.
- Montanholi LL, Tavares DMS, Oliveira GR. Estresse: fatores de risco no trabalho do enfermeiro hospitalar. Rev. Bras. Enf. 59(5): 661-665, 2006.
- Moreira DS, Magnago RF, Sakae TM et al. Prevalência da síndrome de burnout em trabalhadores de enfermagem de um hospital de grande porte da Região Sul do Brasil. Cad. Saúde Pública. 25(7): 1559-1168, 2009.
- Murofuse NT, Abranches SS, Napoleão AA. Reflexões sobre estresse e *burnout* e a relação com a enfermagem. Rev. Latino-Am. Enferm. 13(2): 255-261, 2005.
- Murta SG, Troccoli BT. Avaliação de intervenção em estresse ocupacional. Psicol.: Teor. e Pesq. 20(1): 39-47, 2004.

- Pafaro RC, Martino MMF. Estudo do estresse do enfermeiro com dupla jornada de trabalho em um hospital de oncologia pediátrica de Campinas. Rev. Esc. Enf. USP. 38(2): 152-160, 2004.
- Pereira MER, Bueno SMV. Lazer - Um caminho para aliviar as tensões no ambiente de trabalho em UTI: uma concepção da equipe de enfermagem. Rev. Latino-am. Enf. 5(4): 75-83, 1997.
- Rios IC. Humanização e ambiente de trabalho na visão de profissionais da saúde. Saúde Soc. 17(4): 151-160, 2008.
- Rosa C, Carlotto MS. Síndrome de *Burnout* e satisfação no trabalho em profissionais de uma instituição hospitalar. Rev. SBPH. 8(2), 2005. Disponível em: http://scielo.bvs-psi.org.br/scielo.php?pid=S1516-08582005000200002&script=sci_arttext&tlng=pt. [2009 set. 09].
- Salles-Costa R, Heilbor ML, Werneck GL et al. Gênero e prática de atividade física de lazer. Cad. Saúde Pública. 19(sup.2): 325-33, 2003.
- Silva IAS, Cruz EA. Trabalho da enfermeira intensivista: um estudo da estrutura das representações sociais. Rev. Esc. Enf. USP. 42(3): 554-562, 2008.
- Tamayo MR, Tróccoli BT. Exaustão emocional: relações com a percepção de suporte organizacional e com as estratégias de *coping* no trabalho. Estudos Psicol. 7(1): 37-46, 2002.
- Telles SH, Pimenta AMC. Síndrome de *Burnout* em agentes comunitários de saúde e estratégias de enfrentamento. Saúde Soc. 18(3): 467-478, 2009.

ANEXO 1

Questionário *Maslach Burnout Inventory* (MBI)

Por favor, responda se já experimentou o que é relatado. Conforme numeração abaixo, indique a frequência que descreveria melhor seus sentimentos.

1 - nunca.

4 - uma vez por semana.

2 - uma vez ao mês ou menos.

5 - algumas vezes por semana.

3 - algumas vezes ao mês.

6 - todos os dias.

- Sinto esgotado/a emocionalmente por meu trabalho.
- Sinto cansado/a ao final de um dia de trabalho.
- Meu trabalho me deixa exausto/a.
- Preocupa-me o fato de que este trabalho esteja-me endurecendo emocionalmente.
- Sinto com muita vitalidade.
- Sinto que estou trabalhando com demasia.
- Trabalhar diretamente com pessoas causa-me estresse.
- Sinto estimulado/a depois de trabalhar em contato com os pacientes.
- Sinto que atingi o limite de minhas possibilidades.
- Creio que trato alguns pacientes como se fossem objetos impessoais.
- Trabalhar com pessoas o dia todo me exige um grande esforço.
- Lido de forma eficaz com os problemas dos pacientes.
- Sinto que influencio positivamente a vida de outros através do meu trabalho.
- Tenho me tornado mais insensível com as pessoas desde que exerço este trabalho.
- Quando levanto pela manhã e vou enfrentar outra jornada de trabalho sinto cansado/a.
- Posso entender com facilidade o que sentem meus pacientes.
- Sinto frustrado/a em meu trabalho.
- Não me preocupo realmente com o que ocorre com alguns pacientes que atendo.
- Posso criar facilmente uma atmosfera relaxada para os meus pacientes.
- Tenho conseguido muitas realizações em minha profissão.
- Sinto que sei tratar de forma adequada os problemas emocionais no meu trabalho.
- Sinto que os pacientes culpam-me por alguns de seus problemas.

Questionário de dados sociodemográficos

Dados Pessoais:

Sexo: M [] F []

Idade: _____ anos.

Estado civil: Casado [] Solteiro [] Companheiro []

Possui filhos: Sim [] Não [] se sim quantos: _____

Pratica atividade física: Sim [] Não [] com qual frequência _____

Possui um hobby: Sim [] Não []

Dados profissionais:

Tempo de trabalho na instituição: _____

Total de horas semanais dedicadas ao trabalho: _____ horas

Há quanto tempo não sai de férias _____

Turno de trabalho: Manhã [] Tarde [] Noite []

Possui outro emprego: Sim [] Não []

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE FORMULAÇÕES EM GEL PARA
VEICULAÇÃO DE ÁCIDO SALICÍLICO**

**DEVELOPMENT AND EVALUATION OF GEL FORMULATIONS FOR
DELIVERY OF SALICYLIC ACID**

Lilian Pauline de Araújo Peres¹; Iara Lúcia Tescarollo Dias²

¹Graduada do Curso de Farmácia da Universidade São Francisco USF, Campinas, São Paulo

² Professora Doutora Orientadora de TCC, do Curso de Farmácia da Universidade São Francisco USF, Campinas, São Paulo

Autor responsável:

Iara Lúcia Tescarollo Dias - e-mail - iaratescarollo@hotmail.com

Palavras-chave: ácido salicílico, gel, desenvolvimento farmacotécnico

Keywords: salicylic acid gel, pharmaceutical development

RESUMO

Os géis têm sido amplamente utilizados em dermatologia com finalidades diversas, de acordo com o princípio ativo incorporado à formulação. O Natrosol[®] e o Aristoflex[®] são composições de géis com características intrínsecas e com diferentes propriedades. O ácido salicílico trata-se de um fármaco de uso tópico com propriedades queratolíticas e antimicrobianas. A incorporação do ácido salicílico em géis muitas vezes é dificultada devido suas características físico-químicas como solubilidade em meio aquoso. Artefatos técnicos podem acarretar em preparações com sensorial desagradável e qualidade questionável. O objetivo do presente trabalho consistiu no desenvolvimento e avaliação de formulações de ácido salicílico em bases de gel, empregando diferentes procedimentos para incorporação do fármaco, visando a obtenção de produtos com qualidade e sensorial agradável. A formulação de ácido salicílico a 2,0% em gel Aristoflex[®] apresentou melhores propriedades em relação aos testes de sensação tátil, odor, pH e teor.

ABSTRACT

The gels have been widely used in dermatology for diverse purposes, according to the active ingredient incorporated in the formulation. The Natrosol[®] and Aristoflex[®] are gels compositions with intrinsic characteristics and different properties. Salicylic acid has used keratolytic and antimicrobial topic drug. The incorporation of salicylic acid in gels is often hampered by their physicochemical characteristics. Technical artifacts may

result in preparations with unpleasant sensory and questionable quality. The objective of this work was the development and evaluation of formulations containing salicylic acid in gel bases, using different procedures for incorporation of the drug, aiming to produce quality products and a pleasant feel. The formulation of salicylic acid 2.0% gel Aristoflex® showed better properties in relation to tests of tactile sensation, odor, pH and content.

INTRODUÇÃO

A transformação de fármacos em produtos comerciais tem amplo espaço na área farmacêutica. O desenvolvimento de formulações requer consideração das características físicas, químicas, físico-químicas e biológicas dos princípios-ativos e matérias-primas usados na elaboração do produto, assim como a anatomia fisiológica do local de administração e absorção. Essa é a área de responsabilidade dos farmacêuticos formuladores especializados no campo da farmacotécnica (Allen et al, 2007).

De acordo com a Farmacopéia Brasileira 5a. edição, géis são definidos como formas farmacêuticas semissólidas de um ou mais princípios ativos que contém um agente geleificante para fornecer firmeza a uma solução ou dispersão coloidal (um sistema no qual partículas de dimensão coloidal – tipicamente entre 1 nm e 1 mm – são distribuídas uniformemente através do líquido) (Brasil, 2010a).

Os géis são obtidos por misturas de materiais naturais ou sintéticos na água ou mistura de solventes, em um processo chamado geleificação (Allen et al, 2007). Geralmente, as substâncias formadoras de géis são polímeros que, quando dispersos em um meio aquoso doam viscosidade à preparação. Além do agente gelificante e da água, as formulações à base de gel podem conter fármacos, solventes, conservantes antimicrobianos e estabilizantes. Dentre os polímeros empregados na formulação de géis de uso tópico destacam-se gomas naturais; materiais semi-sintéticos como metilcelulose, hidroxietilcelulose (Natrosol®), hidroxipropilmetilcelulose e carboximetilcelulose; polímeros sintéticos derivados do ácido carboxivinílico (Carbopol®) e polímeros hidrofílicos (Aristoflex®) (Allen et al, 2007; Zanini, 2007). O sensorial promovido pelos diferentes polímeros é bastante variável, sendo que alguns géis apresentam toque mais seco enquanto outros são mais pegajosos.

Géis medicamentosos podem ser preparados para serem administrados por diversas vias como cutânea, transdérmica, nasal, vaginal, e ocular (Allen et al, 2007).

Sob o ponto de vista dermatológico, géis constituem-se numa forma farmacêutica amplamente usada, pois apresentam características sensoriais agradáveis,

sendo adequados para produtos com finalidades de proteção, lubrificação, hidratação ou outros efeitos, de acordo com o princípio ativo incorporado à formulação (Nairn, 2004). Na pele, os géis se liquefazem ao contato, deixando uma camada delgada não-gordurosa e não oclusiva (Allen et al, 2007).

O ácido salicílico (Figura 1), algumas vezes mencionado como beta-hidroxiácido (β -hidroxiácido), geralmente é comercializado em produtos de venda livre usados para o tratamento da acne. O fármaco é veiculado nas formas de sabões, detergentes, loções tônicas, emulsões fluidas e géis, em concentrações que variam de 0,5 a 2,0 %, podendo chegar a 20% dependendo da finalidade de uso. Apresenta propriedades queratolíticas (esfoliantes) e antimicrobianas, o que significa que afina a camada espessa da pele e age evitando a contaminação por bactérias e fungos oportunistas (Draelos, 2005; Prista e Fonseca, 2000; Prista et al, 1995). Além de ser utilizado no tratamento da acne, também é empregado no tratamento de pele hiperqueratótica em condições de descamação como: caspa, dermatite seborréica, ictiose e psoríase (Prista et al, 1995). É caracterizado ainda por ser um regularizador da oleosidade e antiinflamatório potencial (Draelos, 2005; Prista e Fonseca, 2000).

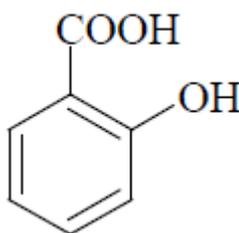


Figura 1 - Fórmula estrutural do ácido salicílico (Brasil, 2010b).

O ácido salicílico vem sendo utilizado na composição de inúmeros produtos dermatológicos produzidos em farmácias de manipulação (Batistuzzo et al, 2002). De acordo com Okuyana (2010), preparações magistrais de uso externo carecem de estudos que relacionem o ativo aos adjuvantes farmacotécnicos e as concentrações de uso, dentre outras informações necessárias para obtenção de produtos com qualidade.

Cabe salientar que o desenvolvimento e avaliação das características de preparações tópicas contribuem na orientação da formulação e do material de acondicionamento adequado e permitem fornecer subsídios para o aperfeiçoamento dos produtos, estimar o prazo de validade fornecendo informações para a sua confirmação e auxiliar no monitoramento das características organolépticas, físico-químicas e microbiológicas, produzindo dados sobre a confiabilidade e segurança dos produtos (Baby et al, 2004).

A incorporação do ácido salicílico em preparações de uso tópico muitas vezes é dificultada pelo fato do fármaco se apresentar na forma de cristais comprometendo a solubilização e dispersão sobretudo em sistemas aquosos. Artefatos técnicos podem acarretar preparações com sensorial desagradável e qualidade questionável. Desta forma, o objetivo do presente trabalho consistiu no desenvolvimento de formulações de ácido salicílico em bases de gel, empregando diferentes procedimentos para incorporação do fármaco, visando à obtenção de produtos com qualidade e sensorial agradável.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram preparados lotes de 250 g dos géis de ácido salicílico à base de Natrosol[®] e Aristoflex[®] empregando-se as matérias-primas de grau de pureza farmacêutico a seguir: hidroxietilcelulose 250 HHR (Natrosol[®]); metilparabeno (Nipagin[®]); ácido salicílico (99,98 %); propilenoglicol; água destilada; álcool etílico; polímero hidrofílico (Aristoflex[®] AVC); imidazolidinil uréia. A Tabela 1 descreve a composição quali e quantitativa das formulações. As quantidades de cada componente foram estabelecidas de acordo com os critérios de segurança relatados na literatura especializada (Kibe, 2000).

Tabela 1 - Formulações propostas para o preparo do gel ácido salicílico.

| Composição | Porcentagem (%) | | | |
|---|-----------------|-----------|-----------|-----------|
| | Fórmula 1 | Fórmula 2 | Fórmula 3 | Fórmula 4 |
| Ácido salicílico | 2,0 | 5,0 | 2,0 | 5,0 |
| Propilenoglicol | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Álcool etílico | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Hidroxietilcelulose (Natrosol [®]) | 2,0 | 2,0 | - | - |
| Polímero hidrofílico (Aristoflex [®] AVC) | - | - | 2,0 | 2,0 |
| Metilparabeno | 0,15 | 0,15 | | |
| Imidazolidinil uréia | - | - | 0,15 | 0,15 |
| Água Deionizada qsp | 100 | 100 | 100 | 100 |

Técnica de preparo do gel de ácido salicílico em Natrosol®

O gel foi preparado dispersando-se a hidroxietilcelulose (Natrosol®) em água. Incorporou-se o metilparabeno previamente dissolvido no álcool e a seguir, aqueceu-se sob agitação. Após geleificação, o gel obtido foi resfriado. Incorporou-se a seguir o ácido salicílico previamente dissolvido em propilenoglicol e álcool. O produto obtido foi acondicionado, rotulado e analisado quanto ao aspecto, características sensoriais e parâmetros físico-químicos.

Técnica de preparo do Aristoflex®

O gel foi preparado dispersando-se o polímero hidrofílico (Aristoflex® AVC) e a imidazolidinil uréia em água, batendo-se, a seguir, com o auxílio de um mixer. A seguir, incorporou-se o ácido salicílico previamente triturado e levigado em propilenoglicol, a seguir, foi dissolvido em álcool. O gel obtido foi acondicionado, rotulado e analisado quanto ao aspecto, características sensoriais e parâmetros físico-químicos.

Determinação do aspecto

A avaliação do aspecto das preparações foi realizada segundo adaptação de Prista et al (1995), sendo baseada em critérios subjetivos, a partir de uma escala de valores arbitrários. Coletou-se a quantidade necessária para perfazer um total de 10 g da amostra, transferiu-se para placa de Petri, após prévia homogeneização, observou-se seu aspecto, maciez e presença de bolhas de ar. As amostras foram classificadas como: homogênea ou heterogênea, com brilho ou sem brilho. O aspecto geral do produto também foi classificado segundo os seguintes critérios: normal sem alterações; levemente separado; levemente precipitado ou levemente turvo; separado, precipitado ou turvo (Brasil, 2004).

Teste de homogeneidade por centrifugação

Aproximadamente 5g de cada amostra foram submetidas a ação de centrífuga, à velocidade de 3000 rpm, por 30 minutos sob temperatura ambiente. Em seguida avaliou-se visualmente a homogeneidade, o nível de afloramento, sedimentação ou separação de fase na amostra (Brasil, 2004).

Determinação do odor

A determinação do odor de cada gel foi efetuada segundo modificações da técnica proposta por Prista et al (1995), como segue: coletou-se quantidade necessária para perfazer um total de 10g da amostra, transferiu-se para placa de Petri após prévia homogeneização. Os resultados da determinação do odor foram registrados de acordo

com a seguinte escala: 1. Desagradável; 2. Pouco agradável; 3. Moderadamente agradável; 4. Agradável; 5. Muito agradável.

Determinação da sensação tátil

A determinação da sensação tátil de cada gel foi efetuada segundo modificações da técnica proposta por Prista et al (1995), como segue: aplicou-se e friccionou-se cerca de 2,5g do produto no dorso da mão, depois desta ter sido lavada e seca. Os resultados das características sensoriais foram registrados de acordo com a escala: demasiadamente duro e desagradável; demasiadamente liso e desagradável; duro, porém aceitável; liso, porém, aceitável; pouco agradável; agradável; muito agradável; pegajoso; áspero.

Determinação do potencial hidrogeniônico (pH)

A determinação do pH foi realizada utilizando-se potenciômetro digital, diluindo-se preparações na proporção de 10% em água deionizada decarbonatada. Efetuaram-se três leituras consecutivas, obtendo-se como resultado a média das leituras do potenciômetro (Prista et al, 1995; Brasil, 2004).

Determinação do teor do princípio ativo

A determinação do teor do princípio ativo baseou-se na adaptação da análise volumétrica por neutralização de acordo com o seguinte protocolo: transferiram-se 10 g da amostra para erlenmeyer, adicionaram-se 25 mL de etanol, previamente neutralizado com hidróxido de sódio 0,1 mol/L, e 20 mL de água destilada decarbonatada e 0,1 mL de fenolftaleína solução indicadora. Titulou-se com hidróxido de sódio 0,1 mol/L. Para efeito de cálculo empregou-se o fator titulométrico: cada mL de hidróxido de sódio 0,1 mol/L equivale a 13,812 mg de $C_7H_6O_3$ (ácido salicílico). O procedimento foi repetido por três vezes e o resultado expresso pela média \pm desvio padrão. A especificação do teor é de 90 a 110% de ácido salicílico no produto acabado (Brasil, 2010b).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

É responsabilidade do formulador o desenvolvimento de formulações dermatológicas estáveis, eficazes e seguras durante todo o tempo que durar seu prazo de validade. A escolha correta da base de uso tópico é de extrema importância para a qualidade e efeito sensorial do produto final. Neste trabalho, foram desenvolvidas formulações contendo ácido salicílico em diferentes concentrações, empregando-se dois polímeros formadores de gel, a fim de se estabelecer um grau de comparação quanto às características físico-químicas e sensoriais dos produtos obtidos.

O ácido salicílico é considerado um hidroxiácido de fundamental importância para prevenção e tratamento de certas afecções da pele, apresenta ação queratolítica, antimicrobiana, antiinflamatória e reguladora da oleosidade (Draelos, 2005).

Em relação à solubilidade, o ácido salicílico é pouco solúvel em água, muito solúvel em acetona, facilmente solúvel em etanol e éter etílico, ligeiramente solúvel em clorofórmio e óleos graxos (Brasil, 2010b). Para este trabalho, utilizou-se o propilenoglicol e o álcool para favorecer a levigação e a dissolução do ácido salicílico antes da sua incorporação no gel. Para avaliar a influência das diferentes concentrações do ácido salicílico em gel, o mesmo foi utilizado nas concentrações de 2,0 e 5,0%. O metilparabeno (Nipagin®) foi utilizado com ação conservante na preparação do gel contendo hidroxietilcelulose (Natrosol®). Sua atividade é influenciada por fatores como: a concentração em que se encontra na fórmula, temperatura e pH do meio (Kibe, 2000). A imidazolidinil uréia foi usada como conservante no gel Aristoflex®.

O propilenoglicol caracteriza-se por ser um líquido inodoro, miscível em água, álcool, ésteres, cetonas e clorofórmio em todas as proporções. Possui propriedade umectante e hidratante. Sua ação umectante favorece a fixação da umidade a pele e ao produto (Prista et al, 1995; Kibe, 2000). Nas fórmulas propostas o propilenoglicol foi usado como umectante e solvente do ácido salicílico. A água foi utilizada como veículo da preparação.

O Aristoflex® AVC é um co-polímero sintético de ácido sulfônico acrilildimetiltaurato e vinilpirrolidona neutralizado com amônia. É um agente formador de gel em sistemas aquosos, bem como agente espessante em emulsões óleo/água. Os géis formulados com Aristoflex® AVC são cristalinos apresentando boas propriedades sensoriais. É estável com vários princípios ativos, inclusive hidroxiácidos formulados em preparações com caráter ácido (Zanini, 2007).

O Natrosol® também conhecido como 2-hidroxietílico da celulose ou hidroxietilcelulose (HEC) é utilizado como adjuvante farmacêutico. Trata-se de um polímero de caráter não-iônico, formador de gel em sistemas aquosos, agente espessante altamente eficiente usado em várias preparações tópicas. Também se apresenta estável com vários princípios ativos formulados em preparações com ampla faixa de pH (Kibe, 2000).

As formulações propostas neste trabalho foram avaliadas em relação ao aspecto, homogeneidade por centrifugação, odor, avaliação tátil, pH e teor do princípio ativo, conforme pode ser observado na Tabela 2.

Tabela 2 - Resultados obtidos na avaliação das características dos géis de ácido salicílico.

| Parâmetros avaliados | Formulações* | | | |
|----------------------|--|--|-----------------------------------|---------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Aspecto | Gel com brilho e visível presença de pequenos cristais | Gel com brilho e visível presença de pequenos cristais | Gel com brilho | Gel com brilho |
| Homogeneidade | Heterogêneo | Heterogêneo | Homogêneo | Homogêneo |
| Odor | Acético Desagradável | Acético Desagradável | Inodoro Moderadamente e agradável | Inodoro Moderadamente agradável |
| Avaliação tátil | Áspero e pegajoso Desagradável | Áspero e pegajoso Desagradável | Agradável | Pegajoso Desagradável |
| pH (solução 10%) | 2,6 | 2,5 | 2,7 | 2,5 |
| Teor (%) | 91,0 ± 0,5 | 101,0 ± 0,7 | 97,8 ± 0,5 | 101,9 ± 0,4 |

* Formulação 1: ácido salicílico 2% em Natrosol[®]; Formulação 2: ácido salicílico 5% em Natrosol[®]; Formulação 3: ácido salicílico 2% em Aristoflex[®]; Formulação 4: ácido salicílico 5% em Aristoflex[®].

A avaliação do aspecto teve como objetivo verificar alterações como separação de fases, precipitação, e turvação permitindo o reconhecimento primário do produto. O teste de centrifugação produz estresse na amostra simulando um aumento na força de gravidade, aumentando a mobilidade das partículas e antecipando possíveis instabilidades, representa uma ferramenta importante na avaliação dos produtos (Brasil, 2004). De acordo com a Tabela 2, observa-se que as formulações 1 e 2 propostas neste trabalho, apresentaram-se heterogêneas frente às condições empregadas no teste. Nas preparações 1 e 2, foi possível observar a presença de pequenos cristais de ácido salicílico prejudicando a qualidade final do produto. Apenas as formulações 3 e 4 apresentaram-se homogêneas. Estes fatores podem estar relacionados com a técnica

proposta para a incorporação do ácido salicílico no gel, influência da trituração e levigação, tipo de sistema solvente empregado e propriedades dos polímeros usados na produção dos géis.

As características relacionadas ao brilho foram observadas visualmente, como resultado pôde-se notar que o brilho é uma característica intrínseca do tipo de base. O odor foi comparado ao do padrão e foi mensurado diretamente através do olfato, um parâmetro subjetivo, mas aceito e preconizado pelo Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (Brasil, 2004).

De acordo com os resultados obtidos na determinação potenciométrica de pH, foi possível avaliar que as formulações se apresentaram na faixa de 2,5 a 2,7. A diferença do pH entre as formulações não foi considerada significativa. Ressalta-se que neste ensaio não houve aumento significativo do pH em relação ao aumento da concentração de ácido salicílico, isto se deve ao fato do fármaco ser um ácido orgânico fraco com pKa 2,97 (Lund, 1994). Por outro lado, dados apontam que em pH 3-4 o ácido salicílico exibe maior atividade no tratamento de doenças de pele porém, seu uso freqüentemente está associado à irritação, queimação e ardência (Rehin et al, 2004). Dentro deste contexto, é importante lembrar que a pele apresenta pH levemente ácido (4,6 – 5,8), que contribui na proteção contra microrganismos, além disso, as secreções cutâneas apresentam apreciável capacidade tamponante (Rodrigues, 1995). Diante do exposto, considera-se que utilização das formulações tópicas de gel de ácido salicílico propostas neste trabalho, deverá seguir rigorosos critérios de indicação, dependentes da concentração e freqüência de uso, já que as preparações obtidas mantiveram-se numa faixa de pH entre 2,5-2,7.

O sensorial promovido pelos diferentes polímeros foi variável. As formulações 1 e 2 preparadas com o polímero hidroxietilcelulose (Natrosol[®]) apresentaram-se ásperas e pegajosas quando comparadas com as formulações 3 e 4 preparadas com o polímero hidrofílico (Aristoflex[®]) que apresentaram melhor sensorial. A avaliação sensorial pode ser considerada subjetiva, mas é de extrema importância para a aquisição de um produto pelo consumidor. As características sensoriais também podem estar relacionadas à técnica de preparo e composição das formulações.

Para a determinação do teor, optou-se em utilizar a análise volumétrica em função de sua praticidade. De acordo com os resultados obtidos, foi possível observar que as formulações propostas apresentaram-se dentro dos limites especificados para o teor, ou

seja, os resultados mantiverem-se entre 90 a 110% de ácido salicílico, conforme especificado (Brasil, 2010b).

CONCLUSÃO

Nas condições experimentais do presente trabalho, foi possível concluir que o objetivo proposto foi atingido; foi possível desenvolver diferentes formulações de gel de ácido salicílico; a concentração dos componentes, a técnica de preparo e o tipo de polímero escolhido para à base gel influenciaram decisivamente na obtenção do produto final; os testes realizados foram importantes para avaliar a melhor opção farmacotécnica; a formulação de ácido salicílico a 2,0% em gel Aristoflex[®] apresentou propriedades satisfatórias em relação aos testes realizados, principalmente no que tange ao teor, pH, sensação tátil e odor; serão necessárias avaliações mais específicas e concretas para assegurar a qualidade, eficácia, segurança das preparações; como por exemplo, análise do controle microbiológico, toxicidade, irritação dérmica, e estabilidade frente a diferentes condições de armazenamento.

REFERÊNCIAS

- Allen Jr LV, Popovich NG, Ansel HC. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8 ed. Porto Alegre: Ed. Artmed, 2007, p.307–308.
- Baby AR et al. Estabilidade de produtos de aplicação tópica: ensaios aplicados aos produtos cosméticos e dermatológicos emulsionados. Intern. J. Pharm. Comp. Edição Brasileira. São Paulo, 6(3): 130-139, mai/jun, 2004.
- Batistuzzo JAO, Itaya M, Eto Y. Formulário médico-farmacêutico. 2 ed. São Paulo: Ed. Tecnopress, 2002. p. 390-391.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, 5 ed. Brasília: Anvisa, 2010a. v.1. 524 p.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, 5ed. Brasília: Anvisa, 2010b. v.2. 808 p.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário Nacional, Brasília: Ministério da Saúde, 2005, 172p.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de estabilidade de produtos cosméticos (séries temáticas), v. 1, Brasília: Anvisa, 2004. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/series/cosmeticos.pdf>> [2011 mar.18].
- Draelos ZD. Cosmecêuticos. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2005, 246 p.
- Fonseca A, Prista LN. Manual de Terapêutica Dermatológica e Cosmetologia. São Paulo: Ed. Roca, 2000, 436p.

- Kibbe A H. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3 ed. London: Ed. United Kingdom, 2000.
- Lund W. The pharmaceutical codex. 12 ed. London: Ed. The Pharmaceutical Press, 1994, 1117p.
- Nairn JG. Soluções, emulsões, suspensões e extratos. In: Gennaro AR (Ed.). Remington: A Ciência e a Prática da Farmácia. 20 ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan S.A., 2004, cap. 39, p. 744-775.
- Prista LN, Bahia MFG, Vilar E. Dermofarmácia e Cosmética. Porto: Associação Nacional de Farmácia, 1995. 241-298p.
- Rhein L, Chaudhuri B, Jivani N, Fares H, Davis A. Targeted delivery of salicylic acid from acne treatment products into and through skin: role of solution and ingredient properties and relationships to irritation. J. Cosmet. Sci. 55(1): 65-80, jan-feb, 2004.
- Rodrigues L. A avaliação biofísica da superfície cutânea: indicadores fisiológicos da funcionalidade epidérmica. Ver. Port. Farm. 45(1): 52-59, 1995.
- Zanini M. Gel de ácido tricloroacético - Uma nova técnica para um antigo ácido. Med. Cutan. Iber. Lat. Am. 35(1): 14-17, 2007.

RESÍDUOS DE PRAGUICIDAS EM ALIMENTOS

WASTE OF PESTICIDES IN FOOD

Viviane Petersen Colognesi¹; Jadson Oliveira da Silva²

¹ Graduada em Farmácia pela Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba – SP, Brasil. Cursando Pós- graduação em Análises Clínicas na Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba – SP, Brasil.

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

Autor Responsável:

Viviane Petersen Colognesi - e-mail - vivianepetersen@yahoo.com.br

Palavras-chave: resíduos de praguicidas, contaminações de alimentos, análise de risco, agrotóxicos, intoxicações por praguicidas

Keywords: residues of pesticides, contamination of food, risk analysis, pesticides, pesticide poisoning

RESUMO

O uso de praguicidas na agricultura e a conseqüente contaminação dos alimentos têm sido alvos de constante preocupação no âmbito da saúde pública. No entanto, este uso constitui-se ainda, como a principal estratégia para o combate e prevenção de pragas agrícolas, objetivando o aumento de produtividade ou diminuição de prejuízos. Em 2007, foi divulgado pela ANVISA, por meio do Programa de Análise de Resíduos de Praguicidas em Alimentos – PARA, que 10% dos resultados insatisfatórios era devido ao uso abusivo de praguicidas, com destaque para as culturas de alface, morango e tomate, que apresentaram índices percentuais de amostras com resíduos acima do Limite Máximo Permitido (LMR), de 40,0, 43,6 e 44,7%, respectivamente. Dados publicados pelo PARA (junho/2010), mostraram que 2,8% do total de produtos avaliados (3.130 amostras), continham LMR acima do permitido e 23,8% deste total, a presença de produtos Não Autorizados (NA). Nesta pesquisa, os casos mais problemáticos foram os do pimentão (80%), uva (56,4%), pepino (54,8%) e morango (50,8%). Já a cultura que apresentou melhor resultado foi a de batata, com irregularidades em apenas 1,2% das amostras analisadas. Portanto, este quadro sugere necessidade de melhor implementação das políticas de vigilância do uso destes praguicidas e das Boas Práticas Agrícolas (BPAs) que, certamente, não estão sendo adequadamente aplicadas, assim como, a necessidade da melhor orientação da população sobre a necessidade de escolha de produtos que garantam menores riscos de contaminação.

ABSTRACT

The use of pesticides in agriculture and the consequent contamination of food have been the targets of constant concern in public health. However, this usage is still up, as the main strategy for the prevention and combating of agricultural pests, aiming to increase or decrease

in productivity losses. In 2007 it was disclosed by ANVISA, through the Program for the Analysis of Pesticide Residues in Food - TO, that 10% of the unsatisfactory results were due to overuse of pesticides, especially the lettuce, strawberries and tomatoes, which showed high percentages of samples with residues above the Maximum Permissible Limit (MRL) of 40, 43.6 and 44.7% respectively. Data published by the FOR (June/2010), showed that 2.8% of assessed products (3130 samples) contained above the permitted MRL and 23.8% of this total, the presence of products not authorized (NA). In this research, the most problematic cases were the chili (80%), grapes (56.4%), cucumber (54.8%) and strawberry (50.8%). Since the culture that produced better results was the potato, with irregularities in only 1.2% of samples. Therefore, this framework suggests a need for better implementation of policies for monitoring the use of these pesticides and the Good Agricultural Practices (BPAs) that certainly are not being properly implemented. Also the best orientation of the population on the need to choose products that guarantee lower risks of contamination.

INTRODUÇÃO

Há mais de dois mil anos, os agricultores utilizavam substâncias que prevenissem os danos causados por pragas. Uma das primeiras substâncias utilizadas nas lavouras brasileiras foi o Dicloro-difenil-tricoloetano (DDT), considerado um dos primeiros praguicidas modernos. O uso do DDT, como de todos os demais organoclorados, é proibido no Brasil, tendo em vista os efeitos nocivos para a saúde humana (Ribeiro, 2001). Atualmente, o uso destas substâncias é responsável pelo comércio de bilhões de dólares em todo o mundo. Em termos estatísticos, o Brasil, em 2003, foi classificado como o oitavo país entre os maiores consumidores de praguicidas. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 2006, o Brasil aparecia como o segundo maior consumidor de praguicida do mundo (Rodrigues, 2006). Esta agência (ANVISA) é responsável pelo acompanhamento e controle, no Brasil, do uso de praguicidas para alimentos, em todas as fases da cadeia, ou seja, durante o plantio, o manejo e o pós-plantio, para diversos cultivares, estabelecendo os Limites Máximos Permitidos (LMR) desses compostos nos vários produtos alimentícios (Jardim et al, 2009). A garantia de alimento livre de contaminantes é essencial para a prevenção de doenças relacionadas a exposição a estes produtos. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), ocorrem, a cada ano, de trinta a quarenta mil mortes devido a intoxicações por praguicidas. A exposição de pessoas aos praguicidas pode ser atribuída ao consumo de alimentos contaminados, ao contato direto - no caso dos aplicadores rurais e ou manipuladores -, ou outras exposições em ambientes contaminados (Cantarutti, 2005). A detecção dos níveis de contaminação destes produtos é fundamental para minimizar riscos relacionados aos mesmos e, também, àqueles relacionados ao labor dos trabalhadores agrícolas. Portanto, levantar estes dados, entender as fontes e vias de reforço a estas contaminações é de extrema importância

para assegurar qualidade e menores riscos relacionados à produção e consumo alimentar. Este trabalho pesquisa, por meio de fontes bibliográficas, discute os dados de presença de resíduos de praguicidas em alimentos, a legislação atual que dispõe sobre esta questão e as medidas que visam melhorar a qualidade destes produtos destinados ao consumo.

OBJETIVO

O presente estudo teve como objetivo fazer um levantamento crítico sobre o uso de praguicidas no Brasil, as estratégias de segurança alimentar e os riscos para a saúde humana.

MÉTODO

Realizou-se levantamento bibliográfico nas bases SCIELO, BIREME e MEDLINE, através da rede Mundial de Computadores (Internet).

Nessas bases de dados, foram cruzadas as seguintes palavras: resíduos de praguicidas, contaminações de alimentos, análise de risco, agrotóxicos, intoxicações de praguicidas.

RESULTADOS

Uso de Praguicidas e Contaminação Alimentar

Os praguicidas são, atualmente, responsáveis pelo comércio de bilhões de dólares em todo o mundo. Foi durante a Segunda Guerra Mundial que ocorreu a produção, expansão e síntese de diversos compostos químicos, com propriedades antibióticas ou inseticidas (Stopelli e Magalhães, 2005). Em termos estatísticos, o Brasil, em 2003, foi classificado como o oitavo país entre os maiores consumidores de praguicidas e o quarto maior mercado de praguicidas no mundo. Segundo a ANVISA, em 2006, o Brasil aparecia como o segundo maior consumidor de praguicida do mundo (Rodrigues, 2006).

Na tentativa de regulamentar e melhor controlar o uso destes compostos, os órgãos regulamentadores estabeleceram uma exigência legal de registro e renovação de registro para a produção e comercialização de praguicidas e afins, tornando imprescindível a apresentação e apreciação de um relatório técnico que expresse a existência (ou não) de resíduos de praguicidas nos produtos agrícolas para os quais se destinam. Tal relatório, obviamente, compreende análises laboratoriais competentes decorrentes da pesquisa de resíduos em experiências em campo. Em outras palavras, é necessário um conjunto de procedimentos, consagrados nas Boas Práticas Agrícolas (BPAs) e Boas Práticas Laboratoriais (BPL) (Stopelli e Magalhães, 2005) para que a expressão de riscos de uso destes compostos seja melhor demonstrada.

Mesmo com tais procedimentos e regulamentações, a presença de resíduos tóxicos em níveis não toleráveis, em alguns alimentos, são hoje incontestáveis. Nos EUA, a Agência de Proteção Ambiental (EPA), junto com o Departamento de Agricultura (USDA) e com o órgão governamental avaliador de segurança para Alimentos e Medicamentos (FDA), publica e distribui gratuitamente à população, em todos os supermercados, um folheto anualmente revisado e intitulado *Praguicidas nos Alimentos*, instruindo e esclarecendo os consumidores sobre esses riscos. A situação dos praguicidas no meio rural é alarmante e se encontra inteiramente à deriva. Dosagens, prazos de carência e registros não são, regra geral, respeitados. Quando se pesquisa resíduos em produtos colhidos, verifica-se uma alta frequência de casos positivos, parte deles ultrapassando os limites de segurança pré-estabelecidos. São muitas as denúncias veiculadas pela grande mídia, evidenciando a gravidade do problema. Outro problema, de ordem comercial, também pode ser percebido, quando determinados produtos nacionais têm encontrado obstáculos à exportação por não se enquadrarem nos dispositivos regulamentares (excesso de resíduos tóxicos) do mercado internacional (Ribeiro, 2001), gerando impactos importantes no balanço de exportações brasileiras, onde o volume referente a alimentos tem um peso bastante expressivo.

No Brasil, a ANVISA dispõe sobre o uso de praguicidas para alimentos, em todas as fases da cadeia, ou seja, durante o plantio, o manejo e o pós-plantio, para diversos cultivares e estabelece os LMR desses compostos em alimentos (Jardim et al, 2009). É o órgão oficial responsável pelo processo de registro de aditivos, praguicidas e drogas veterinárias e pela condução de avaliação do risco da exposição humana a estas substâncias e demais contaminantes em alimentos. Internacionalmente, procedimentos de avaliação do risco são conduzidos pelos comitês científicos da Organização Mundial de Saúde (OMS), por meio da Organização para Alimentação e Agricultura (*Food and Agriculture Organization - FAO*), em reuniões científicas que subsidiam o estabelecimento de padrões de segurança de consumo de alimentos, listados, posteriormente, nas edições do *Codex Alimentarius*. Na distribuição das áreas de especificidades da OMS/FAO, o JECFA (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*) avalia questões relativas a aditivos alimentares, contaminantes e drogas veterinárias e o JMPR (*Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues*) aquelas relacionadas a resíduos de praguicidas (Jardim et al, 2009).

Em relação à legislação ambiental para praguicidas é importante ter conhecimento de dois aspectos: como os órgãos de fiscalização e legislação ambiental definem o LMR aceitável para a ingestão por seres humanos e, determinar porque alguns praguicidas estão proibidos para determinadas culturas. As doses de praguicidas usadas, atualmente, na

agricultura convencional foram elaboradas a partir da Ingestão Diária Aceitável (IDA) (Jardim e Caldas, 2009). A IDA representa a quantidade máxima de resíduo de produto que pode ser ingerida diariamente por um indivíduo de uma população, com risco assumido. A IDA é, portanto, a quantidade máxima que se for ingerida todos os dias durante toda a vida (Castro, 2004). Em muitos países, a presença e a quantidade de resíduos de praguicidas em alimentos nacionais e importados são monitorados para assegurar que a população tenha acesso a uma dieta que não ultrapasse o nível de tolerância (LMR) recomendado, com base nos estudos de Ingestão Diária Aceitável. Este monitoramento pode contribuir para ampliar a confiança do consumidor na qualidade dos alimentos ofertados e minimizar possíveis riscos à saúde pública (Borguini e Torres, 2006).

Por meio do Programa de Análise de Resíduos de Praguicidas em Alimentos (PARA), programa oficial vinculado ao Ministério da Saúde, iniciado em 2001 e oficializado pela Resolução ANVISA RDC no. 119, de 19 de maio de 2003, a ANVISA vêm monitorando a qualidade de nove diferentes culturas agrícolas, regularmente consumidas no Brasil: alface, banana, batata, cenoura, laranja, maçã, mamão, morango e tomate, no tocante aos resíduos de praguicidas. Em 2007, foi divulgado que 10% dos resultados insatisfatórios nos produtos monitorados pelo PARA era devido ao uso abusivo de praguicidas, conforme mostra o Quadro 1. Isso ocorre, segundo a ANVISA, por desrespeito às indicações da bula de cada produto e, ainda por negligência ao intervalo de segurança, entre última aplicação e colheita dos alimentos (Faria et al, 2007).

Quadro 1 – Dados sobre resíduos de praguicidas em alimentos - Dados Consolidados do PARA 2007.

| Cultura | Total de amostras analisadas | Amostras insatisfatórias | |
|---------|------------------------------|--------------------------|-------|
| | | Total | % |
| Alface | 135 | 54 | 40,00 |
| Batata | 147 | 2 | 1,36 |
| Morango | 94 | 41 | 43,62 |
| Tomate | 123 | 55 | 44,72 |
| Maçã | 38 | 4 | 2,90 |
| Banana | 139 | 6 | 4,32 |
| Mamão | 122 | 21 | 17,21 |
| Cenoura | 151 | 15 | 9,93 |
| Laranja | 149 | 9 | 6,04 |
| Total | 1198 | 207 | 17,28 |

Fonte: ANVISA (Faria et al, 2007)

Os praguicidas são classificados segundo seu poder tóxico. Esta classificação é fundamental para o conhecimento da toxicidade de um produto, do ponto de vista de seus efeitos agudos. O Quadro 2 relaciona as classes toxicológicas com a dose letal 50 (DL-50), comparando-a com a quantidade suficiente para matar uma pessoa adulta (Santos, 2007).

Quadro 2 - Classificação toxicológica dos agrotóxicos segundo a DL 50.

| GRUPOS | DL50(*) mg/kg | DOSE LETAL (**) |
|----------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| Extremamente tóxicos | 5 | 1 pitada a algumas gotas |
| Altamente tóxicos | 5-50 | algumas gotas a 1 colher de chá |
| Medianamente tóxicos | 50-500 | 1 colher de chá a 2 colheres de sopa |
| Pouco tóxicos | 500-5000 | 2 colheres de sopa a 1 copo |
| Muito pouco tóxicos | 5000 ou + | 1 copo – litro |

Fonte: (Santos, 2007)

(*) = Dose necessária para matar metade das cobaias testadas.

(**) = Dose capaz de matar uma pessoa adulta.

No Brasil, a toxicidade aguda dos praguicidas é expressa em termos de valor da dose letal 50%, que é a dose de uma substância química que provoca a morte de, pelo menos, 50% das espécies estudadas (geralmente, ratos ou camundongos), quando administrada pela mesma via, por exemplo, oral. A DL50 é representada pela relação mássica, ou seja, miligramas do produto tóxico por quilograma de massa viva (m.v.). Assim, para fins de prescrição das medidas de segurança contra os riscos à saúde humana, os produtos comerciais devem ser enquadrados em função da DL50, inerente a cada substância. Nesse contexto, o Ministério da Saúde divide os praguicidas em quatro classes toxicológicas: - classe I (compostos extremamente tóxicos, $DL50 \leq 5 \text{ mg kg}^{-1}$ de m.v.); - classe II (altamente tóxicos, $5 < DL50 \leq 50 \text{ mg kg}^{-1}$ de m.v.), - classe III (medianamente tóxicos, $50 < DL50 \leq 500 \text{ mg kg}^{-1}$ de m.v.) e - classe IV (pouco ou muito pouco tóxicos, $DL50 > 5000 \text{ mg kg}^{-1}$ de m.v.) (Jardim et al, 2009). A Figura 1 apresenta a padronização de cores para rótulos das embalagens de praguicidas, relacionando-as às diferentes classes de toxicidade.

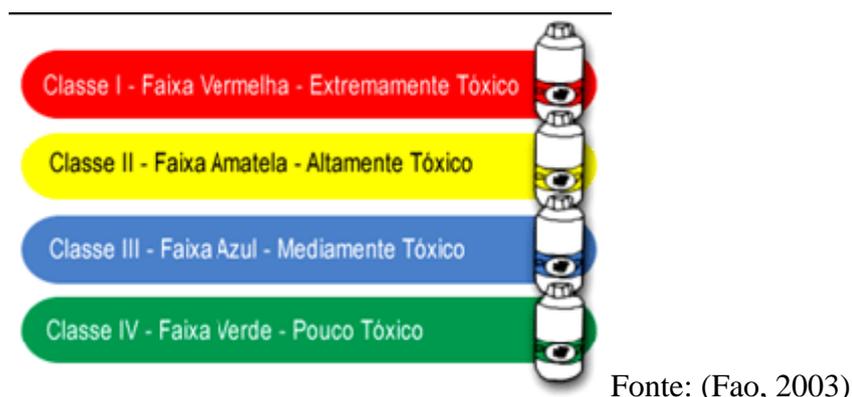


Figura 1- Classe toxicológica e padronização da cor da faixa no rótulo, indicativa de risco.

Os dados toxicológicos relacionados à nocividade de uma determinada substância para um organismo são coletados, mais facilmente, determinando-se a sua toxicidade aguda, que é o início rápido dos sintomas (incluindo a morte no limite extremo) que se seguem à absorção de uma dose conhecida da substância. Embora a toxicidade aguda, exposição acentuada a uma substância, seja de grande interesse quando ocorre acidentalmente, na toxicologia de alimentos, a maior preocupação ocorre mediante às exposições que acontecem em longo prazo às doses individuais, relativamente baixas, de uma determinada substância tóxica presente nos alimentos, caracterizada pelos efeitos de toxicidade crônica. De modo geral, quaisquer efeitos como, por exemplo, câncer ou defeitos congênitos decorrentes dessas exposições contínuas são de longa duração e, portanto, classificados como crônicos (Jardim et al, 2009).

A presença de resíduos de praguicidas Não Autorizados pela legislação leva a um fato preocupante na prática agrícola. O uso incorreto de praguicidas pelos agricultores deixa uma lacuna a ser preenchida por programas educacionais, que podem ser realizados através das universidades, por meio de programas de extensão universitária (Cantarutti, 2005) ou outras formas de sensibilização e capacitação destes indivíduos envolvidos com a cadeia produtiva alimentar.

A criação e regulamentação de um programa oficial nacional, como um programa para avaliar a qualidade dos alimentos, frente ao uso de praguicidas era um antigo anseio das autoridades sanitárias, nas esferas Federal, Estadual e Municipal (Cantarutti, 2005), alcançado a partir da implantação do PARA. O objetivo geral do programa é garantir a qualidade dos alimentos sujeitos à utilização de praguicidas e afins. Como objetivos específicos os seguintes itens podem ser listados: identificar e quantificar os níveis de resíduos de praguicidas nos

alimentos; fortalecer a rede de laboratórios de saúde na qualificação para estas análises; rastrear a fonte dos problemas e subsidiar ações de vigilância sanitária; avaliar o uso e mapear a distribuição dos praguicidas; disponibilizar informações relativas à contaminação de alimentos por praguicidas à sociedade (Anvisa, 2009).

De acordo com a ANVISA, as amostras das análises são coletadas nos supermercados, no último ponto antes do consumo pois, assim, consegue-se retratar a realidade do alimento que chega a mesa do consumidor no Brasil. Por meio desta amostragem, o PARA monitora se os LMR de praguicidas estabelecidos pela ANVISA estão sendo respeitados pelos produtores de alimentos. O programa também atua como sinalizador para que sejam tomadas ações regionais de natureza fiscal, educativa ou informativa, de acordo com as condições de cada Estado (Peteffi e Nedel, 2009).

Os novos dados do PARA, divulgados pela ANVISA em 23 de junho de 2010 apontam os índices de praguicidas que apresentam alto risco para a saúde da população brasileira (Anvisa, 2010).

O Quadro 3 descreve os resultados por cultura analisada do PARA 2009. Das 3.130 amostras analisadas pelo PARA, 907 (29,0%) foram consideradas insatisfatórias. As principais irregularidades encontradas nas amostras foram:

- presença de praguicidas em níveis acima do LMR em 88 amostras, representando 2,8% do total;
- utilização de praguicidas Não Autorizados (NA) para a cultura em questão em 744 amostras, representando 23,8% do total e;
- resíduos acima do LMR e NA na mesma amostra em 75 amostras, representando 2,4% do total (Anvisa, 2010).

Em 15 das 20 culturas analisadas, foram identificados praguicidas ativos e prejudiciais à saúde humana. Nessa situação, chama atenção a grande quantidade de amostras de pepino e pimentão contaminadas com *endossulfan*; de cebola e cenoura com *acefato*; e de pimentão, tomate, alface e cebola com *metamidofós*. Além de serem proibidas em vários países do mundo, essas três substâncias já começaram a ser reavaliadas pela ANVISA e tiveram indicação de banimento do Brasil (Anvisa, 2010).

Os casos mais problemáticos foram os do pimentão (80% das amostras insatisfatórias), uva (56,4%), pepino (54,8%), e morango (50,8%). Já a cultura que apresentou melhor

resultado foi a de batata, com irregularidades em apenas 1,2% das amostras analisadas (Anvisa, 2010).

Quadro 3 - Número de amostras analisadas, por cultura, e os resultados listados no PARA 2009.

| Produto | Nº de amostras Analisadas | NA | | > LMR | | >LMR e NA | | Total de Insatisfatórios | |
|-----------|---------------------------|-----|------|-------|------|-----------|------|--------------------------|------|
| | | (1) | | (2) | | (3) | | (1+2+3) | |
| | | Nº | % | Nº | % | Nº | % | Nº | % |
| Abacaxi | 145 | 41 | 28,3 | 15 | 10,3 | 8 | 5,5 | 64 | 44,1 |
| Alface | 138 | 52 | 37,7 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 53 | 38,4 |
| Arroz | 162 | 43 | 26,5 | 0 | 0,0 | 1 | 0,6 | 44 | 27,2 |
| Banana | 170 | 3 | 1,8 | 3 | 1,8 | 0 | 0,0 | 6 | 3,5 |
| Batata | 165 | 2 | 1,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 2 | 1,2 |
| Beterraba | 172 | 55 | 32,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 55 | 32,0 |
| Cebola | 160 | 26 | 16,3 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 26 | 16,3 |
| Cenoura | 165 | 41 | 24,8 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 41 | 24,8 |
| Couve | 129 | 42 | 32,6 | 8 | 6,2 | 7 | 5,4 | 57 | 44,2 |
| Feijão | 164 | 3 | 1,8 | 2 | 1,2 | 0 | 0,0 | 5 | 3,0 |
| Laranja | 146 | 14 | 9,6 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 15 | 10,3 |
| Maçã | 170 | 6 | 3,5 | 3 | 1,8 | 0 | 0,0 | 9 | 5,3 |
| Mamão | 170 | 36 | 21,2 | 22 | 12,9 | 8 | 4,7 | 66 | 38,8 |
| Manga | 160 | 12 | 7,5 | 1 | 0,6 | 0 | 0,0 | 13 | 8,1 |
| Morango | 128 | 49 | 38,3 | 11 | 8,6 | 5 | 3,9 | 65 | 50,8 |
| Pepino | 146 | 75 | 51,4 | 3 | 2,1 | 2 | 1,4 | 80 | 54,8 |
| Pimentão | 165 | 107 | 64,8 | 5 | 3,0 | 20 | 12,1 | 132 | 80,0 |
| Repolho | 166 | 34 | 20,5 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 34 | 20,5 |
| Tomate | 144 | 45 | 31,3 | 0 | 0,0 | 2 | 1,4 | 47 | 32,6 |
| Uva | 165 | 58 | 35,2 | 14 | 8,5 | 21 | 12,7 | 93 | 56,4 |
| Total | 3130 | 744 | 23,8 | 88 | 2,8 | 75 | 2,4 | 908 | 29,0 |

Fonte: (Anvisa, 2010)

(1) NA = Não Autorizado para a cultura; (2) > LMR = acima do Limite Máximo de Resíduo; (3) >LMR e NA = acima do LMR e Não Autorizado para a cultura; (1+2+3) = Somatório de todos os resultados insatisfatórios

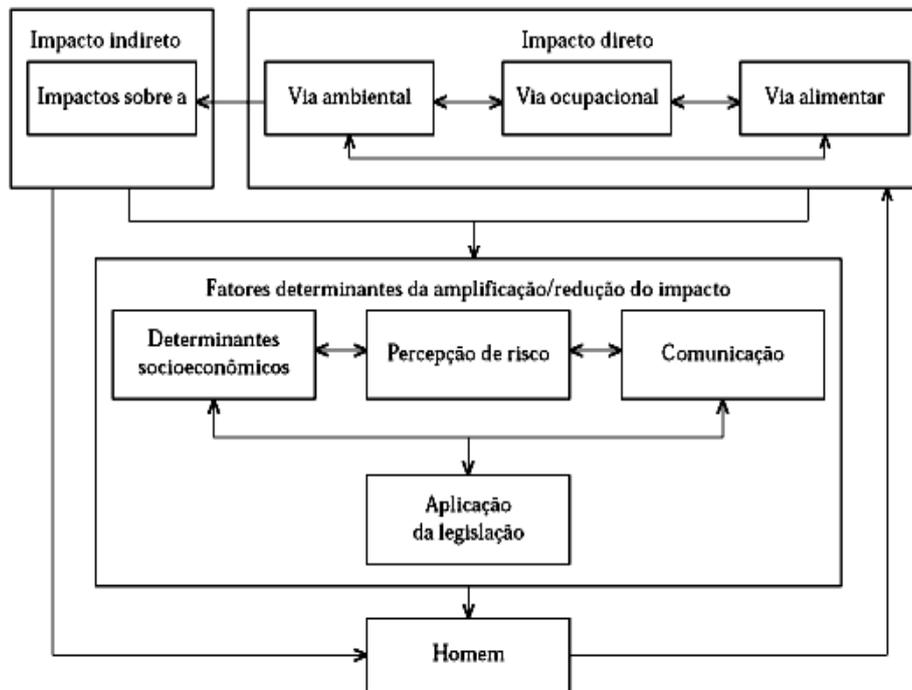
Nos resultados obtidos pelas amostras analisadas pelo PARA, observa-se que os praguicidas com ingredientes ativos que se encontram em reavaliação vêm sendo utilizados de maneira indiscriminada, sem levar em consideração a existência ou não de registro para determinada cultura. Esta prática ilegal apresenta duas consequências negativas: a primeira é a exposição do trabalhador rural aos praguicidas que apresentam elevada toxicidade aguda e/ou crônica, motivo pelo qual se encontram em processo de reavaliação pela ANVISA. A segunda, é que a utilização de praguicidas não registrados para a cultura implica no aumento do risco dietético de consumo de resíduos desses praguicidas, uma vez que esse uso não foi considerado no cálculo do impacto na IDA. Este risco se agrava à medida em que esse praguicida é encontrado em um número maior de alimentos comercializados para a população. Os principais ingredientes ativos de praguicidas que se enquadram nessa situação são metamidofós, endossulfam e acefato. Os mesmos estão em processo de reavaliação pela ANVISA, com indicação de banimento ou de sofrerem restrições de uso pelos efeitos negativos à saúde humana (Anvisa, 2010).

Uma das maiores preocupações dos consumidores com relação ao uso de praguicidas na agricultura é o conhecimento do grau de contaminação, a ponto de saber se os alimentos estão contaminados com resíduos tóxicos, que possam comprometer a saúde (Santos, 2007).

A população brasileira e mundial é constantemente exposta aos praguicidas, e sabe-se que estes compostos são considerados potencialmente tóxicos ao homem, podendo causar efeitos adversos ao sistema nervoso central e periférico, ter ação imunodepressora ou ser carcinogênica, entre outros. Ainda não é totalmente esclarecido todo o risco para a saúde com a ingestão de praguicidas por meio da dieta alimentar. A caracterização de risco será tão melhor quanto mais próximos os dados estiverem de uma situação real de exposição e a avaliação da exposição aguda e crônica a resíduos de praguicidas já faz parte do processo de registro de praguicidas em vários governos (Caldas e Souza, 2000).

Além da seriedade com que vários casos de contaminação humana e ambiental têm sido identificados no meio rural, moradores de áreas próximas e, eventualmente, os do meio urbano também se encontram sob risco, devido à contaminação ambiental e dos alimentos. No que tange ao impacto sobre saúde humana causado por praguicidas, diversos fatores podem contribuir. A Figura 2 sintetiza alguns dos principais fatores através dos quais o impacto da contaminação por praguicidas é estabelecido, assim como identifica alguns dos determinantes (de ordem cultural, social e econômica) que podem vir a minimizar ou amplificar este impacto (Moreira, 2002).

Como pode ser observada, a saúde humana pode ser afetada pelos praguicidas por meio do contato direto do organismo com estas substâncias, ou ainda indiretamente, por intermédio do desenvolvimento de algum fator impactante como resultado do uso desses agentes químicos (Moreira, 2002).



Fonte: (Moreira, 2002)

Figura 2 – Representação esquemática das principais vias responsáveis pelo impacto da contaminação humana por praguicidas.

Os praguicidas podem determinar efeitos sobre a saúde humana, dependendo da forma e tempo de exposição e do tipo de produto com sua toxicidade específica. O efeito pode ser agudo por uma exposição de curto prazo, ou seja, algumas horas ou alguns dias, com surgimento rápido e claro de sintomas e sinais de intoxicação típica do produto, como lesões de pele, irritação das mucosas dos olhos, nariz e garganta, dor de estômago (epigastralgia), ou crônico, por uma exposição de mais de um ano, com efeitos adversos muitas vezes irreversíveis (Trapé, 2003).

Os praguicidas que mais causam preocupação em termos de saúde humana são os praguicidas organofosforados, carbamatos, piretróide, organoclorados, os fungicidas ditiocarbamatos e os herbicidas fenoxiacéticos (2,4 D), glifosato e paraquat (Trapé, 2003).

Dentre os praguicidas, os fosforados são os que mais causam intoxicações, sendo os responsáveis por grande número de mortes no país. Esses praguicidas são bem absorvidos

pela pele e pela via oral, sendo pouco absorvidos pela via respiratória. Neste sentido deve-se ressaltar que mais de 90% da absorção se dá pela pele e o restante pela via digestória (Trapé, 2003).

Para a avaliação do risco crônico estima-se a ingestão média pelo consumo do alimento em questão durante um longo período, enquanto para a avaliação do risco agudo avalia-se a exposição pelo consumo de uma única refeição ou durante período de 24h. Assim, um indivíduo pode consumir uma porção muito maior de um determinado alimento durante um dia do que a média consumida durante a vida para outro indivíduo e, conseqüentemente, esta porção diária, pode conter níveis, de determinada substância, muito maiores do que os valores médios normalmente utilizados para avaliar uma exposição crônica. O objetivo é avaliar o risco do indivíduo de ingerir num só dia uma grande quantidade de uma substância pelo consumo de uma grande quantidade de alimento altamente contaminado. Dessa forma, os valores de consumo/peso corpóreo e concentração são representados por valores extremos, ou altos percentis (Jardim e Caldas, 2009).

De acordo com a Nota Técnica de Esclarecimento sobre o Risco de Consumo de Frutas e Hortaliças Cultivadas com Praguicidas da ANVISA, a lavagem dos alimentos em água corrente só pode remover parte dos resíduos de praguicidas presentes na superfície dos mesmos. Assim, uma vez contaminados com resíduos de praguicidas, estes alimentos certamente serão veículos de contaminação por estes agentes a quem consumi-los (Peteffi e Nedel, 2009).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A contaminação por praguicidas vem despertando atenção crescente, tendo em vista seus riscos e conseqüências para a saúde humana, bem como em função do risco de degradação do meio ambiente, causados por seu uso crescente e, às vezes, inadequado destes produtos.

O quadro de insegurança alimentar no Brasil ainda consiste em um grave problema social, pois a dimensão quantitativa da insegurança alimentar não está associada a uma pequena oferta de alimentos, visto que a disponibilidade total dos mesmos tem aumentado continuamente nas últimas décadas. Tendo em vista também que o Brasil aparece como um dos principais países consumidores destes produtos, os problemas relacionados aos praguicidas e alimentos tendem a tomar proporções cada vez mais preocupantes.

O PARA, em 2009, veio confirmar que o uso de praguicidas Não Autorizados (NA) e, a presença de Resíduos acima do Limite Máximo Permitido (LMR), continuam frequentes,

sugerindo que as Boas Práticas Agrícolas (BPAs) não estão sendo aplicadas pelos agricultores e que medidas mais eficientes devem ser implementadas. Esta situação é confirmada, nos últimos dados estatísticos publicados pela ANVISA, que apontam crescimento na presença de praguicidas Não Autorizados (NA) para uso no Brasil.

A dificuldade em controlar os efeitos provocados pelo uso dos praguicidas está no fato de que essa é uma contaminação invisível e muitas vezes, imperceptível ao consumidor. Os compostos identificados como aqueles com maiores potenciais de risco de exposição crônica para a população brasileira, e os alimentos que mais contribuíram para a sua ingestão, devem ser priorizados pelos órgãos de saúde em programas de monitoramento de resíduos de praguicidas em alimentos. Adicionalmente, dados sobre resíduos em alimentos prontos para o consumo, fatores de processamento e dados sobre consumo alimentar devem ser gerados para possibilitar o refinamento do estudo.

Para uma melhor política de segurança alimentar associada ao controle do uso de praguicidas no Brasil, o país deve desenvolver estratégias para segurança alimentar e minimização de impactos negativos para o produtor e consumidor, tais como: maior fiscalização da produção, incluindo os riscos aos trabalhadores expostos e ao meio ambiente, importação e exportação de alimentos, maior fiscalização sobre o uso destes produtos, incluindo a correta destinação final das embalagens vazias e seus resíduos, dentre outros.

Em relação à atuação do consumidor, orienta-se a opção por alimentos que tenham origem identificada, pois isto aumenta o comprometimento dos produtores em relação à qualidade destes alimentos, contribuindo para a adoção das Boas Práticas Agrícolas, fortalecendo as iniciativas dos programas estaduais e as da rede de distribuição de alimentos para o controle das contaminações nestes produtos.

Entender o cenário real de contaminação dos alimentos, somente será possível através de procedimentos de amostragem e análises, que ampliem a detecção qualitativa e quantitativa, pelos órgãos fiscalizadores, dos resíduos de praguicidas. Ressalta-se, entretanto, que os procedimentos de lavagem, retirada de cascas e folhas externas de verdura podem contribuir para a redução daqueles resíduos de praguicidas presentes apenas na superfície dos alimentos e dentro de limites legais. Além disso, optar por consumir alimentos da época ou produzidos por métodos de proteção integrada, que a princípio recebem uma carga menor de praguicidas, ou consumir alimentos caracterizados como orgânicos, que não utilizam estas substâncias para serem produzidos também podem reduzir a exposição.

REFERÊNCIAS

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Divulgado monitoramento de agrotóxicos em alimentos. 2009. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. [2010. jun.20].
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA), 2010. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br> [2010. jul.20].
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos. Rev. Saúde Pública. 40(2): 361-3, 2006. [2009.jun.10].
- Borguini RG, Torres EAFDS. Alimentos orgânicos: Qualidade Nutritiva e Segurança do alimento. Rev. Segurança Alimentar e Nutricional. 13(2): 64-75, 2006.
- Caldas ED, Souza LCKR. Avaliação de risco crônico na ingestão de resíduos de pesticidas na dieta brasileira. Rev. Saúde Pública. 34(5): 529-537, 2000.
- Cantarutti TFP. Risco tóxico de resíduos de pesticidas em alimentos e toxicidade reprodutiva em ratos wistar. Curitiba – Paraná, 2005. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná.
- Castro VLD. Aspectos relativos a resíduos de pesticidas em alimentos na saúde pública. Jornal da Ciência, Ed. 2505, 2004. Disponível em: <http://www.jornaldaciencia.org.br>. [2004.ab.15].
- Código Internacional de Conduta para a Distribuição e Utilização de Agrotóxico. Disponível em: <http://www.fao.org>. [2010.maio. 11].
- Faria NM, Fassa ACG, Facchini LA. Intoxicação por agrotóxicos no Brasil: os sistemas oficiais de informação e desafios para realização de estudos epidemiológicos. Rev. Ciência e Saúde Coletiva. 12(1): 25-38, 2007.
- Fonseca CH. Reflexo no estilo de vida no consumo de carne de frango em Juiz de Fora, Minas Gerais. Viçosa – Minas Gerais. 2008. Tese (doutorado) – Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais.
- Jardim ANO, Caldas ED. Exposição humana a substâncias químicas potencialmente tóxicas na dieta e os riscos para saúde. Rev. Quím. Nova. 32(7): 1898-1909, 2009.
- Jardim ICS, Andrade JA, Queiroz SCN. Resíduos de agrotóxicos em alimentos: uma preocupação ambiental global - Um enfoque às maçãs. Rev. Quím. Nova. 32(4): 916-1012, 2009.
- Moreira JC. Avaliação integrada do impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana em uma comunidade agrícola de Nova Friburgo. Rev. Ciência e Saúde Coletiva. 7(2): 299-311, 2010.
- Peteffi J, Nedel RA. Política pública como instrumento para reduzir o uso indevido de agrotóxicos metamidofós. Rev. Buscalegis. América do Norte, 2009. Disponível em: <http://guaiba.ulbra.tche.br/pesquisa/2009/artigos/direito/salão/491>. [2010. ag. 25].
- Ribeiro RLD. Resíduos de Agrotóxicos e Piretróides nos alimentos e sua relação com doenças no homem. O problema dos resíduos de agrotóxicos nos alimentos: um

enfoque agrônomo, político e estratégico. 2001. Disponível em: <http://www.planetaorganico.com.br/trablucen.htm>. [2009. set. 20].

- Rodrigues NR. Agrotóxicos: Análises de Resíduos e Monitoramento. Rev. Multiciência: Construindo a história dos produtos naturais, out, 2006.

- Santos MR. Agrotóxicos: Uma unidade temática de ensino – Belo Horizonte, Minas Gerais. 2007. Monografia (Graduação) - Faculdade de Educação, Universidade Federal de Minas Gerais.

- Stopelli IMBS, Magalhães, CP. Saúde e segurança alimentar: a questão dos agrotóxicos. Rev. Ciência e Saúde Coletiva. 10(0). 2005.

- Trapé AZ. Efeitos toxicológicos e registro de intoxicações por agrotóxicos. Campinas.2003.Disponível em: <http://www.feagri.unicamp.br/tomates/pdfs/eftoxic>. [2010. jan. 12].

A DOENÇA DE CHAGAS APÓS UM SÉCULO DE SUA DESCOBERTA (1909-2009)

CHAGAS DISEASE AFTER A CENTURY OF HIS DISCOVERY (1909-2009)

Carlos Eduardo da Rosa Castro¹; Alessandro Gonzalez Salerno²; Elaine Patrícia Maltez Souza Francesconi³

¹ Acadêmico da Faculdade de Farmácia - Centro Universitário Padre Anchieta.

² Doutor em Biologia Funcional e Molecular pela UNICAMP e Professor do Centro Universitário Padre Anchieta, colaborador do trabalho.

³ Doutora em Biologia Funcional e Molecular pela UNICAMP e Professora do Centro Universitário Padre Anchieta, orientadora do trabalho.

Autor responsável:

Profa. Dra. Elaine P. M. S. Francesconi - email: efrancesconi@anchieta.br

Palavras-chave: doença de Chagas, *Trypanosoma*, prevenção

Keywords: Chagas disease, trypanosome, prevention

RESUMO

A doença de Chagas é um excelente exemplo de pesquisa aplicada que, há cem anos atrás, após sua descoberta e seu controle, alavancou o crescimento econômico do Brasil. Embora a doença tenha sido controlada, ainda hoje assombra comunidades carentes, em habitações que propiciam o desenvolvimento do vetor, além das mais privilegiadas, principalmente pelo aumento no consumo da polpa de frutas, que sem a higienização adequada pode propiciar o desenvolvimento da doença. O objetivo deste trabalho foi resgatar a importância da pesquisa no Brasil e homenagear Carlos Chagas e os mais de cem anos da descoberta do primeiro e mais importante estudo aplicado para os brasileiros. Recordar o ciclo de vida e desenvolvimento da doença em seus diferentes estágios. Apresentar o contexto atual da doença bem como avanços no seu controle e tratamento. Foi realizado levantamento bibliográfico nas bases de dados Bireme e Scielo utilizando os unitermos: doença de Chagas, tripanossoma, prevenção. Embora o ciclo de vida e reprodução do tripanossoma contenha diversos hospedeiros e formas biológicas, ele é bem conhecido e permite a interrupção pela mão humana em diversas fases. Devido ao seu habitat na natureza (cana de açúcar, palmeira do açaí, entre outros) possibilita a contaminação desses alimentos que podem conter excrementos dos vetores contaminados, ou ainda, conter o próprio vetor (esmagado/triturado) no preparo de polpas, risco que é facilitado pela ineficiência da vigilância sanitária, fatos que aumentam a necessidade de trazer de volta o conhecimento sobre a doença no contexto e na situação econômica atual, para o desenvolvimento de uma visão crítica quanto ao possível retorno da doença e os métodos de prevenção e tratamento atualmente disponíveis.

ABSTRACT

Chagas disease is an excellent example of applied research that, a hundred years ago, after its discovery and its control, leveraged growth in Brazil. Although the disease has been controlled, even today haunts poor communities, in homes that provide for the development of the vector, and the most privileged, mainly by increased consumption of fruit pulp that without proper sanitation, could develop the disease. The objective of this article was to rescue the importance of research in Brazil and Carlos Chagas and honor the more than one hundred years of discovery of the first and most important study applied to the Brazilians. Remember the life cycle and disease development in its different stages. Display the current context of illness as well as advances in its control and treatment. There was a search to a bibliographic databases in SciELO Bireme and using the key words: Chagas disease, *Trypanosoma*, prevention. Although the life cycle and reproduction of trypanosome contains multiple hosts and biological forms, it is well known and allows interruption by human hand at various stages. Because of its habitat in nature (sugar cane, palm açai, among others) allows contamination of those foods that may contain contaminated faeces of vectors, or even contain the actual vector (crushed / ground) in the preparation of pulps, is that risk facilitated by the inefficiency of health monitoring, facts that increase the need to bring back the knowledge of the disease in context and in the current economic situation to develop a critical view about the possible recurrence of the disease and methods of prevention and treatment currently available.

INTRODUÇÃO

A descoberta da doença de Chagas marca de forma majestosa a trajetória de um grande pesquisador brasileiro, Carlos Chagas, e sua perseverança em estudar, com tão poucos recursos, uma doença que limitava o crescimento econômico do país e que, ao mesmo tempo colocava em prática todo o conhecimento gerado dentro das dependências do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/ Fiocruz, 2010).

Embora a doença tenha sido controlada em muitos estados brasileiros, ainda hoje, ela assombra as comunidades mais carentes além de ter alcançado as cidades e com isso uma população mais privilegiada economicamente.

Existe uma preocupação atual na transmissão da doença, pela via oral, principalmente pelo consumo da polpa de frutas que, sem a higienização adequada, pode conter excrementos dos vetores contaminados, ou ainda, conter o próprio vetor (esmagado/triturado) no preparo das polpas, risco que é facilitado pela baixa atividade da vigilância sanitária. É importante que se traga de volta o conhecimento sobre a doença no contexto e na situação econômica atual, para o desenvolvimento de uma visão crítica quanto ao possível retorno da doença e os métodos de prevenção e tratamento atualmente disponíveis (IOC, 2010/ Fiocruz).

Uma História de Sucesso

A trajetória da doença de Chagas traça uma linha de sucesso e um dos momentos mais felizes na história da pesquisa científica brasileira.

Carlos Chagas (1878-1934) (Figura 1), médico sanitarista e pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz (IOC, hoje Fiocruz), descreveu em 1907 o parasita (*Trypanosoma cruzi*, nome dado em homenagem a Oswaldo Cruz), o vetor (o inseto barbeiro), o reservatório doméstico (o gato), e a doença batizada com o seu nome.



Figura 1- Carlos Chagas – Cientista brasileiro (IOC/Fiocruz, 2010).



Figura 2- Fotomicrografia do protozoário *Trypanosoma cruzi*.

(Extraída de: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz)

Os barbeiros, também chamados chupões, chupanças, bicudos, finções ou procotós, são insetos muito conhecidos das populações rurais de várias regiões do Brasil.

De tamanho relativamente grande, geralmente pretos ou acinzentados, possuem manchas vermelhas, amarelas ou alaranjadas ao redor de seu abdome (Figura 3). Em sua fase adulta apresentam 02 pares de asas, das quais a parte superior compõe-se de uma parte mais endurecida e outra mais fina. Por isso são chamados hemípteros, quer dizer, sua asa é metade dura e metade flexível (Ministério da Saúde, 1989).

Os barbeiros são hematófagos, ou seja, alimentam-se somente de sangue proveniente de animais de sangue quente, aves, mamíferos ou seres humanos, podendo então ser encontrados em ninhos, casas, galinheiros entre outros lugares (Ministério da Saúde, 1989; Argolo et al, 2008).

Alimenta-se pela boca em formato de tromba que funciona como uma agulha de injeção. Curiosidade: esses animais costumam defecar durante ou após a alimentação. Quando a pessoa coça o local da picada coloca os protozoários presentes nas fezes contaminadas do barbeiro em contato com a ferida e a pele da vítima, o que propicia a penetração do parasita pelo próprio local da picada, transmitindo assim a doença (Argolo et al, 2008).

Curiosidade: todos os barbeiros nascem livres do protozoário da doença de Chagas, mesmo que seus pais estejam infectados. O barbeiro só adquire esse protozoário se sugar uma pessoa ou animal contaminado. Essa é a razão pela qual encontramos na natureza muitos barbeiros não infectados, principalmente aqueles que só se alimentam do sangue das aves, pois essas não abrigam o *Trypanosoma cruzi* (IOC/ Fiocruz, 2008).



Figura 3 - Inseto transmissor da doença de Chagas.
(Fonte: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz)

De modo geral, cada barbeiro suga, por vez, de meio a 1 e meio cm³ de sangue, demorando 10 a 20 minutos para fazê-lo, portanto é importante que a pessoa ou animal sugado fique quieto durante a alimentação do barbeiro, por isso o inseto prefere procurar o alimento durante a noite (Embrapa, 2006; IOC/Fiocruz, 2008; Argolo et al, 2008).

A picada do inseto não é dolorosa, mas vem acompanhada de pequena coceira, pois o barbeiro possui, em sua saliva, uma substância que anestesia o local onde introduz sua tromba (inchaço local pode ser observado na Figura 4) (Argolo et al, 2008).

Uma vez alimentado, novo repasto só será necessário de 7 a 14 dias depois, dependendo das atividades do barbeiro, da temperatura ambiente, entre outras (Argolo et al, 2008).



Figura 4 - A,B: formas metaciclísticas do *Trypanosoma cruzi*; C: chagoma cutâneo; D: miocardite aguda chagásica, com presença de ninhos de amastigotas do *T. cruzi* nos cardiomiócitos (hematoxilina e eosina, 100X); E: sinal de Romã. Extraído de “A História da Patologia da Doença de Chagas” de Zilton A. Andrade (Laboratório de Patologia Experimental, Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz, Fiocruz, Salvador, Ba, Brasil).

A doença de Chagas também pode ser transmitida por transfusão sanguínea, caso a pessoa receba sangue contaminado, por via oral, quando se ingere alimento contaminado com fezes do barbeiro, ou de animais contaminados pelo parasita, ou ainda que contenham fezes do animal, como na banana, milho, feijão (Shikanai-Yasuda et al, 1991) ou que foram moídos com o inseto como, por exemplo, acontece com a cana-de-açúcar, (Shikanai-Yasuda et al, 1991; Ianni e Mady, 2005), açaí (Valente et al, 1999; Sherlock, 1999; Ianni e Mady, 2005) e inclusive durante a gravidez, através da placenta, de mãe para filho (Luchetti, 1994; Blanco et al, 2000; Dias, 2006).

Como ainda não existe vacina a principal prevenção é o combate aos barbeiros e melhoria das habitações, substituindo as casas de pau-a-pique por habitações onde os barbeiros não consigam se desenvolver.

Trypanosoma cruzi

O *Trypanosoma cruzi* é um protozoário flagelado, capaz de mudar de forma de acordo com o ambiente que se encontra. Essas mudanças são acompanhadas de profundas alterações em suas características biológicas, virulência e capacidade de adaptar-se aos vários meios em que sobrevive (Dias, 2006; Argolo et al, 2008).

O *T. cruzi* é um ser bastante primitivo, pertence ao grupo dos protozoários, possui uma única célula de dimensões invisíveis ao olho nu (15 milésimos de milímetros) (Dias, 2006; Argolo et al, 2008).

No sangue, ele apresenta-se sempre sob a forma de tripanossomo, ou seja, de microorganismo unicelular com um flagelo (que serve para seu deslocamento), que, circulando pelo sangue da pessoa (Figura 4A e 4B), irá penetrar e produzir lesões em órgãos importantes como no coração, esôfago e os intestinos, causando uma série de sintomas da doença, pois se reproduzem rápida e intensamente sob uma forma amastigota, retornando à circulação sob a forma novamente de tripomastigota. Esse período é conhecido como fase aguda da doença, quando o *T. cruzi* pode ser visualizado através de exames de sangue feitos ao microscópio (Dias, 2006; Argolo et al, 2008).

Mais tarde, invade novamente as células dos tecidos (coração, fígado, sistema nervoso ou células brancas do sangue) e raramente será visto na circulação, caracterizando assim a fase crônica da infecção (Ministério da Saúde, 1989; Dias, 2006; Argolo et al, 2008).

A nutrição do *T. cruzi* se faz a partir de microelementos retirados das células hospedeiras, que ele utiliza para várias funções vitais dentre elas a de reprodução (Ministério da Saúde, 1989; Dias, 2006; Argolo et al, 2008).

Os numerosos parasitas resultantes da reprodução levam à destruição da célula invadida, o que os obriga a "invadir" novas células para sobreviver, realizando assim novo ciclo. Esse parasitismo pelo *T. cruzi* pode ou não alterar sensivelmente os seus hospedeiros. É o caso, por exemplo, de Berenice, paciente na qual Carlos Chagas estudou a doença e que viveu mais de 80 anos (Memórias do Instituto Oswaldo Cruz). Em outros casos, entretanto, pessoas jovens morrem precocemente de deficiências no coração, ou por complicações dos problemas causados pela doença no esôfago e intestino (corte histológico representativo da miocardite chagásica na Figura 4D, megaesôfago e megacólon, que são lesões irreversíveis representados na Figura 5A e 5B, respectivamente) (IOC, Fiocruz, 2008).



Figura 5 - A: mega-esôfago (chagásico) visto pela superfície mucosa do órgão; B: megacólon (chagásico), visto durante uma necropsia; C: plexo de Auerbach envolvido por inflamação num portador da doença de Chagas, exibindo destruição neuronal (hematoxilina e eosina, 200X). Extraído de “A História da Patologia da Doença de Chagas” de **Zilton A. Andrade** (Laboratório de Patologia Experimental, Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz, Fiocruz, Salvador, Ba, Brasil).

Ciclo de transmissão do *T. cruzi* (Figura 6)

Um barbeiro vive em média de um a dois anos. A fêmea adulta, coloca de 1 a 2 centenas de pequenos ovos. Cada ovo levará por volta de 4 semanas para abrir-se por uma de suas extremidades, deixando sair uma forma jovem de barbeiro denominada larva. Ao serem postos, os ovos são possuem cor branco-leitosa, adquirindo uma cor rósea ou avermelhada na medida em que se aproxima o momento da eclosão.

Após a eclosão, a pequena larva necessitará de alimento e andará a procura de sangue. A fêmea adulta diferencia-se do macho pela presença de uma protuberância em sua extremidade traseira, denominada ovopositor (Figura 7) (Ministério da Saúde, 1989; Dias, 2006; Argolo et al, 2008).

Sintomas da doença de Chagas

A doença possui uma fase aguda e outra crônica. No local da picada, a área torna-se vermelha e endurecida, o chamado chagoma (nome dado a lesão causada pela entrada do *Trypanosomo cruzi* representado na figura 4C) que normalmente é acompanhado de nódulos próximos à região (Ministério da Saúde, 1989; Dias, 2006; Argolo et al, 2008).

Após o período de incubação (período sem sintomas), que é variável, mas geralmente não passa de uma semana, ocorre febre, mal-estar, dor nos gânglios e nódulos por todo o corpo (Ministério da Saúde, 1989).

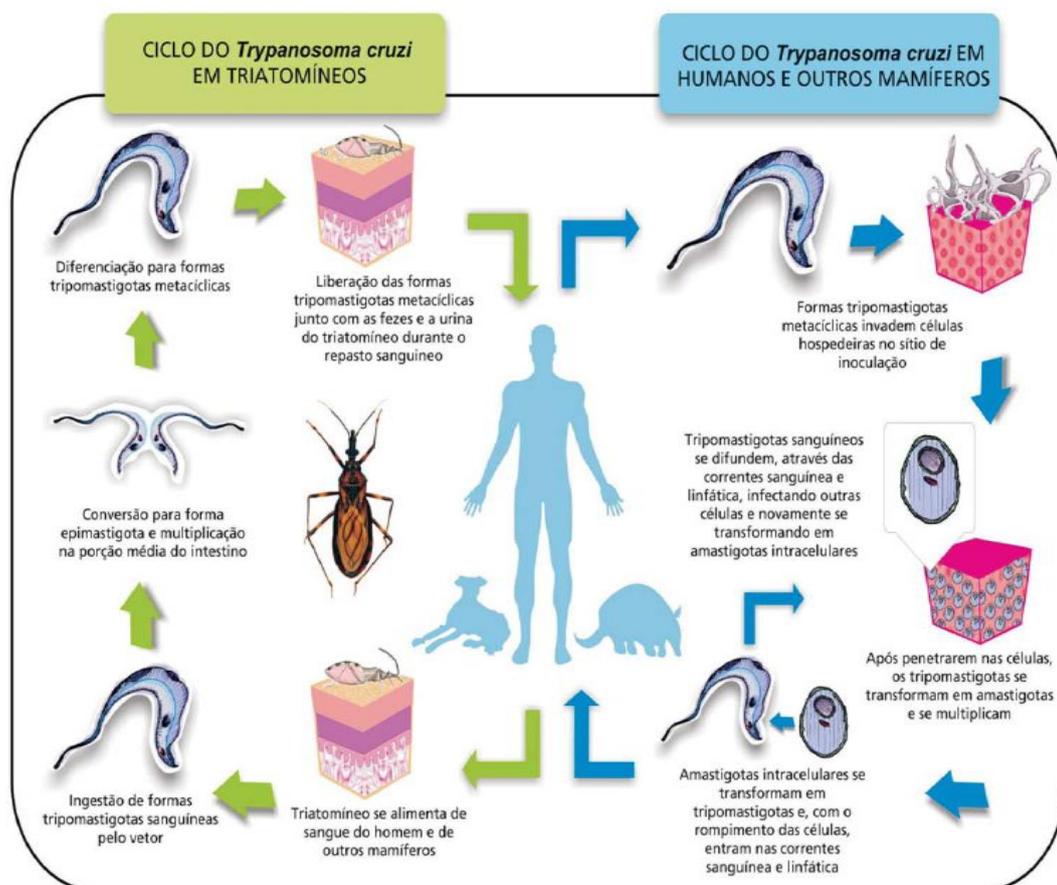


Figura 6 – Ciclo de transmissão do *Trypanosoma cruzi* (simplificado). Infográfico: Venécio Ribeiro, ICICT/Fiocruz.

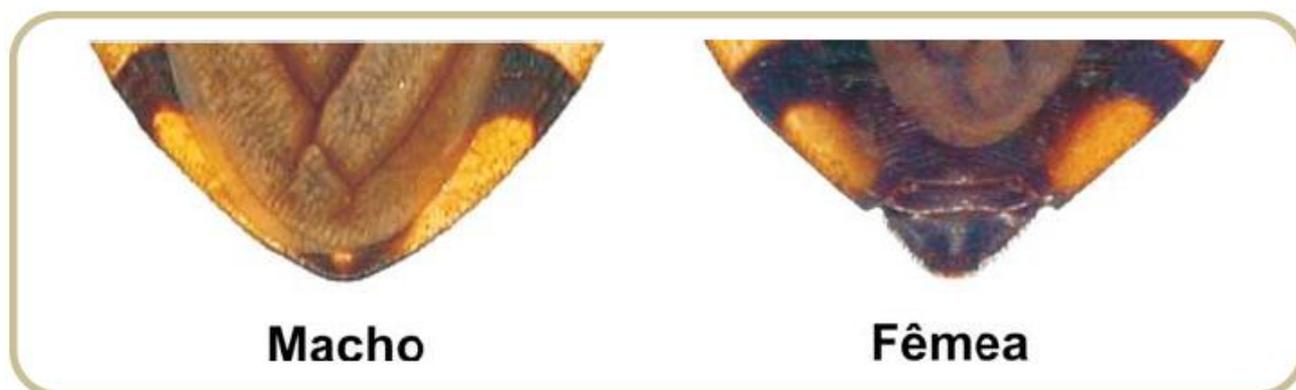


Figura 7 - Detalhe da porção dorso-apical do abdômen de um casal de *Triatoma juazeirensis*, mostrando a diferença entre as genitálias. Em um macho, o conxivo é contínuo; em uma fêmea, o conxivo é interrompido, deixando à mostra o ovipositor. (Fotos: Rodrigo Méxas, IOC/Fiocruz.)

Na fase crônica, o aumento do fígado e do baço são os principais sintomas, ocorrem também batimentos descompassados (arritmias), perda da capacidade de bombeamento do coração progressivamente até causar desmaios, podendo causar arritmias cardíacas fatais (Ministério da Saúde, 1989; Dias, 2006; Argolo et al, 2008).

Pode ocorrer também o aumento do esôfago e do intestino grosso, causando engasgos, pneumonias por aspiração, constipação e dor abdominal. Frequentemente, a febre desaparece após alguns dias e a pessoa não se dá conta do que lhe aconteceu. O parasita retoma a forma flagelada e migra novamente a outros órgãos assegurando a sua permanência e reprodução, causando danos e lesões características da doença de Chagas (Dias, 2006; Argolo et al, 2008).

Os principais sintomas e sinais da doença de Chagas na forma aguda, em casos aparentes, estão sumarizados no Quadro 1.

Quadro 1- Principais sintomas e sinais da doença de Chagas na forma aguda (Fonte: Manual Prático de Subsídio à Notificação Obrigatória no SINAN, Ministério da Saúde, 2004).

| Sinal ou sintoma | Características gerais básicas | Observações práticas |
|--|---|---|
| Sinal de porta de entrada (“chagomas de inoculação”) | Lesões dermatológicas eritemato-injuradas, não purulentas, com descamação esfoliativa ao final da evolução. Faltam em muitos casos. Indolores ou pouco dolorosas, cor violácea. Geralmente membros ou face. Adenopatia satélite freqüente. Defervescência em lise. | O mais chamativo é o “sinal de Romãna” (ver abaixo). A biópsia soem encontrar-se formas amastigotas de <i>T. cruzi</i> intracelulares |
| Chagoma de Romãna | Edema bupalpebral unilateral, com adenopatia satélite e dácrio-adenite. Diminuição da fenda palpebral. Podem ocorrer prurido, lacrimejamento e dor local leve. Referido em mais de 50% dos casos descritos., deve corresponder a 10% ou menos dos casos agudos ocorridos | Diagnóstico diferencial: picada de inseto, miíase, conjuntivites e ordéolos, traumatismo, celulite orbitária, edema angioneurótico e trombose do seio cavernoso. |
| Outros tipos de “chagomas” | Mais raros: metastáticos (à distância de uma inoculação primária, geralmente via hematogena ou linfática) e lipogênios (na bochecha). | Relativamente mais descritos na Argentina ²⁰ |
| Febre | Geralmente moderada ($\pm 38^{\circ}\text{C}$) contínua, durando entre 7 e 30 dias. Pode ter picos de ascensão vespertinos. Mesmo os casos “inaparentes” está presente, em duração e temperaturas menores. | Geralmente não melhora com antitérmicos usuais.. |
| Adenopatia | Geralmente pequenos e múltiplos linfonodos, em vários plexos, endurecidos, não coalescentes e não supurados, também presentes à jusante dos chagomas de inoculação. | A biópsia podem estar parasitados. Geralmente hiperplasia linfocitária. Pode persistir por meses após fase aguda |
| Hépat e esplenomegalia | Cerca de 20 a 40% dos casos, idades mais baixas, geralmente com pequeno aumento de volume, vísceras endurecidas e pouco dolorosas à palpação. Concomitância de congestão passiva e degeneração | Fazer diagnóstico diferencial com a hepatomegalia de outras entidades febris em nosso meio |
| Edema generalizado | Endurecido, elástico, difuso e frio, não deixa “godê”. Bastante precoce. Mais visível no rosto, extremidades e bolsa escrotal. | Pode superpor-se um edema por insuficiência cardíaca |
| Edema local | No ponto d penetração do parasito. Acompanhado de coloração avermelhada ou vermelho-violácea, com induração e discreto dolorimento | Natureza inflamatória. Faz parte do chagoma de inoculação ou de chagomas metastáticos. |
| Estado geral comprometido | Astenia, adinamia, palidez, choro continuado, fascies de sofrimento. | Principalmente em crianças menores |
| Sinais de miocardite aguda. | Deteção variável entre 5 e 50% dos casos, em média. Taquicardia muito freqüente, independente da curva térmica. Pulso rápido, fino e rítmico. Ausculta pode mostrar bulhas abafadas e eventualmente sopro sistólico de ponta, por lesão oro-valvular ou conseqüente à dilatação de anéis valvulares. O ECG na DCA soe apresentar-se alterado em 30% ou mais dos casos referidos na Literatura sugestivo de miocardite aguda (alteração de T e aumento PR). Eventual presença de icc (mau prognóstico): cansaço fácil, ortopnéia, ritmo de galope e aumento da pressão venosa. Ao RX, caracteristicamente cardiomegalia global (entre 15 e 60% dos casos descritos) com campos pulmonares geralmente claros. Pode haver derrame pericárdico nos casos mais graves. | Diferenciar com outras miocardites agudas (reumática, toxoplasmótica, diftérica, tóxica, sífilítica, etc) e com endocardites. Histologicamente: inflamação linfo-monocitária geralmente difusa e predominantemente sub-endocárdica, com miocitolise e edema intercelular sendo o parasito facilmente encontrável nas miocélulas cardíacas |
| Sinais de meningo-encefalite | Principalmente em crianças menores de 2 anos (1 – 10%), geralmente associada com cardiopatia manifesta. Líquor claro, com parasitos. Opistótono, rigidez de nuca e outros sinais tradicionais de meningismo. Como sintomatologia: vômitos freqüentes e repetidos (sem estado nauseoso), cefaléia, agitação, estrabismo, obimbulação, prostração, convulsões, etc. | Péssimo prognóstico, geralmente encontrando-se à necrópsia graves alterações inflamatórias no encéfalo e meninges. |

Prevenção da doença de Chagas

Não existe ainda uma forma de prevenir a transmissão do parasito por via congênita, sendo consenso que a melhor estratégia é a detecção precoce do caso e seu pronto tratamento (Dias e Macedo, 2005; Secretaria de Vigilância em saúde, 2005). O tratamento da infecção é efetivo nas fases iniciais e muito pouco benéfico nas formas crônicas avançadas (WHO, 2002; Secretaria de Vigilância em saúde, 2005).

No contexto da transmissão, a enfermidade ameaça e acomete basicamente as regiões pobres da América Latina, priorizando populações de baixa expressão política, de origem rural e socialmente excluídas, devido a isso, a atenção ao infectado e o controle da transmissão do *T. cruzi* ao homem geralmente pressupõem uma ação de Estado, o que gera clara dependência de políticas públicas conseqüentes e continuadas (Schmunis e Dias, 2000; Dias et al, 2002).

Instrumentos disponíveis para controle da doença (Guia de vigilância epidemiológica do Ministério da Saúde, 2006)

Por limites determinados pela tecnologia disponível, ou por particularidades da própria epidemiologia da doença de Chagas, todo controle da transmissão natural depende da intervenção sobre o vetor; enquanto que a transmissão transfusional, do controle de qualidade do sangue transfundido.

O Controle químico regula a população do vetor através do uso regular e sistemático, de inseticidas de ação residual nas habitações sabidamente infestadas por triatomíneos. Os objetivos do controle químico variam de acordo com as espécies e o estágio de domiciliação do vetor. Se a espécie é estritamente domiciliar, o objetivo é sua completa eliminação, como é o caso do *T. infestans*, cuja proposta hoje é a de eliminá-lo em todos os países que compõem o Cone Sul. Com relação às outras espécies existentes, o objetivo é prevenir a colonização dos domicílios, através de rigorosa vigilância entomológica.

Ainda hoje, a aplicação de inseticidas é a melhor forma de prevenção, pois não desenvolve resistência nos insetos. Há anos atrás, o BHC foi o inseticida mais utilizado, mas devido à sua alta toxicidade para seres humanos e animais domésticos foi substituído por inseticidas menos tóxicos e que apresentam bons resultados como os piretróides (deltametrina, alfacipermetrina, betacipermetrina) (Marcondes, 1999) já que os e organoclorados (Malathion e Dieldrin) também apresentam alta toxicidade (IOC, 2008).

A escolha do inseticida deve levar em consideração o custo (material, pessoal e transporte) e a toxicidade para o homem e animais e caso o barbeiro volte a aparecer o inseticida deverá ser reaplicado (IOC, 2008). Apesar do uso de inseticida ser muito eficiente,

a melhor maneira de prevenir é melhorar a condição da habitação bem como promover bons hábitos de higiene em seus moradores, além de evitar o convívio de animais domésticos com os moradores dentro e suas residências bem como manter o terreno livre de sujeira e entulho (Dias, 2006; Argolo et al, 2008; IOC, 2008).

Melhoria ou substituição de habitações – a transmissão vetorial pode ser controlada através da melhoria ou substituição de habitações de má qualidade, que propiciam a domiciliação e permanência dos triatomíneos no habitat humano, por casas de paredes rebocadas, sem frestas, que dificultem a colonização dos vetores.

O controle biológico, com o uso de inibidores do crescimento, feromônios, microrganismos patogênicos e esterilização induzida está sendo estudado, mas, a utilização sistemática desses métodos ainda não é aplicável na prática.

Controle da transmissão transfusional, consiste na fiscalização das unidades de hemoterapia, para que se faça o controle de qualidade do sangue a ser transfundido através da triagem sorológica de todos os doadores de sangue com, pelo menos, duas técnicas de alta sensibilidade. Esta triagem deve ser feita não só para a doença de Chagas como para todas as outras doenças transmitidas pelo sangue (aids, sífilis, malária em áreas endêmicas e hepatites virais).

Outra medida básica de extrema importância é educar a população em locais de risco quanto ao reconhecimento do barbeiro e das conseqüências no caso de transmissão dessa doença que é grave, não existe vacina ou soro eficiente para ela e que pode levar ao óbito (Dias, 2006; Argolo et al, 2008). As ações em educação, são um processo ativo, mas que requer a participação ativa da população, de modo a permitir o conhecimento a respeito da doença para fins de transformação da realidade sócio-sanitária, com participação em Centros de Saúde de discussões sobre formas de prevenção, tratamento e controle da doença de Chagas.

Tratamento da doença de Chagas

Após a picada do inseto barbeiro, o indivíduo pode apresentar apenas um quadro de mal estar, febre, falta de apetite e a inflamação no local da picada. Passados esses sintomas, a doença pode permanecer assintomática durante anos.

Os sinais mais característicos da fase aguda são o chagoma (inchaço na região da picada- figura 4C), infarto de gânglios, distúrbios cardíacos bem como aumento no tamanho do baço e fígado (Rey, 2001) e o sinal de Romana (figura 4E), edema bipalpebral, que permanecem quase totalmente fechadas (alguns barbeiros têm preferência em picar parte do rosto próxima aos olhos) (IOC, 2008).

Nesta fase da doença, o tratamento ainda é possível, mas em geral não é feito, pois a pessoa não sente mais que um leve incômodo e a doença só vai se manifestar mesmo muito tempo depois. Na fase crônica, o coração já estará gravemente comprometido, portanto, o tratamento desta doença pressupõe uma terapêutica específica (contra o parasita, visando eliminá-lo) e uma sintomática (para atenuação dos sintomas, como pelo uso de cardiotônicos e antiarrítmicos, para o coração, ou através de cirurgias corretivas do esôfago e do cólon), qualquer que seja o tratamento, este deve ser iniciado logo após o diagnóstico da doença (Argolo et al, 2008).

O tecido cardíaco é o mais afetado porque os tripanossomas multiplicam-se no eixo maior do músculo, formando uma grande massa, lesionando o miocárdio e, menos intensamente, também o pericárdio, o endocárdio e as arteríolas coronárias. O indivíduo infectado pode apresentar diversas manifestações clínicas, como falta de ar, tonturas, taquicardia, braquicardia e inchaço nas pernas. Além disso, o parasito também pode causar lesões no fígado e nos sistemas nervoso e linfático, e nesta fase, já não é mais possível tratar a doença e ainda não existe soro ou vacina contra a fase crônica da doença de Chagas (Rey, 2001; IOC, 2008).

O impacto econômico causado pela doença é grande, além do custo social pela morte prematura de pacientes crônicos (Argolo et al, 2008).

É importante ressaltar que os danos causados pelo parasito são irreversíveis, deixando seqüelas que muitas vezes impossibilitam o indivíduo de exercer suas funções (Argolo et al APUD Brener, 1986).

O remédio disponível no Brasil é o Benzonidazol (Rochagan ®), apresentado em comprimidos. A maioria dos pacientes pode ser tratada ambulatoriamente, salvo os casos graves de cardiopatia ou meningo-encefalopatia, ou aqueles com contra-indicações como, por exemplo, insuficiência renal ou hepática grave (Ministério da Saúde, 1989).

Devido aos inúmeros efeitos indesejados da droga, é necessária a realização de um hemograma a cada 15 dias, pois pode causar eventualmente leucopenia. Em geral, é bem tolerada pelas crianças, mas são sintomas frequentes problemas de dermatopatia, mal estar geral e sintomas digestórios nos adultos (IOC, 2008).

Ao final do tratamento, alguns pacientes apresentam sinais e sintomas de polineuropatia, que regride espontaneamente com a suspensão da droga ou término do tratamento. Também se deve evitar a ingestão de álcool, o que pode levar a maiores lesões no fígado (Ministério da Saúde, 1989).

O tratamento pode durar de três a quatro meses, e é eficiente na fase aguda. Na fase crônica, a diminuição da capacidade de trabalho do coração é tratada como na insuficiência causada por outros problemas de saúde e em alguns casos pode haver a necessidade de transplante (Ministério da Saúde, 1989).

No ano do centenário da descoberta do mal de Chagas (2009), o Instituto Oswaldo Cruz (IOC) preparou testes em humanos de um novo medicamento à base de selênio, um dos elementos naturais subtraídos do organismo pela doença (IOC, 2008).

A diretora do IOC, Tânia Araújo-Jorge, responsável pela pesquisa, afirma que os testes em animais foram concluídos com êxito e agora se cumpre uma série de protocolos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para os testes com os portadores da doença, em fase de seleção entre os 1.200 registrados no Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas, também da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) (IOC, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É um grande orgulho para os brasileiros ter como conterrâneo o grande pesquisador Carlos Chagas e seu exemplo de determinação e competência. Embora a doença de Chagas nunca tenha sido erradicada do Brasil, ela foi por muitos anos controlada, principalmente devido aos programas habitacionais do governo, bem como pela profilaxia de áreas de risco, e o seu retorno pelo consumo de alimentos sem a devida fiscalização, estabelecendo uma forma de contaminação não usual para essa doença (contaminação oral), traz à tona outros aspectos, como o sistema de vigilância sanitária, que não consegue atingir todos os níveis produtivos, o que propicia a chegada de alimentos sem a devida inspeção nas mais diversas localidades e estabelecimentos. É necessário que a população tenha conhecimento sobre a doença e formas de evitá-la, pois além da doença provocar sérios danos à saúde do indivíduo, elevando o custo pessoal e social, ela também mata, e os tratamentos disponíveis são poucos e de pouca eficiência dependendo da fase da doença.

REFERÊNCIAS

- Blanco SB, Segura E, Cura EN, Chuit R, Tulián L, Flores I, et al. Congenital transmission of *trypanosoma cruzi*: an operational outline for detecting and treating infected infants in north-western Argentina. Trop. Med. Int. Health 5:293-301, 2000.
- Brener, Z. Why vaccines do not work in Chagas' disease. Parasitology Today 2. London: Ed. Elsevier Science, 1986. p.196-197.
- Dias JCP, Borges-Dias R. Aspectos sociais, econômicos e culturais da doença de Chagas. Ciênc. Cult. 31:105-24, 1979.

- Dias JCP, Coura JR. Epidemiologia. In: Dias JCP, Coura JR, organizadores. Clínica e terapêutica da doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 1997. p. 33-66.
- Dias JCP, Macedo VO. Doença de Chagas. In: Coura JR, organizador. Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2005. p. 557-93.
- Dias JCP, Prata AR, Schofield CJ. Doença de Chagas na Amazônia: esboço da situação atual e perspectiva de prevenção. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 35: 669-78, 2002.
- Dias JCP. Notas sobre o *Trypanosoma cruzi* e suas características bio-ecológicas, como agente de enfermidades transmitidas por alimentos. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 39(4): 370-375, jul-ago, 2006.
- Dias, JCP. Globalização, iniquidade e doença de Chagas. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 23(Sup 1:S13-S22), 2007.
- Hartmann M, Chagas, C. Estudos sobre flagelados. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 2(1): 64-125, 1910.
- Hochman G. A era do saneamento. As bases da política de Saúde Pública no Brasil, São Paulo, Hucitec/ANPOCS, 1998; Nísia Trindade Lima, Um sertão chamado Brasil: Intelectuais e representação geográfica da identidade nacional, Rio de Janeiro, Revan/IUPERJ, 1999.
- Ianni BM, Mady, C. Como Era Gostoso o Meu Caldo de Cana. Arq. Bras. Cardiol. 85(6): 379-381, 2005.
- Laranja F, Dias E, Nóbrega G. Clínica e terapêutica da doença de Chagas. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 46(2): 473-529 e 476-477, 1948.
- Manual Doença de Chagas. Disponível em: < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_chagas.pdf>. Acesso em: 29 de mai de 2010.
- Marcondes CB. Entomologia Médica e Veterinária. São Paulo: Ed. Atheneu, 1999. 433 p.
- Memórias do instituto Oswaldo Cruz disponível em: <http://memorias.ioc.fiocruz.br/> consultado dia 17 de agosto de 2010.
- Ministério da Saúde. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/tabchagascasos0509.pdf>, consultado em 17 de agosto de 2010.
- Ministério da Saúde. Superintendência de Campanhas de Saúde Pública. Doença de Chagas: Textos de apoio. Brasília: Ministério da Saúde, SUCAM Superintendência de Campanhas de Saúde Pública Ministério da Saúde. Sucam 52p, 1989.
- Notas sobre o *Trypanosoma cruzi* e suas características bio-ecológicas, como agente de enfermidades transmitidas por alimentos. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822006000400010>. Acesso em: 28 de mai de 2010>.
- Rey L. Parasitologia. 3 ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2001. 856 p.
- Schmunis GA, Dias JCP. La reforma del sector salud, descentralización prevención y control de enfermedades transmitidas por vectores. Cad. Saúde Pública 16(Suppl 2): 117-23, 2000.
- Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Consenso Brasileiro em doença de Chagas. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 38(Suppl 3): 7-29. 2005.

- Shikanai-Yasuda MA, Marcondes CB, Guedes LA, Siqueira GS, Barone AA, Dias JCP, et al. Possible oral transmission of acute Chagas disease in Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. SP* 33(3): 351-357, 1991.
- Valente SAS, Valente VC, Fraiha Neto H. Considerations on the epidemiology and transmission of Chagas disease in the Brazilian Amazon. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 94: 395-398, 1999.
- Vianna-Martins A. Epidemiologia. In: Cançado JR, organizador. *Doença de Chagas.* Belo Horizonte: Imprensa Oficial; 1968. p. 225-60.
- World Health Organization. *Control of Chagas disease.* Geneva: World Health Organization; 2002. (Technical Report Series, 905).

RADIOATIVIDADE A FAVOR DA SAÚDE

RADIOACTIVITY FOR HEALTH

**Paula Alessandra da Silva¹; Vânia Gimenes Navarro¹; Marcio das Neves Palumbo²;
Elaine Patrícia Maltez Souza Francesconi²**

¹ Acadêmicas da Faculdade de Farmácia - Centro Universitário Padre Anchieta.

² Professores do Centro Universitário Padre Anchieta

Autor responsável:

Profa. Dra. Elaine P. M. S. Francesconi - email: efrancesconi@anchieta.br

Palavras-chave: radiofármaco, radioterapia, samário-153, câncer

Keywords: radiopharmaceuticals, radiotherapy, samarium-153, cancer

RESUMO

Há décadas, procura-se por diagnósticos mais precisos e terapias com menos efeitos colaterais para doenças crônicas, como o câncer e a artrite reumatóide. Neste perfil, destaca-se o uso dos radiofármacos, embora, de forma geral, exista pouca literatura nacional ou internacional. Apesar disso, o objetivo desse estudo foi o de identificar, através de pesquisa bibliográfica, os radiofármacos e seus benefícios no tratamento do câncer e da artrite reumatóide, utilizando os unitermos: radiofármaco, radioterapia, samário-153 e câncer, na base de dados Scielo e livros disponíveis na biblioteca do Centro Universitário Padre Anchieta. Os radiofármacos são compostos que possuem um componente não radioativo, responsável pelo direcionamento do outro componente, radioativo, que, dependendo de suas características físicas, será utilizado na terapêutica ou em diagnóstico. Algumas características são desejáveis aos radiofármacos, como por exemplo, promover a destruição de células doentes sem causar danos em tecidos saudáveis, diminuir o uso de fármacos que causam efeitos colaterais inconvenientes como vômito, diarreia entre outros, por não serem tóxicos, de baixa energia e serem rapidamente excretados. O uso de radiofármacos é indicado quando o tratamento convencional falha, pois devido à especificidade e diminuição na dose dos fármacos indicados na terapia convencional, esperam-se menos efeitos colaterais além de menor exposição aos efeitos da radioatividade, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes.

ABSTRACT

For decades, the aim is for more accurate diagnoses and therapies with fewer side effects for chronic diseases such as cancer and rheumatoid arthritis. In this profile, we highlight the use of radiopharmaceuticals, although, in general, there is little national or international literature. Nevertheless, the objective of this study was to identify, through literature, radiopharmaceuticals and their benefits in the treatment of cancer and rheumatoid arthritis,

using the key words: radiopharmaceutical, radiotherapy, samarium-153 and cancer, the database Scielo and books available in the library of the University Center Padre Anchieta. Radiopharmaceuticals are compounds that have a non-radioactive component, responsible for directing the other component, radioactive, which, depending on their physical characteristics, will be used in therapy or diagnosis. Some features are desirable to radiopharmaceuticals, such as promoting the destruction of diseased cells without harming healthy tissue, reducing the use of drugs that cause terrible side effects such as vomiting, diarrhea, among others, non-toxic, low energy and be rapidly excreted. The use of radiopharmaceuticals is indicated when conventional treatment fails, because due to the specificity and decrease the dose of drugs given in standard therapy, we expect fewer side effects and lower exposure to the effects of radioactivity, providing a better quality life for patients.

INTRODUÇÃO

Radiofármacos são medicamentos com finalidade diagnóstica ou terapêutica que quando prontos para o uso, contêm um ou mais radionuclídeos.

Os radiofármacos servem a diversos propósitos, contudo dois são principais. O primeiro, e mais pragmático deles, é o uso como composto marcado para observar alguma anormalidade fisiopatológica e o segundo é o seu uso como medicamento para tratamento de doenças dentre elas tumores. Devido ao grande crescimento dessa vertente de área de trabalho para o farmacêutico, o objetivo deste trabalho foi investigar através de pesquisa bibliográfica, nas bases de dados Scielo, de material nacional disponível sobre radiofármacos, utilizando os unitermos: radiofármaco, radioterapia, samário-153 e câncer.

Uso de radioisótopos na medicina nuclear

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), radiofármacos são produtos farmacêuticos que podem ser classificados em quatro categorias (WHO, 2004):

- (a) Produtos radioativos prontos para uso;
- (b) Geradores de radionuclídeos;
- (c) Componentes não radioativos (reagentes liofilizados) para preparação de compostos marcados com elementos radioativos;
- (d) Precursores utilizados para marcação de outras substâncias antes da administração (ex. amostras provenientes dos pacientes, como células sanguíneas).

A utilização das propriedades nucleares é de grande importância na medicina nuclear para a realização de diagnósticos/terapias das condições anatômicas ou fisiológicas, utilizando o benefício dos radiofármacos (Sorenson e Phelps, 1987; Shung et al, 1992; Chandra, 1992; Zolle, 2007; Araújo et al, 2008).

A Medicina Nuclear pode ser definida como a especialidade médica que utiliza as propriedades nucleares de compostos radioativos para realizar avaliações diagnósticas das condições anatômicas ou fisiológicas, tratamentos terapêuticos e pesquisas médicas, demonstrando capacidade de identificação de estruturas internas ou doença através de elementos radioativos que penetram na massa tecidual propiciando a identificação do tipo de doença e onde ela se localiza, para isso é utilizado câmara gama ou tomógrafos (Sorenson e Phelps, 1987; Chandra, 1992; Shung et al, 1992; Zolle, 2007; Araújo et al, 2008).

Um aspecto único da Medicina Nuclear é a sensibilidade elevada para detectar alterações na função ou morfologia de um determinado órgão, fazendo uso dos radiofármacos (Sorenson e Phelps, 1987; Chandra, 1992; Shung et al, 1992; Zolle, 2007; Araújo et al, 2008), pois atinge a estrutura alvo que esteja em desenvolvimento, sem causar danos aos tecidos sadios ao redor da doença, tornando a terapia com radiofármacos uma ferramenta extremamente útil (Couto et al, 2006a; Couto et al, 2006b; Araújo et al, 2008).

Os radiofármacos (Figura 1) apresentam um componente não radioativo (um ligante) e um componente radioativo (radionúclideo) em sua estrutura e podem ser administrados via oral, inalação ou injeção intravenosa. Sua especificidade por órgãos ou regiões é garantida pelas características físico-químicas do ligante que determinam a sua farmacocinética, isto é, sua fixação ao órgão alvo, metabolização e eliminação do organismo, enquanto que as características físicas do radionúclideo determinam a aplicação do composto em diagnóstico ou terapia (Sorenson e Phelps, 1987; Chandra, 1992; Shung et al, 1992; Zolle, 2007; Araújo et al, 2008).

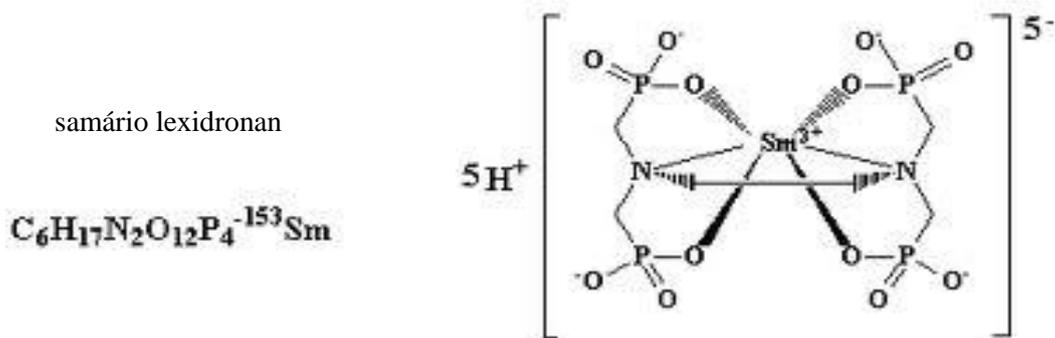


Figura 1 - Estrutura química do radiofármaco samário Lexidronan, utilizado na terapia de metástases ósseas osteoblásticas e osteosarcoma (Anderson, 2006). Representação do radionúclideo samário ($Sm-^{153}$) e do ligante ($C_6H_{17}N_2O_{12}P_4$).

Em técnicas de diagnóstico, os radiofármacos mais utilizados são classificados em radiofármacos de perfusão (ou 1ª geração) e específicos (ou 2ª geração) (Dilworth et al, 1998). Os radiofármacos de perfusão são transportados no sangue e alcançam o órgão alvo na

proporção do fluxo sanguíneo, sem especificidade e provavelmente distribuídos de acordo com seu tamanho e carga; os radiofármacos específicos são direcionados por moléculas biologicamente ativas, como, por exemplo, anticorpos e peptídeos. A capacidade da biomolécula de reconhecer os receptores vai determinar a fixação do radiofármaco no tecido pretendido e não deverá ser alterada com a incorporação do radionuclídeo (Jurisson et al, 1999; Fichna et al, 2003).

Os radiofármacos com finalidades diagnósticas, utilizados na obtenção de imagens, com auxílio de tomografia computadorizada por emissão de fóton único - SPECT (Single Photon Emission Computed Tomograph), devem ser preferencialmente, emissores de radiação gama ou emissores de pósitrons (β^+), de energia entre 100-300 keV e com tempo de meia vida ($T_{1/2}$) relativamente curto (horas a poucos dias) uma vez que o decaimento destes radionuclídeos dá origem a radiação eletromagnética penetrante, que consegue atravessar os tecidos e pode ser detectada externamente. São exemplos de radioisótopos utilizados em radiofármacos para diagnóstico o Tecnécio-99m (^{99m}Tc), Iodo-123 (^{123}I), Gálio-67 (^{67}Ga), Tálcio-201 (^{201}Tl), Índio-111 (^{111}In), entre outros.

A aplicação dos radiofármacos em procedimentos terapêuticos (Tabela 1) envolve desde a destruição de células doentes até o tratamento paliativo da dor óssea, devido, por exemplo, a presença de câncer e artrite reumatóide (Ferkel, 1991; Mcewan, 2000; Silberstein et al, 2001; Sapienza et al, 2004; Lima e Campo, 2005), sendo os emissores de partículas ionizantes (α , β^- ou elétrons Auger) os indicados para o tratamento de tumores e a escolha do tipo de partícula depender do tamanho do tumor, da distribuição intratumoral e farmacocinética do radiofármaco (Jurisson et al, 1999).

Os radionuclídeos emissores de partículas β^- são os mais utilizados em terapia, pois permitem uma dose de radiação uniforme, embora sua deposição nos tumores seja heterogênea, já os emissores de partículas α são os escolhidos quando se pretende que a radiação tenha energia para promover a destruição de células e alcance relativamente curto, evitando a irradiação de tecidos sadios situados ao redor do tecido alvo. E apesar de existirem mais de 100 radionuclídeos emissores α , a maioria apresenta tempos de meia-vida demasiado longos, incompatíveis com as aplicações *in vivo* sendo também de difícil produção. Apresenta aplicação mais frequente na terapia do câncer (destruição do tecido tumoral) e também em radiosinovectomia (tratamento de artrite reumatóide a partir da aplicação de radiofármacos na cavidade sinovial) (Couto et al, 2006a; Couto et al, 2006b).

Os elétrons Auger apresentam capacidade ionizante baixa, quando situados no citoplasma das células, mas elevada, quando incorporados em compostos que interagem diretamente com o DNA. Ainda não existem radiofármacos comercializados emissores de elétrons Auger, mas a concepção de radiofármacos baseados nos elétrons Auger é uma área ativa de investigação (Volkert et al, 1999; Vallabhajosula, 2001).

Os mecanismos que promovem a ligação do radiofármaco ao sítio alvo podem ser diversos, envolvendo desde uma simples perfusão sanguínea do composto pelos órgãos de interesse, até a ligação a receptores celulares específicos ou participação em uma via metabólica ou processo bioquímico. Esta particularidade dos radiofármacos os distingue da Medicina Nuclear diagnóstica de outras técnicas como a Ressonância Magnética ou Tomografia convencional que se limitam, na maioria das vezes, a obter imagens da estrutura anatômica, sem uma correlação funcional (Sorenson e Phelps, 1987; Chandra, 1992; Shung et al, 1992; Dilworth e Parrot, 1998; Clarke e Sadler, 1999).

O crescimento sem precedentes no conhecimento de diversas doenças alavancou a utilização de novas terapias como o uso de radiofármacos no combate ao câncer e suas conseqüências (Missailidisi et al, 2008).

Tabela 1 - Radiofármacos utilizados na terapêutica oncológica.

| RADIOFÁRMACO | APLICAÇÕES |
|--|--|
| | 1. Agentes da tiróide |
| ¹³¹ I-iodeto de sódio | Tratamento do hipertiroidismo e carcinoma papilar e folicular da tiróide |
| | 2. Agentes tumorais de cavidades |
| ³² P-fosfato de cromo coloidal | Tratamento de metástases intraperitoneais, como tumor dos ovários, renal, gastrointestinal |
| | 3. Agentes tumorais ósseos |
| ³² P-ortofosfato de sódio ⁸⁹ Sr-cloreto (Metastron®) ¹⁵³ Sm-EDTMP (Quadramet®) ¹⁸⁶ Re-HEDP ^{a)} ^{117m} Sn-DTPA ^{a)} | Tratamento paliativo da dor nas metástases ósseas |
| | 4. Agentes neurotumorais |
| ¹³¹ I-MIBG | Tratamento de tumores neuroendócrinos como o neuroblastoma ou feocromocitoma |
| ⁹⁰ Y-DOTA-Tyr ³ -octreotideo ^{a)} ⁹⁰ Y-DOTA-lanreotideo ^{a)} | |
| | 5. Radioimunoterapia |
| ¹³¹ I-anticorpo anti-B1 (BEXAR®) ^{a)} ⁹⁰ Y-MX-DTPA-anticorpo anti-B1 (IDEC-Y2B8®) ^{a)} | Tratamento do linfoma não-Hodgkin |

^{a)} ainda em ensaios clínicos

Fonte: adaptado de Oliveira et al, 2006

O câncer pode originar-se por uma série de estímulos de várias naturezas (virais, químicos e físicos) por meio de células com capacidade proliferativa, e depende, na maioria

das vezes, de exames microscópicos para o seu diagnóstico, cabendo ao estágio da doença em cada tipo clínico e o aspecto microscópico das células a identificação, definição e classificação dos tumores (Terry, 1977).

Em algumas situações, o câncer sofre metástase, que é a formação de um câncer à distância e sem continuidade com o tumor primário, o qual depende diretamente do número de células cancerosas que passam para a circulação sanguínea, com capacidade de se alojar em qualquer órgão ou tecido do corpo, inclusive no tecido ósseo. A intenção de tratar metástases ósseas é aliviar a dor e reduzir o uso de esteróides e anti-inflamatórios contínuos, farmacoterapia comum nesses casos. A qualidade de vida desses pacientes que sofrem de câncer tende a cair muito por causa das altas doses de opióides que provocam efeitos colaterais como vômitos, constipação e sedação (Campa e Payne, 1992; Etchebehere et al, 2004).

Os principais radioisótopos utilizados para o tratamento paliativo da dor óssea gerado por tumores metastáticos são o estrôncio-89 e o samário-153. No Brasil, o samário é o mais utilizado devido à sua ampla disponibilidade comercial e baixo custo quando comparado ao estrôncio, que tem um custo bem mais elevado (Mcewan, 2000; Silberstein et al, 2001; Sapienza et al, 2004).

O samário é um radiofármaco utilizado para tratar a dor óssea pós metástase, que ocorre em pacientes com tumores, principalmente os de próstata, mama e pulmão. Nesses pacientes, a associação do samário ao tratamento oncológico foi capaz de diminuir a dor óssea (Coleman, 1997; Sapienza et al, 2004). O samário-153 também é utilizado na artrite reumatóide, uma doença sistêmica do tecido conjuntivo que provoca lesões nas articulações causando a inflamação, essa inflamação é mais propícia acontecer em áreas como as articulações do joelho (Vidigal, et al, 1975; Lima e Campo, 2005). Cerca de 1% da população do mundo é atingida pela artrite reumatóide, sendo que as mulheres são duas a três vezes mais afetadas do que os homens, é mais comum entre 40 e 70 anos de idade, mas nenhum grupo etário está imune (Robbins e Cotran, 1999). No caso da artrite reumatóide, o tratamento escolhido quase sempre é baseado nos anti-inflamatórios e esteróides, mas isso só acontece depois da avaliação do nível da doença e o grau da perda da função, ocasionado pela artrite (Chinol et al, 1991; Lima e Campo, 2005). Acredita-se que a artrite reumatóide seja uma doença auto-imune desencadeada pela exposição do hospedeiro geneticamente suscetível a um antígeno artritogênico desconhecido. Quando o tratamento com anti-inflamatório não é bem sucedido, pode causar a destruição da cartilagem articular, necessitando de outros tratamentos, como a cirurgia ou até mesmo a colocação de uma prótese total no joelho,

conhecida por sinovectomia cirúrgica, esse procedimento requer muita atenção devido ao risco de complicações e até perda da mobilidade articular daquele joelho (Ferkel, 1991; Lima e Campo, 2005).

Quando os tratamentos convencionais falham, opta-se pela utilização da radiação intra-articular de colóides, que tem por objetivo a destruição da membrana sinovial, o que só deve ser feito sob orientação médica e avaliação completa do paciente (Ferkel, 1991; Lima e Campo, 2005).

É importante frisar que as partículas coloidais devem ser grandes o suficiente para permanecer na articulação, para que os órgãos que estão distantes não sofram irradiação (Ferkel, 1991; Lima e Campo, 2005), e que o radioisótopo não seja tóxico e quimicamente puro, para acompanhar a migração do radionuclídeo no sistema linfático (Murray, 1998; Lima e Campo, 2005).

O samário apresenta essas características, pois tem uma meia-vida física curta e baixa energia, suas partículas são de tamanhos adequados, podendo ser utilizado com segurança de modo que os radioativos não vão se espalhar no sistema linfático (Esteban, 1995; Lima e Campo, 2005). Além disso, o samário possui grande afinidade pelos tecidos ósseos, se depositando em sua superfície, dando origem a um efeito paliativo da dor óssea (Esteban, 1995; Lima e Campo, 2005).

Nos pacientes que fazem uso de samário observou-se um alívio da dor geralmente após o tratamento, então eles podem ser orientados a diminuir o uso de analgésicos opióides (Esteban, 1995; Lima e Campo, 2005).

A dose de samário absorvida próximo da sinóvia inflamada deve ser o suficiente para eliminar a doença e não causar nenhum tipo de radiação em outros locais (Johson 1993; Yoriyas et al, 2000; Lima e Campo, 2005). O uso do samário tem o objetivo de reduzir a inflamação e a dor, e melhorar a mobilidade articular causada pela artrite reumatóide (Esteban, 1995; Lima e Campo, 2005).

Cuidados no uso de radiofármacos

Os pacientes que fazem uso de samário ou qualquer outro tipo de radiofármaco devem ser aconselhados a ingerir ou receber por administração intravenosa uma quantidade de 500 ml de líquido antes da injeção de radiofármaco, com o propósito de diminuir a exposição da bexiga a radiação (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2010). A excreção urinária de samário ocorre de 4-8 horas, portanto, é recomendado que durante ao menos 6 horas após administração sejam tomadas precauções especiais como cateterismo

urinário em doentes incontinentes, com propósito de diminuir o risco da radioatividade do vestuário, roupas de cama e ambiente que o paciente se encontra.

A administração do samário acarreta risco para outras pessoas devido à fonte externa de radiação ou a contaminação resultante de derramamento de urina ou vômitos, etc. São necessário cuidados na proteção contra as radiações conforme as regulamentações nacionais e os pacientes devem ser tratados em locais autorizados para a utilização terapêutica de material radioativo. A dose de radiação que atinge determinados órgãos, que pode não ser os órgãos alvo da terapia, deve ser levada em consideração ao utilizar radiofarmacos (Quadro 2).

Quadro 2 - Quantidade de radiação absorvida por atividade injetada de samário (em mGy/MBq) por órgão, por um paciente adulto (70 kg).

| Órgãos | Dose absorvida por atividade injetada |
|------------------------------------|--|
| Supra renal | 0,009 |
| Cérebro | 0,011 |
| Vesícula biliar | 0,004 |
| Parede de cólon ascendente | 0,005 |
| Parede de cólon descendente | 0,010 |
| Intestino delgado | 0,006 |
| Parede do miocárdio | 0,005 |
| Rins | 0,018 |
| Fígado | 0,005 |
| Pulmões | 0,008 |
| Músculos | 0,007 |
| Ovários | 0,008 |
| Pâncreas | 0,005 |
| Medula óssea vermelha | 1,540 |
| Superfície óssea | 6,760 |
| Baço | 0,004 |
| Estômago | 0,004 |
| Testículos | 0,005 |
| Tireóide | 0,007 |
| Parede da bexiga | 0,973 |

Fonte: Adaptado de The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2010.

Desenvolvimento de radiofármacos

Os radiofármacos comerciais correspondem aos requisitos necessários para o seu uso, mas o que se pretende atualmente são radiofármacos específicos que permitam o diagnóstico precoce de várias patologias ou a terapia extremamente seletiva do órgão alvo. Alguns dos fatores que influenciam a concepção de novos radiofármacos são (Saha, 1998):

- Compatibilidade entre o radionuclídeo e a molécula a que se pretende ligar, avaliada através do conhecimento das propriedades químicas dos dois componentes;
- Estequiometria, que indica a quantidade a adicionar de cada componente, é muito importante, principalmente quando se trabalha com concentrações muito baixas. Concentrações demasiadamente altas ou baixas de algum componente podem afetar a integridade da preparação;
- Carga e tamanho da molécula, que podem determinar a absorção no sistema biológico. Por exemplo, moléculas com massa molecular maior do que 60.000 não são filtradas no glomérulo renal;
- Ligação às proteínas, que afeta a distribuição e depuração do radiofármaco, e é influenciada pela carga da molécula, pH, tipo de proteína e concentração de ânions no plasma. As principais proteínas plasmáticas ligantes são albumina, lipoproteínas e transferrina;
- Solubilidade, que determina a distribuição e localização. Substâncias lipossolúveis difundem-se melhor na membrana celular e, conseqüentemente, maior será a sua localização no órgão alvo. A ligação às proteínas reduz a lipofilia e as moléculas iônicas são menos lipossolúveis do que as moléculas neutras;
- Estabilidade dos radiofármacos, que compromete a sua utilização. Os compostos devem ser estáveis *in vitro* e *in vivo*;
- Biodistribuição, que indica a utilidade e eficácia do radiofármaco. Os estudos de biodistribuição incluem a avaliação da distribuição nos tecidos, a depuração plasmática e o tipo de excreção após administração do radiofármaco. A distribuição tecidual indica se o composto tem interesse para o diagnóstico de determinado órgão e a excreção avalia o tempo durante o qual o paciente vai estar exposto à dose de radiação.

O desenvolvimento de novos radiofármacos para terapia baseia-se na tentativa de aumentar cada vez mais a especificidade pelos locais-alvo, mesmo que esses locais sejam desconhecidos, diminuindo ao máximo a toxicidade para os tecidos saudáveis, e para isso, deverão apresentar as seguintes características (Volkert et al, 1999):

- Direcionamento seletivo *in vivo* para as células cancerígenas;

- Capacidade para alcançar elevadas concentrações radioativas e distribuição no tecido tumoral;
- Capacidade para retenção no tecido alvo;
- Capacidade de eliminação dos tecidos saudáveis com o objetivo de minimizar os efeitos secundários.

Portanto, é possível observar que o desenvolvimento de novos radiofármacos é um esforço multidisciplinar, que requer a colaboração de áreas variadas como química, física, biologia e medicina, para o melhoramento e obtenção de radiofármacos cada vez mais próximos do ideal, focando na melhora dos diagnósticos e terapia, bem como da qualidade de vida de milhares de pessoas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na área da saúde, qualquer avanço que signifique melhora na qualidade de vida torna-se objeto de desejo da comunidade científica. No caso do uso da radioatividade, guardada as devidas proporções, não é exceção. A produção de compostos com elementos radioativos, embora desperte certo receio na comunidade leiga, com os devidos cuidados e orientação, mostra ser uma fonte quase ilimitada de progressos no diagnóstico precoce, bem como na terapia de diversas doenças, o que para milhares de pessoas pode significar viver alguns anos a mais e/ou viver alguns anos a mais e melhor.

REFERÊNCIAS

- Araújo EB, Lavinhas T, Colturato MT, Mengatti J. Ver. Brás. Cienc. Farm. 44(1) São Paulo ISSN 1516-9332, 2008.
- Campa JA, Payne R. O controle da dor óssea intratável: perspectiva de um médico. Semin. Nucl. Medicina. 22(1): 3-10, 1992.
- Clarke MJ, Sadler PJ. Metallopharmaceuticals II Diagnosis and therapy. New York: Ed. Springer, 1999. p. 48-49.
- Dilworth JR, Parrot SJ. The biomedical chemistry of technetium and rhenium. Chem. Soc. Rev. 27: 43-55, 1998.
- Chandra R. Introductory Physics in Nuclear Medicine, 4 ed. Philadelphia: Ed. Lea & Febiger: 9-23, 43-53, 141-155, 157-170, 1992.
- Chinol M, Vallabhajosula S, Goldmish SJ. Avaliação de novos radiofármacos para sinovectomia por radiação. The Journal of Nuclear Medicine. 32: 963, 1991.
- Coleman RE. Complicações ósseas de malignidade. Câncer. 80: 1588-1594, 1997.
- Couto RM, Araújo EB, Souza AA, Mengatti J, Babosa MF. Preparation of Hidroxiapatite for synovectomy. Radiol. Bras. 39(2): 95, 2006a.

- Couto RM, Araújo EB, Souza AA, Mengatti J, Barbosa MF. Preparation of Y-citrate for synovectomy. *Radiol. Bras.* 39(2): 95, 2006b.
- Dilworth JR, Parrot SJ. The biomedical chemistry of technetium and rhenium. *Chem. Soc. Rev.* 27: 43-55, 1998.
- Esteban CC, Wilke WSS. Abordagens inovadoras para o tratamento de artrite reumatóide. *Baillieres Clin. Rheumatol.* 9(4): 787-801, 1995.
- Etchebehere ECSC, Neto CACP, Lima MCL, Santos AO, Ramos CD, Silva CM, Camargo EE. Tratamento da dor óssea secundária uma metástase com EDTMP-153-SAMÁRIO, versão impressa ISSN 1516-3180, SP. *Méd. J.* (5), 2004.
- Fichna J, Janecka A. Synthesis of target-specific radiolabeled peptides for diagnostic imaging. *Bioconjugate Chem.* 14: 1-13, 2003.
- Ferkel RD. Patologia dos tecidos moles do tornozelo. *In-Operative Arthroscopy*, Nova York: 713, 1991.
- Johson LS, Yanch J. Cálculo de dosimetria beta em sinovectomia radiação usando simulação de Monte Carlo. *Méd. Phys.* 20(3): 747-754, 1993.
- Jurisson SS, Lydon JD. Potencial technecium small molecule, radiopharmaceuticals. *Chem. Rev.* (99): 2205-2218, 1999.
- Lima CF, Campo TPR. *Revista Brasileira de Ciências e Tecnologia*, versão impressa ISSN 1516-8913. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 48 (2) Curitiba, 2005.
- Mcewan AJ. Utilização de radionuclídeos para o tratamento paliativo de metástases ósseas. *Semin. Radiat. Oncol.* 10: 103-114, 2000.
- Missailidis S, Perkins A, Santos Filho SD, Fonseca AS, Filho MB. Aptamer baseado radiofármacos para diagnóstico por imagem e radioterapia alvo de tumores epiteliais. *Ver. Brasileira de Ciência e Tecnologia* ISSN 1516-8913. *Bras. Arch. Biol. Technol.* 51 Curitiba spe, 2008.
- Missailidis S. Aptâmeros em oncologia: Uma perspectiva de diagnostico. *Gene Ther. Mol. Biol.* 12: 111-128, 2008.
- Murray JP, ELL PJ. Sinovectomia radioisótopos. *In-Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis.* Churchill Livingstone, Edinburg: 1293, 1998.
- Oliveira R, Santos D, Ferreira D, Coelho P, Veiga F. Preparações Radiofarmacêuticas e suas Aplicações. *Rev. Bras. Ciências Farmacêuticas.* 42(2): 156-165, 2006.
- Robbins S, Cotran R. *Patologia - Bases patológicas das doenças.* Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2005.
- Saha GB. *Fundamentals of nuclear pharmacy.* Springer, 1998. p. 34-170.
- Sapienza MT, ONO CR, Guimarães MIC, Watanabe T, Costa PA, Buchpiguel CA. *Revista do hospital das clínicas*, 54(6): 321-328, 2004.
- Shung KK, Smith MB, Tsui B. *Principles of medical imaging*, 1 ed. California: Academic Press, 1992.
- Silberstein EB, Eugene L, Saenger SR. Metástases osteoblásticas dolorosas: o papel da medicina nuclear. *Oncologia*, 15: 157-153, 2001.
- Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in nuclear medicine.* 2 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company: 13-21, 143-151, 391-451, 543-548, 1987.

- Terry R. Manual de clinica oncológica: aspectos multidisciplinares. 4 ed. São Paulo: Ed. Savier S/A, 1977.
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register>. [2010 nov. 26].
- Vidigal E, Jacoby RK, Dixin ASJ, Ratliff AH. O pé na artrite reumatóide crônica. *Ann. Rheum. Dis.* 34: 292, 1975.
- Vallabhajosula S. Radiopharmaceuticals in oncology. In: Khalkhali I, Maublant JC, Goldsmith SJ, (Eds.). *Nuclear oncology – diagnosis and therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams, 2001. p. 31-59.
- Volkert WA, Hoffman TJ. Therapeutic Radiopharmaceuticals. *Chem. Rev.* 99: 2269-2292, 1999.
- World Health Organization. About Global Alcohol Database [on line]. 2004. Available on <URL: http://www3.who.int/whosis/alcohol/alcohol_about_us.cfm?path=whosis,alcohol,alcohol_about&language=English
- Yoriyas H, Stabin MG, Santos AD. Monte Carlo MCNP-4B estimativas da dose de base de distribuição para dosmetry específico paciente. *Journal of Nuc. Méd.* 42(4): 662-669, 2000.
- Zolle I. Technetium-99m pharmaceuticals. Preparation and quality control in Nuclear Medicine. Viena: Ed. Soringer, 2007.

**IMUNOREATIVIDADE TARDIA NÃO MEDIADA POR IgE A ÁCAROS DA
POEIRA DOMÉSTICA DEMONSTRADA POR TESTE DE INIBIÇÃO DA
ADERÊNCIA DO LEUCÓCITO E POR PROVA DE PROVOCAÇÃO NASAL –
ESTUDO DE DOIS CASOS**

**NON-IGE-MEDIATED DELAYED IMMUNOREACTIVITY TO HOUSE DUST MITE
DEMONSTRATED BY LEUCOCYTE ADHERENCE INHIBITION TEST AND
NASAL CHALLENGE TEST – REPORT OF TWO CASES**

**Celso Eduardo Olivier¹; Regiane Patussi dos Santos Lima²; Raquel Acácia Pereira
Gonçalves dos Santos²; Daiana Guedes Pinto³; Conceição Aparecida Vilella⁴**

¹ Doutorando em Clínica Médica junto à Disciplina de Alergia e Imunologia do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

² Acadêmicas de Biomedicina da Faculdade Anhanguera de Santa Bárbara.

³ Biomédica do Instituto Alergoimuno para diagnóstico em Alergias de Americana.

⁴ Doutora em Ciências Médicas - Pesquisadora do Laboratório de Imunologia e Alergia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Autor responsável:

Celso Eduardo Olivier - email: celso@docsystems.med.br

Palavras-chave: rinite idiopática, teste da inibição da aderência do leucócito, ácaro da poeira doméstica, prova de provocação nasal, hipersensibilidade não-mediada por IgE

Keywords: idiopathic rhinitis, leukocyte adherence inhibition test, house dust mite, nasal challenge test, non-IgE-mediated hypersensitivity

RESUMO

A caracterização dos mecanismos inflamatórios em pacientes com diagnóstico de “Rinite Idiopática” é um desafio para os médicos que investigam a etiologia das doenças alérgicas. Duas pacientes com este diagnóstico, após investigação etiológica com testes cutâneos negativos e dosagens de IgE específica normais, foram submetidas à prova de provocação nasal com extrato de ácaros. Obteve-se reação nasal tardia após uma hora da aplicação do antígeno, com intensidade máxima dos sintomas após quatro horas da aplicação. O muco nasal foi colhido na primeira hora para contagem de eosinófilos. Foram colhidas amostras de sangue para o teste de inibição da aderência do leucócito realizados segunda a técnica descrita por Halliday. A citologia nasal demonstrou 34,4% de eosinófilos no primeiro caso e 54,8% no segundo caso. A taxa de aderência controle dos leucócitos foi de 75,1% para o primeiro caso e

de 96% para o segundo caso. A inibição da aderência induzida pelo enfrentamento antigênico no primeiro caso foi de 91,5% para *Dermatophagoides pteronyssinus* e de 93,4% para *Dermatophagoides farinae*. Para o segundo caso, obteve-se 100% de inibição de aderência para os três ácaros testados (*D. pteronyssinus*, *D. farinae* e *Blomia tropicalis*). Não houve inibição da aderência para extratos de leite de vaca e carne de frango. O teste de inibição de aderência do leucócito mostrou-se um teste promissor para identificação de imunidade celular específica a antígenos respiratórios com potencial para preencher uma lacuna importante no diagnóstico de doenças de hipersensibilidade tardia.

ABSTRACT

The identification of the intrinsic mechanisms behind mucosal inflammatory processes on patients with idiopathic rhinitis is a challenge to doctors used to investigate the etiology of allergic diseases. Two patients with diagnosis of idiopathic rhinitis, after an extensive investigation with negative cutaneous tests and normal specific IgE dosages were submitted to nasal challenge test with house dust mite extracts. After absence of immediate reactions, it was observed a late reaction with nasal discharge, nasal blockage, repeated sneezes initializing one hour after challenge with peak of symptoms by four hours from challenge. Nasal mucus was collected after one hour to count eosinophils. Blood samples were collected and submitted to leukocyte adherence inhibition test as described by Haliday. Nasal cytology revealed a count of eosinophils of 34,4% on first case and 54,8% on second case. The leukocyte adherence rate was 75,1% in the first patient and 96% in second patient. Inhibition of leukocyte adherence was 91,5% for *Dermatophagoides pteronyssinus* and 93,4% for *Dermatophagoides farinae* in first patient. On the second patient, it was observed 100% of inhibition on leukocyte adherence for all three mites tested (*D. pteronyssinus*, *D. farinae* and *Blomia tropicalis*). There was no inhibition on adherence for food allergens (milk and chicken meat). Leukocyte adherence inhibition test was able to demonstrate cellular immunoreactivity to respiratory allergens with potential to play a role on diagnosis of delayed hypersensitivity reactions.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A caracterização etiológica da hipersensibilidade imune está atualmente relativamente bem definida para as doenças originadas por hiperprodução de anticorpos. Os testes cutâneo-alérgicos e as técnicas sorológicas para a quantificação das imunoglobulinas específicas (não só da classe IgE, como também das subclasses de IgG e IgA), vêm sendo amplamente utilizados na prática clínica para fundamentar o diagnóstico clínico-laboratorial das doenças imunes humorais. No entanto, a caracterização das doenças de hipersensibilidade de natureza celular ainda encontra-se bastante deficiente pela escassez de exames complementares disponíveis e de centros diagnósticos que os executem de rotina. Desta maneira, a prevalência

das doenças desta natureza ainda é uma incógnita para a sociedade científica, assim como a caracterização individual dos mecanismos envolvidos, principalmente em decorrência da diversidade e da inespecificidade dos sintomas associados. Deste a publicação clássica de Gell e Coombs (Gell e Coombs, 1968), houve poucas mudanças em relação à classificação das doenças de hipersensibilidade. As reações do tipo I de Gell e Coombs são as mediadas por IgE que degranulam diretamente as células efetoras (mastócitos e basófilos) com liberação dos autacóides pré e pós-formados. As reações do tipo II são caracterizadas por interações antígeno-anticorpo que ativam complemento e estimulam a produção local de anafilatoxinas (C3a e C5a) que recrutam leucócitos polimorfonucleares. Estes liberam enzimas hidrolíticas que promovem as lesões subseqüentes. As reações do tipo III são desencadeadas por imunocomplexos circulantes, mas também dependem de células citotóxicas efetoras, assim como do sistema de complemento. As reações do tipo IV são mediadas por células e independem de anticorpos séricos específicos. Já se propôs incluir nesta classificação as reações de hipersensibilidade do tipo V que envolveriam as reações granulomatosas (Rajan, 2003).

A investigação etiológica dos processos alérgicos envolve basicamente a pesquisa de anticorpos específicos para os alérgenos suspeitos, os testes cutâneo-alérgicos e as provas de provocação ou enfrentamento antigênico (Bernstein et al, 2008). A prova de provocação nasal é um teste simples, capaz de evidenciar dois grupos de respostas: as reações imediatas e as reações tardias. As reações imediatas estão associadas à estimulação inespecífica, enquanto que as reações tardias estão classicamente associadas às reações antígeno-específicas (Miyahara et al, 2008).

A avaliação *in vitro* da imunorreatividade celular frente a antígenos específicos tem sido realizada de maneira bastante tímida, principalmente no estudo das doenças de hipersensibilidade (Nordqvist e Rorsman, 1967; Goring et al, 1983). Os dois únicos testes diagnósticos listados pelas tabelas da Associação Médica Brasileira (teste de inibição da aderência do leucócito e o teste de inibição da migração do leucócito) são procedimentos raramente realizados pelos laboratórios clínicos. O teste de inibição da aderência do leucócito é um procedimento artesanal descrito em 1972 por Halliday para detecção de antígenos tumorais envolvidos na imunidade mediada por células (Halliday e Miller, 1972). Tem similaridade com o correlato teste de inibição da migração do leucócito (Bullen e Losowsky, 1978). São testes descritos para a detecção de imunorreatividade celular a antígenos tumorais (Dgani et al, 1993), com relatos na literatura para a demonstração de imunorreatividade a alérgenos exógenos, como por exemplo, a poeira doméstica, a candidina, o PPD (Kuratsuji,

1981), a beta-lactoglobulina bovina (Ashkenazi et al, 1980) e o glúten (Ashkenazi et al, 1978). A conferência da propriedade de não-aderência do leucócito ao vidro induzida pelo enfrentamento com antígenos específicos depende basicamente de mecanismos celulares (Kuratsuji, 1981) nos quais estariam envolvidos diversos tipos de células (Tong et al, 1979). Aventa-se que estes testes avaliem indiretamente a liberação de citocinas pelos linfócitos T. Quando ativados pela presença do antígeno específico, os linfócitos liberariam um fator solúvel (teorizado como o Fator de Inibição da Aderência do Leucócito ou LAIF de “Leukocyte Adherence Inhibition Factor”) que atuaria sobre os leucócitos conferindo a propriedade de não-aderência ao vidro (Halliday, 1979). O envolvimento dos linfócitos T foi sugerido pela observação de que a administração de anticorpos murinos anti- θ (anti-theta) cancela a inibição da aderência (Holt et al, 1975). Os anticorpos murinos anti- θ são dirigidos especificamente contra o antígeno CH3 associados ao linfócito T (Greaves e Raff, 1971). Como os linfócitos T não são capazes de ligar-se diretamente ao antígeno (sendo dependentes da apresentação antigênica dentro do contexto TCR-MHC II), fica evidente que outras células ou outros componentes estão envolvidos. Ainda não foi desvendado de maneira satisfatória todos os mecanismos celulares e as citocinas envolvidas neste processo, porém demonstrou-se que os leucotrienos, e em especial o LTC₄, são fatores importantes no processo (Fink et al, 1985 - a) modulados pela secreção de interferon (Fink, et al, 1985 - b). O objetivo do presente trabalho é rever a utilidade do teste de inibição da aderência do leucócito como uma prova *in vitro* para demonstração de imunorreatividade celular antígeno-específica a alérgenos ambientais, na perspectiva de resgatar uma ferramenta potencial na investigação etiológica das doenças de hipersensibilidade tardia a antígenos protéicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Duas pacientes do sexo feminino (OM de 49 anos e RPSL de 24 anos) com sintomas semelhantes (prurido nasal, espirros em salva, rinorréia hialina, tamponamento nasal e lacrimejamento associados à exposição à poeira doméstica) foram clinicamente diagnosticadas como rinite persistente moderada/grave segundo os critérios do grupo ARIA (Bousquet et al, 2001). Após investigação habitual inconclusiva através de testes cutâneo-alérgicos pelo método de puntura (skin prick test), dosagem de IgE específica (Immunocap) e prova de provocação nasal (com mistura de ácaros) não reagente em um momento inicial, observou-se uma reação tardia à prova de provocação nasal (Lebel et al, 1988) que resultou em intenso prurido nasal, rinorréia hialina e espirros em salva. Procedeu-se à coleta de muco nasal uma hora após o enfrentamento e coletou-se amostra de sangue para o teste de inibição

da aderência do leucócito, realizado com sangue fresco anticoagulado em EDTA, sedimentado a 37°C por uma hora para separar as hemáceas dos leucócitos. A seguir a amostra de plasma é dividida em pelo menos duas partes, sendo que uma serve como controle e a(s) outra(s) é(são) enfrentada(s) com o(s) antígeno(s) em estudo por meia hora em agitação orbital a 200 rpm a 37°C. Para se obter uma quantidade suficiente de leucócitos separa-se 1mL de plasma em um tubo de Eppendorf para cada antígeno testado. Para cada tubo adiciona-se 100 µL de solução de extrato comercial do antígeno a 20% (adquirido de FDA Allergenic – Rio de Janeiro – RJ – Brasil). Após enfrentamento com antígeno por 60 minutos a 37°C em agitação suave, as amostras de plasma são alocadas em câmaras hemocitométricas não espelhadas (Neubauer) e deixadas por duas horas em câmara úmida a 37°C para permitir a aderência dos leucócitos ao vidro da lâmina. A seguir os leucócitos são contados, lava-se a câmara hemocitométrica gentilmente com movimento vertical único em um Becker com PBS a 37°C. A seguir coloca-se outra lamínula, completa-se a câmara com PBS a 37°C e contam-se novamente os leucócitos restantes (aderidos). Realiza-se o mesmo procedimento no plasma controle e observa-se a diferença na aderência entre as duas leituras. Quando existe uma completa inibição da aderência pelo contato do antígeno, após a lavagem da câmara enfrentada não se observam mais leucócitos, enquanto que na câmara do controle, os leucócitos permanecem aderidos ao vidro. Antes da lavagem pode-se estimar a aderência do leucócito com leves movimentos da lamínula durante a microscopia, quando se observa a aderência ou a movimentação livre das células sobre a lâmina. Após as contagens nas câmaras realiza-se então o cálculo da porcentagem de aderência da solução controle e da(s) solução(ões) de antígeno(s) que corresponde à contagem pós-lavagem dividida pela contagem pré-lavagem multiplicada por 100. A taxa de inibição da aderência (TIA) é calculada segundo a fórmula $TIA = [1 - (\% \text{ células aderentes da amostra enfrentada} / \% \text{ células aderentes da amostra controle})] \times 100$ (Holt et al, 1975).

RESULTADOS

Os resultados analíticos de cada paciente encontram-se nas tabelas 1 e 2. A citologia nasal demonstrou 34,4% de eosinófilos no primeiro caso e 54,8% no segundo caso. A taxa de aderência do controle foi de 75,1% para o primeiro caso e de 96% para o segundo caso. O aspecto da câmara hemocitométrica antes e após lavagem do controle para o primeiro paciente é mostrado na Figura 1. A taxa de inibição da aderência para o primeiro paciente foi para *Dermatophagoides pteronyssinus* de 91,5% e para *Dermatophagoides farinae* de 93,4%. Para o segundo paciente, obteve-se 100% de inibição de aderência para os três ácaros testados (*D.*

pteronyssinus, *D. farinae* e *Blomia tropicalis*). O aspecto da câmara hemocitométrica enfrentada com *D. pteronyssinus* antes e após lavagem é mostrado na Figura 2. O extrato de mistura de polens demonstrou 39,1% de inibição da aderência no primeiro paciente. O extrato de leite de vaca demonstrou 19% de inibição da aderência para o segundo paciente. O extrato de carne de frango demonstrou 2% de inibição da aderência para o segundo paciente.

Tabela 1 - Resultados dos testes da primeira paciente.

| <i>Paciente 1 (OM)</i> | <i>Resultados</i> |
|--|-------------------|
| Eosinófilos do Muco nasal após provocação com ácaros-mix | 34,4% |
| IgE Total | 28,8 UI/ml |
| IgE específico para <i>D. pteronyssinus</i> | < 0,35 KU/mL |
| IgE específico para <i>D. farinae</i> | < 0,35 KU/mL |
| Teste de puntura para <i>D. pteronyssinus</i> | 0 |
| Teste de puntura para <i>D. farinae</i> | 0 |
| Teste de puntura para fungos-mix | 0 |
| Teste de puntura para polens-mix | 0 |
| Teste de puntura controle Positivo | 4 mm |
| Teste de puntura controle Negativo | 0 |
| Taxa de Aderência do Controle | 75,1% |
| Taxa de Inibição da Aderência para <i>D. pteronyssinus</i> | 93,4% |
| Taxa de Inibição da Aderência para <i>D. farinae</i> | 91,5% |
| Taxa de Inibição da Aderência para fungos-mix | 75,0% |
| Taxa de Inibição da Aderência para polens-mix | 39,1% |

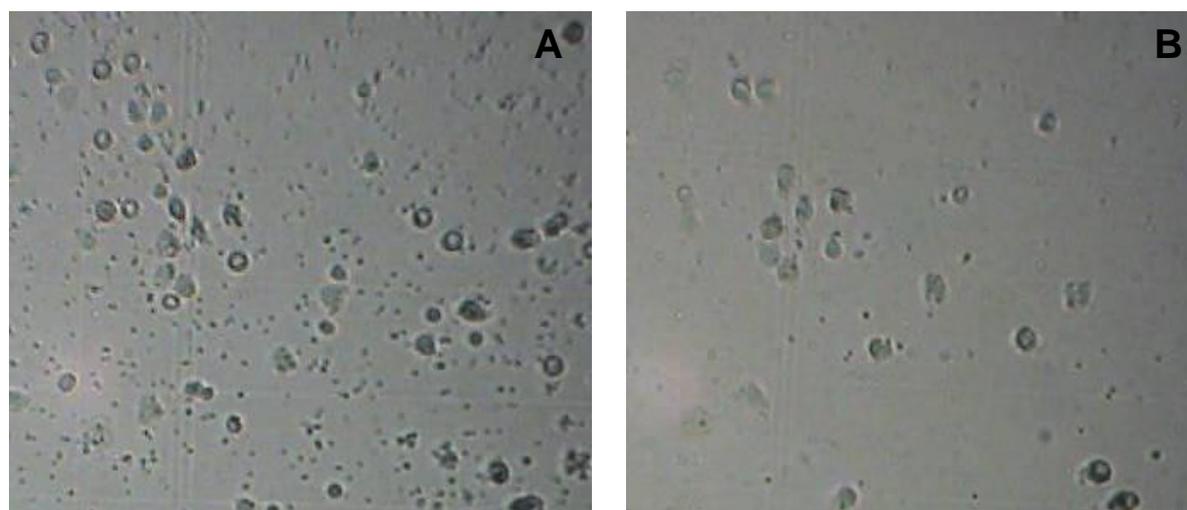


Figura 1 - Aspecto da câmara hemocitométrica antes (A) e após (B) a lavagem em PBS no controle com taxa de aderência do leucócito = 75,1% (paciente 1).

Tabela 2 - Resultados dos testes da segunda paciente.

| <i>Paciente 2 (RPSL)</i> | <i>Resultados</i> |
|--|-------------------|
| Eosinófilos do Muco nasal após provocação com ácaros-mix | 54,8% |
| IgE Total | 5,5UI/ml |
| IgE específico para <i>D. pteronyssinus</i> | < 0,35 KU/mL |
| IgE específico para <i>D. farinae</i> | < 0,35 KU/mL |
| IgE específico para <i>B. tropicalis</i> | < 0,35 KU/mL |
| IgE específico para fungos-mix | < 0,35 KU/mL |
| Teste de puntura para <i>D. pteronyssinus</i> | 0 |
| Teste de puntura para <i>D. farinae</i> | 0 |
| Teste de puntura para fungos-mix | 0 |
| Teste de puntura para polens-mix | 0 |
| Teste de puntura para leite de vaca | 0 |
| Teste de puntura controle Positivo | 5 mm |
| Teste de puntura controle Negativo | 0 |
| Taxa de Aderência do controle | 96,0% |
| Taxa de Inibição da Aderência para <i>D. pteronyssinus</i> | 100,0% |
| Taxa de Inibição da Aderência para <i>D. farinae</i> | 100,0% |
| Taxa de Inibição da Aderência para <i>B. tropicalis</i> | 100,0% |
| Taxa de Inibição da Aderência para fungos-mix | 100,0% |
| Taxa de Inibição da Aderência para carne de frango | 2,0% |
| Taxa de Inibição da Aderência para leite de vaca | 19,0% |

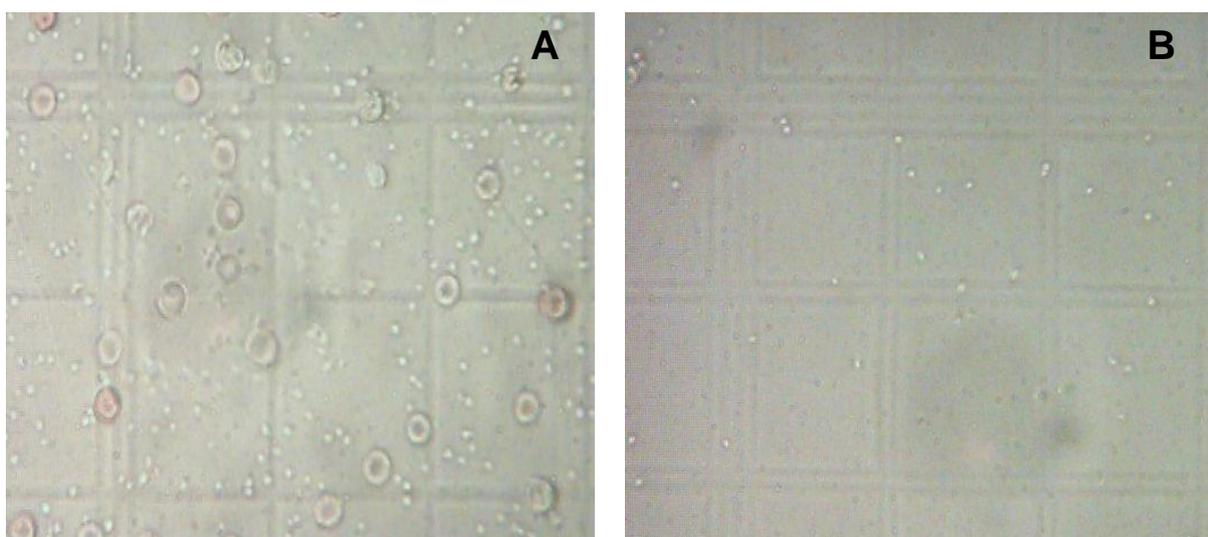


Figura 2 - Aspecto da câmara hemocitométrica antes (A) e após (B) a lavagem em PBS com 100% de inibição da taxa de aderência do leucócito após enfrentamento antigênico com *Dermatophagoides pteronyssinus* (paciente 2).

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Neste trabalho, apresentamos dois pacientes com quadro de rinite persistente investigados à exaustão pelos meios diagnósticos usuais (dosagem de IgE específica, testes cutâneo-alérgicos e prova de provocação nasal) que resultaram negativos em um momento inicial. Chamou a atenção o fato de que estes pacientes apresentaram reações tardias à prova de provocação nasal (início após uma hora da administração do antígeno e intensidade máxima dos sintomas após quatro horas), que sugeriram um mecanismo de imunorreatividade celular ou humoral-celular. Com a oportunidade de coletar o muco nasal após uma hora do enfrentamento observou-se a migração de eosinófilos para o muco nasal, inexistente na coleta inicial realizada logo em seguida à administração nasal do antígeno. Realizou-se o enfrentamento “*in vitro*” com os antígenos suspeitos pela história e pela prova de provocação na perspectiva de evidenciar algum tipo de imunorreatividade específica a estes agentes. Como controle para o teste, utilizou-se o próprio plasma dos pacientes, sem o enfrentamento antigênico e adicionalmente com o enfrentamento feito com antígenos alimentares irrelevantes. Apesar de não existirem referências para valores normais na literatura para este teste, a inibição da aderência com os antígenos suspeitos foi marcadamente diferente do que aconteceu nos controles. O teste de inibição da aderência do leucócito é uma prova de enfrentamento realizada “*in vitro*” para detecção de imunorreatividade celular específica a antígenos suspeitos de serem responsáveis por doenças de hipersensibilidade. Da mesma maneira que os testes cutâneos ou a dosagem de IgE específica, o teste de inibição da aderência do leucócito não confirma o envolvimento do antígeno na fisiopatologia da doença, mas demonstra imunorreatividade ao antígeno testado e portanto a possibilidade de que esteja envolvido. O diagnóstico do envolvimento do agente etiológico no processo fisiopatológico é realizado com o conjunto de informações proporcionadas pela cuidadosa anamnese, exame físico, os testes de sensibilidade e as provas de provocação envolvendo o órgão afetado. Por requerer um profissional especificamente treinado, o teste de inibição da aderência do leucócito é um exame pouco executado nos laboratórios clínicos, porém é um dos exames mais factíveis para evidenciar mecanismos de imunorreatividade celular a antígenos específicos no diagnóstico de hipersensibilidade imune não mediada por IgE. Apesar de, neste relato de casos, não existir suficiência estatística para generalizar conclusões a nível populacional, o teste de inibição da aderência do leucócito mostrou-se uma prova de enfrentamento “*in vitro*” promissora para detectar imunorreatividade celular a antígenos ambientais. Sugere-se a realização de estudos mais amplos para abalizar a utilidade analítica deste teste como ferramenta na prática clínica do imunologista.

REFERÊNCIAS

- Ashkenazi A, Idar D, Handzel ZT et al. An in-vitro immunological assay for diagnosis of coeliac disease. *Lancet*. 1(8065): 627-629, 1978.
- Ashkenazi A, Levin S, Idar D et al. In Vitro Cell-Mediated Immunologic Assay for Cow's Milk Allergy. *Pediatrics*. 66(3): 399-402, 1980.
- Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 100(3 Suppl 3): S1-148, 2008.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin. Immunol*. 108(5 Suppl): S147-334, 2001.
- Bullen AW, Losowsky MS. Comparison of a leucocyte adherence test with the leucocyte migration inhibition test and skin reactivity to PPD. *Clin. Exp. Immunol*. 31(3): 408-413, 1978.
- Dgani R, Shani A, Elchalal U et al. The leukocyte adherence inhibition test (LAI) in preoperative diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol*. 49(3): 349-353, 1993.
- Fink A, Bibi H, Eliraz A et al. Leukotrienes (LTC₄, LTD₄) confer glass non-adherence on leukocytes of asthmatic individuals. Dependency on cyclooxygenase products and calcium ion. *Immunol. Lett*. 10(6): 319-323, 1985.
- Fink A, Shahin R, Eliraz A et al. Interferon modulates the leukotriene C₄-induced non-adherence properties of leukocytes: acquisition of an asthmatic phenotype. *Immunol. Lett*. 10(3-4): 159-163, 1985.
- Gell PGH, Coombs RRA Classification of Allergic Reactions Responsible for Clinical Hypersensitivity and Disease. In: Gell PGH and Coombs RRA: *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford: Ed. Blackwell Scientific Publications, 1968. p.575-596.
- Goring HD, Gey M, Schubert H. Leukocyte adherence inhibition test (LAIT) as an allergy test in the diagnosis of drug exanthema and allergic contact eczema. *Dermatol. Monatsschr*. 169(6): 380-384, 1983.
- Greaves MF, Raff MC. Specificity of anti-theta sera in cytotoxicity and functional tests on T lymphocytes. *Nat. New Biol*. 233(42): 239-241, 1971.
- Halliday WJ. Historical Background and Aspects of the Mechanism of Leukocyte Adherence Inhibition. *Cancer Res*. 39(2): 558-563, 1979.
- Halliday WJ, Miller S. Leukocyte adherence inhibition: a simple test for cell-mediated tumour immunity and serum blocking factors. *Int. J. Cancer*. 9(3): 477-483, 1972.
- Holt PG, Roberts LM, Fimmel PJ et al. The L.A.I. microtest: a rapid and sensitive procedure for the demonstration of cell-mediated immunity in vitro. *J. Immunol. Methods*. 8(3): 277-288, 1975.
- Kuratsuji T. Studies on leukocyte adherence inhibition test. Part I. Studies on mechanisms of leukocyte adherence inhibition. *Keio J. Med*. 30(2): 53-63, 1981.
- Kuratsuji T. Studies on leukocyte adherence inhibition test. Part II. Clinical applications of LAI test to detect delayed type hypersensitivity in infants and children. *Keio J. Med*. 30(2): 65-69, 1981.
- Lebel B, Bousquet J, Morel A et al. Correlation between symptoms and the threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains. *J. Allergy Clin. Immunol*. 82(5): 869-77, 1988.

- Miyahara S, Miyahara N, Lucas JJ et al. Contribution of allergen-specific and nonspecific nasal responses to early-phase and late-phase nasal responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 121(3): 718-724, 2008.
- Nordqvist B, Rorsman H. Leucocytic migration in vitro as an indicator of allergy in eczematous contact dermatitis. *Trans. St. Johns Hosp. Dermatol. Soc.* 53(2): 154-9, 1967.
- Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol.* 24(7): 376-379, 2003.
- Tong AW, Burger DR, Finke P et al. Assessment of the mechanism of the leukocyte adherence inhibition test. *Cancer Res.* 39(2): 597-603, 1979.

**A INFLUÊNCIA DA TERAPIA DE CONTENSÃO INDUZIDA EM PACIENTE
COM ALTERAÇÃO SENSORIAL: UM ESTUDO DE CASO**

**THE INFLUENCE OF RESTRAINT-INDUCED THERAPY IN PATIENTS
WITH SENSORY ABNORMALITIES: A CASE STUDY**

Eliane Santana Ferreira¹; Cintia Lopes¹; Andrea Peterson Zomignani²

¹ Acadêmica do Curso de Fisioterapia do 8º semestre do Centro Universitário Padre Anchieta, Jundiaí, SP – Brasil.

² Professora do Curso de Fisioterapia do Centro Universitário Padre Anchieta, Jundiaí, SP – Brasil.

Autor responsável:

Andrea Peterson Zomignani - e-mail: andreazomi@gmail.com

Palavras-chave: retroalimentação sensorial, acidente cerebral vascular, atividades cotidianas

Keywords: sensory feedback, stroke, activities of daily living

RESUMO

Introdução: Os déficits sensoriais atingem cerca de 60% dos pacientes acometidos por acidente vascular encefálico. Esses déficits podem sobrecarregar o membro não afetado e, ou, levar o membro afetado ao “aprendizado do não uso”. Uma intervenção utilizada para estimular o membro superior afetado é a Terapia de Contensão Induzida (TCI). Objetivo: Verificar os resultados da TCI em paciente com alteração na execução dos movimentos por déficits sensoriais. Apresentação do caso: Paciente com diagnóstico de acidente vascular encefálico isquêmico talâmico ocorrido há dois anos e seis meses, foi submetido ao protocolo, com duração de duas semanas de exercícios supervisionados por um fisioterapeuta, envolvendo o membro superior acometido e o uso da restrição (luva) no membro superior não acometido durante e após a terapia, utilizando a *Motor Activity Log* (MAL). Resultados: Os resultados demonstraram melhoras na pontuação da MAL. Conclusão: Este estudo de caso sugere que a TCI foi efetiva na melhora funcional do membro superior acometido em um paciente com alteração sensorial.

ABSTRACT

Introduction: The sensory deficits affect about 60% of patients affected by stroke. These deficits can overload the unaffected limb and / or cause the affected limb as the "learning of non-use." An intervention used to stimulate the affected upper limb is the contention Induced Therapy. Objective: To verify the results of the TCI in patients with alteration in the execution of movements by sensory deficits. Case Presentation: Patient diagnosed with ischemic stroke thalamic two years and six months, underwent the protocol, which lasts two weeks of exercises supervised by a physiotherapist, involving the affected upper limb and the use of constraint (glove) in the unaffected upper limb during and after therapy, using the *Motor Activity Log* (MAL). Results: Results showed improvements in the MAL score.

Conclusion: This case study suggests that TCI was effective in improving upper limb function in a patient affected with sensory abnormalities.

INTRODUÇÃO

O acidente vascular encefálico (AVE) pode ser isquêmico ou hemorrágico (Brol et al, 2009). Os déficits sensoriais atingem cerca de 60% dos pacientes acometidos por AVE, suas consequências mais evidentes são alterações no reconhecimento tátil e na manipulação dos objetos, ferimentos no membro sem percepção sensorial, alteração motora do membro afetado, entre outras (Lima et al, 2010). A dificuldade do uso de um membro pode sobrecarregar o membro não afetado e/ou, levar o membro afetado ao “aprendizado do não uso” (Grotta et al, 2004; Boylstein et al, 2005; Saliba et al, 2008).

Uma intervenção utilizada para estimular o membro superior afetado é a Terapia de Contensão Induzida (TCI) (Uswatte et al, 2006; Assis et al, 2007) que pode conduzir à neuroplasticidade de várias formas (Brol et al, 2009). Esta foi criada em 1980 por Edward Taub (Brol et al, 2009) utilizada em alterações motoras de membros superiores, geralmente, em pacientes vítimas de Acidente Vascular Encefálico (AVE) (Boylstein et al, 2005; Fritz et al, 2006; Brol et al, 2009). Essa técnica envolve um treinamento intensivo e orientado do braço mais afetado juntamente com a restrição do membro superior sadio, capaz de maximizar ou restaurar a função do braço afetado facilitando sua participação nas atividades de vida diária (AVDs) (Brol et al, 2009). O objetivo do trabalho foi verificar os resultados da TCI em paciente com alteração na execução dos movimentos por déficits sensoriais.

MATERIAIS E MÉTODOS

Características do paciente

ITA, sexo masculino, 63 anos, com diagnóstico de acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) talâmico há dois anos e seis meses, apresentando parestesia e déficit tátil e proprioceptivo em membro superior esquerdo, com pouco uso funcional, sem déficit cognitivo, semi-dependente para algumas AVDs, como vestuário e higiene. O paciente fazia parte do quadro de pacientes de uma clínica de fisioterapia na cidade de Jundiaí e foi convidado a participar desta pesquisa durante as férias deste serviço.

Materiais

Foi utilizado o protocolo Mini-Exame do Estado Mental e, para a avaliação foi utilizada a Escala MAL (*Motor Activity Log*), composta por 30 perguntas que mensuram a quantidade e a qualidade do movimento nas AVDs do membro superior parético, por meio da

avaliação subjetiva do paciente sobre suas funções. Sua pontuação varia de zero até cinco pontos (Saliba et al, 2008). Tal questionário foi realizado antes, durante e após a intervenção.

Para a realização dos exercícios durante a terapia foram utilizados: mesa retangular, cadeira, fita adesiva, argolas plásticas, cones de papelão, blocos de madeira, flanela, porta, revista, dominós, algodões, recipientes plásticos, moedas de R\$ 0,05 e R\$ 0,10, grãos (milho, arroz, feijão), garrafas plásticas, garfo com adaptador, prato plástico, massa de modelar, cartas de baralho, dois suportes de alturas diferentes, luva.

Intervenção

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Padre Anchieta, parecer nº 007/ 2010 e foi realizado na Clínica da Saúde da Universidade Padre Anchieta. O paciente foi esclarecido oralmente sobre os objetivos do trabalho e assinou um termo de consentimento livre e esclarecido.

A princípio foi aplicado o protocolo Mini-Exame do Estado Mental, em que o paciente obteve 25 pontos, para excluir déficit cognitivo que impedisse o paciente de compreender a escala com a qual teria que se avaliar. Houve a avaliação de sensibilidade dos membros superiores e diariamente a MAL. A TCI consistiu na realização de exercícios supervisionados durante quatro horas por dia, incluindo o compromisso do paciente em utilizar o membro afetado para suas AVDs. Alguns exercícios foram aplicados no primeiro dia e selecionados conforme sua possibilidade de aplicação. Conforme sua evolução, os exercícios foram dificultados progressivamente.

O paciente foi submetido ao protocolo, com duração de duas semanas, cinco dias por semana de exercícios supervisionados por um fisioterapeuta, envolvendo o membro superior acometido e o uso da restrição (luva de tecido) no membro superior não acometido, como um lembrete para o paciente não utilizar esse membro. Sua esposa foi orientada a incentivar o uso da restrição em casa, exceto em atividades que envolvessem água, que colocassem em risco sua segurança e para dormir.

Os exercícios foram cronometrados e realizados por dez tentativas, sendo que a cada cinco tentativas era dado um retorno do tempo ao paciente.

Os exercícios aplicados na TCI foram os seguintes:

- 1) Colocar argolas no suporte vertical (cinco argolas);
- 2) Colocar blocos em cima da caixa (doze blocos);
- 3) Limpar a mesa;
- 4) Abrir e fechar a porta do banheiro;
- 5) Virar as páginas de uma revista (cinco páginas);

- 6) Virar dominós no local (dez dominós);
- 7) Colocar bolas de algodão em um recipiente (dez bolas de algodão);
- 8) Separar grãos e moedas (dez moedas);
- 9) Pegar garrafas plásticas (cinco garrafas);
- 10) Pegar massa com garfo (quinze bolas de massa de modelar);
- 11) Virar cartas de baralho (cinco cartas).

RESULTADOS

A pontuação da MAL apresentou diferenças nas avaliações pré e pós intervenção, com relação à quantidade 0,65 e 2,24 e, a qualidade 0,34 e 1,72, respectivamente (Gráfico 1). Para obtenção desses escores de movimento por meio da MAL, é indicado que se faça a somatória da pontuação dos itens válidos e divida-se pelo número de itens.

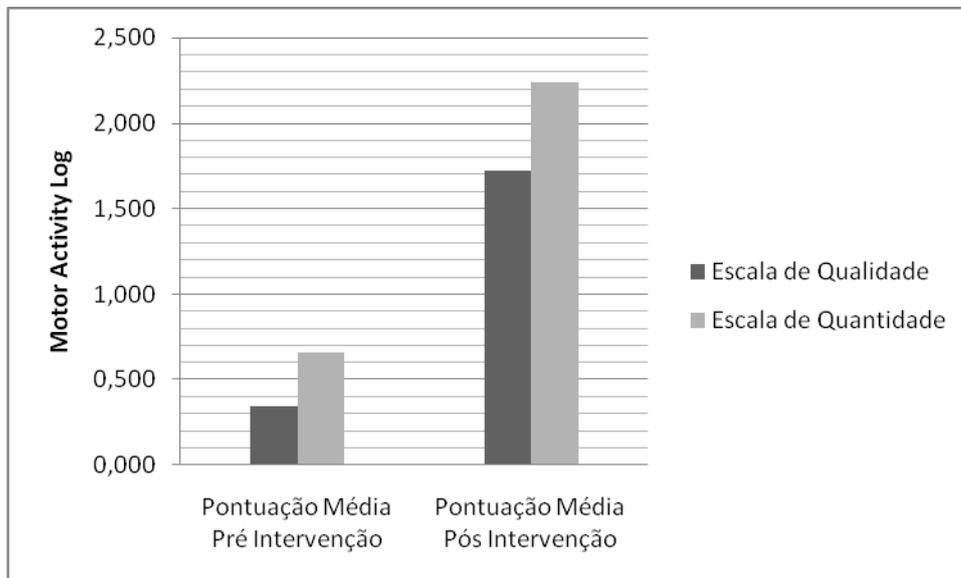


Gráfico 1 – Gráfico com as médias pontuadas pré e pós intervenção.

DISCUSSÃO

Os déficits somatossensoriais têm influência significativa nas AVDs. Pacientes com perda sensorial e motora possuem um pior prognóstico do que pacientes apenas com déficit motor, pois o distúrbio somatossensorial exerce efeito negativo no resultado funcional dos pacientes com hemiplegia e prolonga o tratamento de reabilitação (Lima et al, 2010).

Os estudos iniciais com a TCI baseavam-se em um protocolo inicial, que consiste em restrição (90% do dia) da extremidade superior não acometida (Souza et al, 2007; Brol et al, 2009), para que as AVDs fossem realizadas com o membro parético, aliado ao treinamento diário da extremidade lesada (Brol et al, 2009), produzindo uma imobilização do membro não

comprometido, reduzindo o fluxo de informações somatossensitivas, incentivando a utilização do potencial subclínico pós-lesional do membro comprometido, a fim de aumentar o fluxo de informações somatossensitivas e favorecer o restabelecimento da função motora (Bueno et al, 2008).

A transferência da aprendizagem do ambiente da reabilitação para o mundo exterior é um ponto importante para tornar a reabilitação motora funcionalmente eficaz e economicamente eficiente. A transferência do desempenho aprimorado de uma ação não ocorre sem seu treinamento específico, capaz de produzir a modulação nos mapas corticais em áreas que estão sendo usadas (Souza et al, 2007).

No programa de treinamento, foram enfatizadas atividades funcionais mais complexas, que requeriam movimentos combinados, fornecendo ao paciente um retorno imediato sobre seu tempo e a qualidade executada.

As atividades repetidas e orientadas, que demandam atenção e recompensa, têm potencial de facilitar a aprendizagem motora e a neuroplasticidade, tanto na área lesada como em outras regiões (Brol et al, 2009).

O treinamento motor é fonte de desenvolvimento cerebral, pois induz a mudanças na plasticidade neural, gera padrões de estimulação sensorial proprioceptiva e pode gerar modelação neuroplástica em áreas motoras e somatossensoriais (Brol et al, 2009). Acredita-se que a reabilitação que envolve um treinamento motor intensivo parece conduzir para um recrutamento de um amplo número de neurônios adjacentes a lesão para a inervação dos músculos paréticos do membro superior comprometido pelo AVE (Bueno et al, 2008).

Os resultados do presente estudo demonstram melhora na qualidade e quantidade de uso do membro superior acometido durante e após a TCI, o que está de acordo com o que foi observado e com a percepção de sua esposa.

Uma explicação para o sucesso dessa terapia é a possibilidade da reorganização cortical como mecanismo de recuperação (Bueno et al, 2008), que provavelmente, reflete tanto um aumento na excitabilidade dos neurônios já envolvidos em inervação dos movimentos da mão mais afetada ou aumento no tecido neuronal excitável no hemisfério lesionado, ou ambos (Liepert et al, 2000).

Após o AVE, ocorre maciça reorganização cortical. Conforme o uso que se faz dos segmentos corpóreos, as áreas homunculares a eles relacionadas podem passar a ter representações diferentes em dimensão ou atividade (Riberto et al, 2005). O mapeamento cortical pré e pós terapia de pacientes pós AVE, realizado através de estimulação magnética transcraniana (Liepert et al, 2000; Souza et al, 2007), e através de ressonância magnética

funcional (Souza et al, 2007) relatam que em ambos houve reorganização cortical após o treinamento.

A TCI foi comparada a diversas abordagens fisioterapêuticas, como treinamento bimanual, fisioterapia convencional, entre outras. Em todos os casos, mostrou-se mais eficaz (Souza et al, 2007). Inclusive em comparação com as técnicas de Bobath e Kabat, indicando que o treinamento intensivo traz ganhos importantes na reabilitação (Silva et al, 2010).

As pesquisas demonstram que a TCI produz melhora na função motora em um período de duas semanas; que o efeito da terapia permanece estável por vários meses após seu término; e que este é transferido para o dia a dia do paciente (Souza et al, 2007).

CONCLUSÃO

Este estudo de caso sugere que a TCI foi efetiva na melhora funcional do membro superior acometido em um paciente com alteração sensorial.

REFERÊNCIAS

- Assis RD, Massaro AR, Chamilan TR et al. Terapia de restrição para uma criança com paralisia cerebral com hemiparesia: estudo de caso. *Acta Fisiatr.* 14(1): 62-65, 2007.
- Boylstein C, Ritman M, Gubrium J et al. The social organization in constraint-induced movement therapy. *Journal of Rehabilitation Research & Development.* 42(3): 263-276, may/june, 2005.
- Brol AM, Bortoloto F, Magagnin NMS. Tratamento de restrição e indução do movimento na reabilitação funcional de pacientes pós acidente vascular encefálico: Uma revisão bibliográfica. *Fisioter. Mov.* 22(4): 497-509, out/dez, 2009.
- Bueno GDP, Lúcio AC, Oberg TD et al. Terapia de restrição e indução modificada do movimento em pacientes hemiparéticos crônicos: um estudo piloto. *Fisioter. Mov.* 21(3): 37-44, 2008.
- Fritz SL, Light KE, Clifford SN et al. Descriptive characteristics as potential predictors of outcomes following constraint-induced movement therapy for people after stroke. *Physical Therapy.* 86(6): 825-832, 2006.
- Grotta CJ, Noser EA, Ro T et al. Constraint-induced movement therapy. *Stroke.* 35(1): 2699-2701, 2004.
- Liepert J, Bauder H, Miltner WHR et al. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke.* 31: 1210–1216, 2000.
- Lima DHF, Queiroz AP, Salvo G et al. Versão brasileira da avaliação sensorial de nottingham: validade, concordância e confiabilidade. *Rev. Bras. Fisioter.* 14(2): 166-174, mar/abr, 2010.
- Riberto M, Monroy HM, Kaihami HN et al. A terapia de restrição como forma de aprimoramento da função do membro superior em pacientes com hemiplegia. *Acta Fisiatr.* 12(1): 15-19, 2005.

- Saliba VA, Júnior IPC, Faria CDCM et al. Propriedades da motor activity log: uma revisão sistemática da literatura. *Fisioter. Mov.* 21(3): 59-67, jul/set, 2008.
- Silva LA, Tamashiro V, Assis RD. Terapia por contensão induzida: revisão de ensaios clínicos. *Fisioter. Mov.* 23(01): 153-159, jan/mar, 2010.
- Souza WC, Conforto AB, Andre C. Terapia de restrição e indução do movimento em paciente pós-AVC. *Fisioter. Brasil.* 8(1): 64-68, jan/fev, 2007.
- Uswatte G, Taub E, Morris D et al. Contribution of the shaping and restraint components of constraint-induced movement therapy to treatment outcome. *Neuro Rehabilitation.* 21: 147–156, 2006.