

ÓRGÃOS E SISTEMAS

Roberto Paulo Correia de Araújo
(org.)

Temas interdisciplinares v.5

ÓRGÃOS E SISTEMAS

TEMAS INTERDISCIPLINARES

v. 5

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Reitor

João Carlos Salles Pires da Silva

Vice-Reitor

Paulo César Miguez de Oliveira

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Diretor

Adelmir de Souza Machado

Vice-Diretora

Luciana Mattos Barros Oliveira

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Coordenador

Roberto Paulo Correia de Araújo

Vice-Coordenadora

Fabiana Paim Rosa

PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Coordenador de Fomento

Antônio Almeida Lyrio Neto



EDITORA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Diretora

Flávia Goulart Mota Garcia Rosa

Conselho Editorial

Alberto Brum Novaes

Angelo Szaniecki Perret Serpa

Caiuby Alves da Costa

Charbel Ninô El-Hani

Cleise Furtado Mendes

Dante Eustachio Lucchesi Ramacciotti

Evelina de Carvalho Sá Hoisel

José Teixeira Cavalcante Filho

Maria Vidal de Negreiros Camargo

Apoio financeiro:



ROBERTO PAULO CORREIA DE ARAÚJO
(Organizador)

ÓRGÃOS E SISTEMAS

TEMAS INTERDISCIPLINARES

v. 5

EDUFBA
Salvador
2015

2015, Roberto Paulo Correia de Araújo.
Direitos para esta edição cedidos à EDUFBA.
Feito o depósito legal.

Grafia atualizada conforme o Acordo Ortográfico da Língua
Portuguesa de 1990, em vigor no Brasil desde 2009.

Capa, Projeto Gráfico e Editoração
Rodrigo Oyarzábal Schlabitz

Revisão e normalização
Autores

Imagens das Separatrizes
Azulejos: Reitoria da Universidade Federal da Bahia
Textos de José Valladares e Pedro Moacir Maia
Fotos de Sérgio Benutti - Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2003

Sistema de Bibliotecas – UFBA

Órgãos e sistemas : temas interdisciplinares, v. 5 / Roberto Paulo Correia de Araújo
(Organizador) ; [prefácio Nídia M. L. Lubisco ; apresentação João Carlos Salles].-
Salvador : EDUFBA, 2015.
449 p.

ISBN 978-85-232-1467-8

1. Medicina. 2. Odontologia. 3. Saúde. 4. Biologia molecular. 5. Promoção da saúde.
I. Araújo, Roberto Paulo Correia. II. Lubisco, Nídia M. L. III. Salles, João Carlos.

CDD - 610



Editora filiada a



EDUFBA
Rua Barão de Jeremoabo, s/n, Campus de Ondina
40170-115, Salvador-BA, Brasil
Tel/fax: (71) 3283-6164
www.edufba.ufba.br | edufba@ufba.br

SUMÁRIO

- 9 | PREFÁCIO
- 11 | APRESENTAÇÃO
- 15 | EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS COM CRISES PRECIPITADAS POR FEBRE:
CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, ELETROENCEFALOGRÁFICA E
MOLECULAR DE DIFERENTES FENÓTIPOS
Ângela Rodrigues Gifoni
Maria Betânia Pereira Toralles
Marielza Fernández Veiga
- 33 | ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA EM
TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE
Camila Souza Alves Cosmo
Eduardo Pondé de Sena
- 53 | VIOLÊNCIA CONTRA A CRIANÇA
Christianne Sheilla Leal Almeida Barreto
Daysi Maria de Alcântara Jones
Roberto Paulo Correia de Araújo
- 77 | AVALIAÇÃO DOS POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE TRONCO
ENCEFÁLICO E DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS EVOCADAS
TRANSIENTES NA SÍNDROME DE TURNER
Conceição Silva Oliveira
Crésio de Aragão Dantas Alves
- 113 | OBESIDADE INFANTIL E DESENVOLVIMENTO DENTÁRIO
Eduardo Gomes Ferraz
Luciana Rodrigues Silva
Viviane Almeida Sarmento
- 125 | CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE – ATUALIDADES EM
DIAGNÓSTICO
Joaquim Custódio da Silva Júnior
Helton Estrela Ramos

- 143 | ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E ASMA EM ADULTOS
Kaliane Rocha Soledade Marques
Isaac Suzart Gomes Filho
Simone Seixas da Cruz
- 175 | POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PRODUTOS NATURAIS E ÓLEOS
VEGETAIS PARA O TRATAMENTO DO DIABETES MELITO AUTOIMUNE
Laise Cedraz Pinto
Camila Alexandrina Viana Figueiredo
- 193 | AVALIAÇÃO COMPARATIVA DAS CARACTERÍSTICAS TOMOGRÁFICAS
DE AMELOBLASTOMA E TUMOR ODONTOGÊNICO QUERATOCÍSTICO
Leila Brito de Queiroz Ribeiro
Paulo Sérgio Flores Campos
Ieda Margarida Crusóe-Rebello
- 213 | DOR MIOFASCIAL EM DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR:
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO COM LASERTERAPIA
Lorena Marcelino Cardoso
Roberto Paulo Correia de Araújo
- 251 | CÁRIE DENTÁRIA INCIPIENTE EM FACE PROXIMAL UMA
CONTEXTUALIZAÇÃO DOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO
Luciana Soares de Andrade Freitas Oliveira
Paulo Sérgio Flores Campos
- 277 | HEPATITE B – CURSO DA INFECÇÃO E TRATAMENTO ANTIVIRAL
Mauricio de Souza Campos
Maria Isabel Schinoni
Songeli Menezes Freire
- 311 | AVALIAÇÃO MORFOMÉTRICA DA FARINGE EM INDIVÍDUOS CLASSE I
E II ESQUELÉTICA PELA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE FEIXE
CÔNICO
Milena Barreto de Arruda Cabral
Adelmir Souza-Machado
Iêda Margarida Crusóe Rebello

- 327 | O VÍRUS DA HEPATITE C (HCV) E O VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANO TIPO 1 (HTLV-1): ASPECTOS GERAIS E A RELAÇÃO COM A SAÚDE MENTAL
Ricardo Henrique-Araújo
Tarciana Vieira da Costa
Lucas de Castro Quarantini
Irismar Reis de Oliveira
- 361 | A RELIGIOSIDADE E SEU IMPACTO SOBRE INDICADORES DE SAÚDE MENTAL
Ricardo Henrique-Araújo
André Carvalho Caribé
Lucas de Castro Quarantini
Irismar Reis de Oliveira
- 377 | NOVAS PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR MUSCULAR
Rivail Almeida Brandão Filho
Renata de Assis Fonseca Santos Brandão
Abrahão Fontes Baptista
Eduardo Pondé de Sena
- 395 | RESPOSTA IMUNOLÓGICA NA DOENÇA PERIODONTAL E USO DE PRODUTOS NATURAIS COMO ESTRATÉGIA PROMISSORA PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS E ÓSSEO-DESTRUTIVAS
Tatiane de Oliveira Teixeira
Camila Alexandrina Viana de Figueiredo
- 413 | NUTRIÇÃO NA DOENÇA FALCIFORME: INFLUÊNCIA SOBRE AS ALTERAÇÕES LIPÍDICAS, ANTROPOMÉTRICAS E DE MICRONUTRIENTES SÉRICOS
Zeni Drubi Nogueira
Carlos Maurício Cardeal Mendes
- 445 | SOBRE OS AUTORES

PREFÁCIO

O **Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas (PPGIOS)**, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, ao longo de sua jornada de oito anos, tem se destacado no meio científico, pelo rigor e pela proatividade com que o Colegiado e o seu Coordenador conduzem a gestão acadêmica do mestrado e do doutorado.

Contabilizando oito turmas e 176 titulados, entre mestres e doutores, sou testemunha, enquanto Professora convidada da disciplina ICSA69 - Metodologia do Ensino Superior em Ciências da Saúde, do estilo rigoroso e dinâmico com que a equipe do Programa planeja os componentes da organização pedagógica, estabelece o calendário de aulas e das qualificações e defesas, cumpre os prazos e acompanha os pós-graduandos, em um ambiente onde se destaca a dedicação dos docentes e dos orientadores, especialmente preparado para o desenvolvimento das atividades pertinentes aos dois cursos.

Distinguida para a tarefa de prefaciар o quinto volume da coletânea **Órgãos e Sistemas: temas interdisciplinares**, vejo nela a oportunidade de testemunhar, ademais da competência com que a gestão acadêmico-científica é praticada, a coerência dada ao título desta coleção, porquanto, ao simples folhear das páginas, encontramos os capítulos selecionados, agrupados por foco temático e, em comemoração aos 70 anos da UFBA, separados por reproduções dos emblemáticos *Azulejos da Reitoria*: são a ciência e a arte compondo um cenário perfeito da interdisciplinaridade.

Constituído pelos resultados das pesquisas desenvolvidas ao longo dos cursos, este número da coleção está representado por diversos campos da Medicina e da Odontologia, pela Psiquiatria e Psicologia, pela Nutrição, evidenciando, no cenário da saúde e ante a complexidade do mundo contemporâneo, a pertinência de se contar com programas interdisciplinares de ensino e pesquisa, capazes de “[...] um novo tipo de pensamento e a formação de um profissional de saúde comprometido com a reconstrução social”, segundo afirmam Vilela e Mendes (2003).

A complexidade de que se fala está representada, inequivocamente, pelo crescimento demográfico; pelo fosso entre ricos e pobres; pelas tecnologias de informação e comunicação, em cuja esteira o conhecimento produzido nos grandes centros tende a homogeneizar as particularidades culturais dos países tidos como periféricos; pelas guerras de origem econômica, étnica e religiosa, fatores que por si só configuram sociedades de risco; ademais, esse caleidoscópio onde vivemos convive com o pensamento fragmentado, resultante da proliferação de conhecimentos por áreas isoladas que redundam na disciplinaridade, embo-

ra essa complexidade imponha análises e soluções integradas que contemplem as diversas dimensões dos fenômenos da sociedade humana.

O conceito de interdisciplinaridade, surgido no século XX, passa a ser valorizado como necessidade de superar e cruzar o conhecimento fragmentado, embora sempre tenha existido, em maior ou menor medida, certa aspiração à unidade do saber, segundo Minayo (1991).

Vejo que foi nessa compreensão que o PPGPIOS e esta coleção de temas interdisciplinares vieram à luz e se consolidam, isto é, orientados à perspectiva de cumprir o papel social da ciência.

Nídia M. L. Lubisco

Doutora em Documentação

Docente do Instituto de Ciência da Informação/UFBA

CAPRA, F. *O ponto de mutação: a ciência, a sociedade e a cultura emergente*. São Paulo: Cultrix, 1988. MINAYO, M. C. S. Interdisciplinaridade: uma questão que atravessa o saber, o poder e o mundo vivido. *Medicina*, Ribeirão Preto, v. 24, n. 2, p. 70-77, abr./jun. 1991. MORIN, E. *A cabeça bem feita: repensar a reforma, reformar o pensamento*. Rio de Janeiro: Bertrand Brasil, 2000. NUNES, E. D. A questão da interdisciplinaridade no estudo da saúde coletiva e o papel das ciências sociais. In: CANESQUI, A. M. *Dilemas e desafios das ciências sociais na saúde coletiva*. São Paulo: Hucitec, 1995. p. 95-113. TORRES, Santomé J. *Globalização e interdisciplinaridade: o currículo integrado*. Porto Alegre: Artmed, 1998. VILELA, E. M.; Mendes, I. J. M. Interdisciplinaridade e saúde: estudo bibliográfico. *Rev Latino-am Enfermagem*, v. 11, n. 4, p. 525-531, jul.-ago. 2003.

APRESENTAÇÃO

RIGOR E BELEZA NA ACADEMIA

João Carlos Salles
Reitor da UFBA

A filosofia seria sem objeto, caso não se beneficiasse a cada passo das contribuições específicas das ciências. Da mesma forma, o diálogo interdisciplinar seria pouco mais que retórica, caso cada interlocutor não municiasse o espaço comum de produção científica com os dados de sua área específica e se, além do esforço de construção de um vocabulário comum, as perspectivas científicas então integradas não comungassem das mesmas exigências de método e rigor. Por isso mesmo, o bom trabalho interdisciplinar, na expressão de Wittgenstein, mostra-se enquanto se diz, ou seja, apresenta e comporta os valores que, enfim, representa em termos de verdades científicas. Parâmetros e procedimentos comuns, além de tudo, são sintomas precisos de maturidade de uma instituição, ao tempo que tecem uma comunidade científica.

Em sendo assim, só podemos saudar mais esta publicação organizada por Roberto Paulo Correia de Araújo, coligindo textos do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. O rigor de cada contribuição, seu aporte bibliográfico extenso e atual, sua capacidade de se por em diálogo com a comunidade científica internacional, tudo isso atesta a força do Programa e a qualidade acadêmica de seus colaboradores.

Gostaria assim de destacar três aspectos, que me saltam aos olhos, acredito, por minha condição de Professor de Filosofia e também de Reitor. O primeiro é o de gratidão institucional, uma vez que uma publicação assim tão rica vem homenagear especialmente a UFBA, tanto por representar nossos valores mais elevados, quanto por explicitamente reverenciar o conjunto da Universidade, tendo em conta a efeméride dos 70 anos. A publicação torna-se, por esse aspecto, um dos pontos altos de nossas comemorações.

Em segundo lugar, meu olhar de professor de epistemologia não deixa de flagrar a estrutura homogênea e exemplarmente científica dos textos, bem como seu padrão claro e elegante de exposição de problemas e de demonstração de resultados, que, juntos, nos dão um forte testemunho da unidade do grupo e da integração já alcançada, a partir de pontos de partida diversos. Aqui vale lembrar a lição de Aristóteles. O sinal decisivo de que nos assenhoramos de uma teoria é nossa capacidade de traduzi-la segundo os meios adequados de expressão na linguagem, o que este volume faz com verdadeira maestria.

Enfim, em terceiro lugar, não posso deixar de elogiar o refinamento da produção. Para além da comunhão de valores científicos, a utilização dos azulejos da reitoria, expostos e apresentados com sofisticação, revela outro grau de elevação da equipe de autores desses trabalhos, esse grau que, realizando-nos como seres universitários, faz associar a mais exigente pesquisa científica a um também exigente sentido estético. Aspecto que, muito bem vindo, faz lembrar a difícil e necessária lição de David Hume, para quem “a exatidão é sempre proveitosa à beleza e o raciocínio justo ao sentimento delicado”. Mais que isso, sabemos bem, o rigor e a elegância, se autênticos, sempre se solicitam.

João Carlos Salles Pires da Silva

Doutor em Filosofia

Professor Titular da Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas/UFBA

Reitor da Universidade Federal da Bahia

AZULEJOS DA REITORIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



Embora o espelho seja um atributo que permite identificar deferentes alegorias – a Visão, a Prudência, a Verdade etc. –, este painel alegoriza a Vaidade. As máscaras podem indicar disfarce, fingimento e falsidade. Porém, jogadas no chão, podem significar o abandono das futilidades e ilusões, parte de nossa vida cotidiana. A presença de Júpiter, simbolizado pela águia, faz evocar sua filha Hebe, a deusa da eterna juventude.

PILEPSIAS IDIOPÁTICAS COM CRISES PRECIPITADAS POR FEBRE: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, ELETROENCEFALOGRÁFICA E MOLECULAR DE DIFERENTES FENÓTIPOS

*Ângela Rodrigues Gifoni
Maria Betânia Pereira Toralles
Marielza Fernández Veiga*

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

Algumas epilepsias idiopáticas têm sua manifestação inicial na infância durante um episódio febril. Elas são consideradas atualmente como parte de um espectro clínico que varia de fenótipos mais brandos como as crises febris clássicas a fenótipos graves como a Síndrome de Dravet.

As crises febris ocorrem com frequência na infância (NELSON; ELLENBERG, 1978; VERITY; BUTLER; GOLDING, 1985) e apresentam uma alta taxa de recorrência, em torno de 25 a 47% (BERG et al., 1992; VERITY; BUTLER; GOLDING, 1985; WALLACE, 1974), porém apenas uma pequena porcentagem das crianças com crise febril irá evoluir com epilepsia (BERG; SHINNAR, 1996; NELSON; ELLENBERG, 1978; VERITY; GOLDING, 1991).

De um modo geral, os tipos de epilepsia nas crianças que tiveram crises febris são variados e não diferem muito das epilepsias das crianças sem esse antecedente (BERG et al., 1999). Entretanto, em algumas síndromes epiléticas, as crises febris são as manifestações iniciais da doença, como observado na Síndrome de Dravet e na Epilepsia Generalizada com Crises Febris Plus.

A Epilepsia Generalizada com Crises Febris Plus (EGCF+) é a síndrome epilética genética que se apresenta com uma variedade de fenótipos em que predominam crises generalizadas, ocorrendo dentro de uma mesma família (SCHEFFER; BERKOVIC, 1997). Já a Síndrome de Dravet é uma síndrome epilética rara, inicialmente chamada de Epilepsia Mioclônica Grave da Infância, que se apresenta como uma encefalopatia epilética de início na infância, com vários tipos de crises e que evolui com prejuízo cognitivo e alteração comportamental (ILAE, 1989).

Entretanto, alguns pacientes com quadro clínico, características eletroencefalográficas e evolução típica de Síndrome de Dravet não apresentam algumas das características principais como crises mioclônicas e de ausências atípicas, sendo tais formas consideradas

“limítrofes” da síndrome (DRAVET, 2005; YAKOUB et al., 1992). Atualmente preconiza-se que o termo Síndrome de Dravet engloba formas de diferentes gravidades dentro de um mesmo espectro (GUERRINI; OGUNI, 2011).

No ano 2000, foram identificadas mutações no gene da subunidade $\alpha 1$ do canal de sódio (*SCN1A*) em pacientes com EGCF+ (ESCAYG et al., 2000). Sabendo que a elevada frequência de crises febris é uma característica comum aos pacientes com EGCF+ e Síndrome de Dravet, no ano seguinte, Claes e colaboradores pesquisaram e identificaram a mutação do *SCN1A* também nesta última (CLAES et al., 2001). Atualmente, mais de 500 variações possivelmente deletérias no gene *SCN1A* já foram identificadas (CLAES et al., 2009).

O fenótipo clínico da epilepsia associada às mutações em *SCN1A* pode variar enormemente, mesmo entre membros de uma mesma família. São encontrados desde fenótipos benignos como as crises febris típicas até os 5 anos de idade e as crises febris plus até casos com evolução desfavorável como a Síndrome de Dravet clássica, que atualmente é considerada o fenótipo mais grave dentro do espectro EGCF+ (ANNESI et al., 2003; LOSSIN, 2009; SINGH et al., 2001).

A variação intrafamiliar nos casos de EGCF+ sugere que indivíduos com a mutação apresentam um risco aumentado para epilepsia, mas fatores adicionais genéticos ou ambientais atuam em conjunto para o desenvolvimento de crises. Dessa forma, adultos com fenótipos leves podem gerar filhos com fenótipos mais graves.

O teste genético em *SCN1A* é considerado o de maior aplicabilidade clínica dentre os genes identificados nas diferentes síndromes epiléticas. Apesar dos diversos estudos envolvendo esse gene, ainda existe dúvidas quanto à correlação dos vários tipos de mutações encontradas e os diferentes fenótipos (OTTMAN et al., 2010).

Pacientes com epilepsia frequentemente anseiam por uma explicação para as crises e o teste genético, de modo geral, traz este benefício. Um resultado positivo pode elucidar um diagnóstico, auxiliar na decisão terapêutica, prover informações quanto ao prognóstico e permitir um aconselhamento genético adequado.

CRISES FEBRIS

As crises febris são comuns na infância, afetando entre 2 a 4 % das crianças nos Estados Unidos e Europa (NELSON; ELLENBERG, 1978; VERITY; BUTLER; GOLDING, 1985) e com incidência um pouco maior no Japão acometendo em torno de 10% das crianças (TSUBOI, 1984).

A Liga Internacional contra Epilepsia - *International League Against Epilepsy* - (ILAE) - define a crise febril como sendo uma crise na vigência de doença febril, na ausência de infecção do sistema nervoso central (SNC) ou distúrbio hidroeletrólítico ocorrendo numa criança com mais de 1 mês de idade, sem crises afebris prévias (ILAE, 1993). Na grande maioria dos casos essas crises acometem crianças até os 6 anos, limite máximo de idade aceito nas definições mais utilizadas (AAP, 1980; NELSON; ELLENBERG, 1978). As crises

são classificadas como simples ou complexas. A crise febril simples é generalizada, com duração inferior a 15 minutos, não recorrente em 24 horas e sem anormalidades neurológicas no pós-ictal. A crise febril complexa apresenta uma ou mais das seguintes características: focal, prolongada (duração maior que 15 minutos) ou recorrente em 24 horas (NELSON; ELLENBERG, 1978; SHINNAR; GLAUSER, 2002). As crises febris também podem apresentar-se como Estado de mal epilético (EME), o “status febril”, ocorrendo como uma crise única com duração > 30 minutos ou uma série de crises sem que haja recuperação do nível de consciência entre elas (ILAE, 1993).

Segundo definição da ILAE, epilepsia é uma doença cerebral caracterizada por pelo menos duas crises epiléticas não provocadas ocorrendo num intervalo superior a 24 horas ou pela ocorrência de uma crise não provocada em uma situação clínica com risco aumentado de recorrência dessa crise (FISHER et al., 2014). A crise febril ocorre devido um fator provocador, neste caso, a febre, atuando num cérebro em desenvolvimento, promovendo a ocorrência de crises epiléticas em pacientes susceptíveis. Portanto, crianças com crises febris clássicas não têm epilepsia.

Devido à faixa etária acometida, muito se questiona sobre a influência da vacinação na incidência das crises febris. Atualmente considera-se que as vacinas tríplice bacteriana (DPT) (difteria, tétano e coqueluche) e a tríplice viral (MMR) (sarampo, caxumba e rubéola) aumentam significativamente o risco de crises febris e esse maior risco está relacionado à elevada incidência de febre após essas vacinas (PRUNA et al., 2013). Apesar do risco aumentado de crises febris pós vacinação, estas não parecem ter um risco aumentado de sequelas em longo prazo (BARLOW et al., 2001). A recomendação atual é de que a vacinação não deve ser desencorajada e nem contraindicada devido a esse maior risco, mesmo nas crianças com crises febris prévias (PRUNA et al., 2013).

Independentemente da etiologia do quadro febril, a maioria das crianças acometidas apresentará um único episódio de crise, porém a taxa de recorrência é alta e estimada em torno de 25 a 47% (BERG et al., 1992; VERITY; BUTLER; GOLDING, 1985; WALLACE, 1974). Vários estudos tentaram identificar fatores de risco para a recorrência de crises. Entre os fatores consistentemente reportados estão a idade precoce da primeira crise (inferior a 18 meses) e a história familiar de crises febris (ANNEGERS et al., 1990; BERG et al., 1990; BERG et al., 1992). Além desses, parece haver um aumento do risco de recorrência quando há um curto intervalo de tempo entre o início da febre e a crise (BERG et al., 1992), crises desencadeadas por temperaturas mais baixas (BERG et al., 1992; OFFRINGA et al., 1994) e história familiar de epilepsia (PIZARRO et al., 2008; VERITY; BUTLER; GOLDING, 1985).

Como opção para prevenir a recorrência de crises, a Academia Americana de Pediatria (AAP) considera que a administração contínua na dose terapêutica usual de *Fenobarbital* ou *Valproato*, assim como a terapia com *Diazepam* intermitente, são efetivas, porém nenhuma dessas terapias está recomendada para crianças com crises febris simples devido ao potencial de toxicidade das drogas antiepiléticas se sobrepor aos riscos associados às crises (BAUMANN; DUFFNER, 2000). Uma revisão sistemática recente confirmou que o *Diaze-*

pam intermitente e o fenobarbital de uso contínuo promovem algum benefício em inibir a recorrência de crises, porém esse benefício não se mantém com o tempo (OFFRINGA; NEWTON, 2013). Não houve comprovação do benefício clínico em utilizar esses medicamentos na profilaxia das crises febris, nem do uso de *Fenitoína*, *Valproato* ou *Piridoxina* de modo contínuo ou *Fenobarbital* e antipiréticos de forma intermitente. Eventos adversos foram relatados em até 30% das crianças (OFFRINGA; NEWTON, 2013).

O importante no acompanhamento é orientar a família sobre as características das crises febris, explicar a diferença entre crise febril e epilepsia, o prognóstico, o risco de recorrência das crises e os efeitos adversos das medicações anticonvulsivantes. Instruir adequadamente para o controle da febre visando o conforto do paciente, mesmo sem haver evidência de que o uso de antipiréticos reduza o risco de recorrência das crises e orientar sobre como agir em caso de recorrência (posicionar o paciente, afrouxar as roupas, marcar o tempo de crise, procurar o serviço de pronto-atendimento) (CAPOVILLA et al., 2009).

Apesar de ser uma prática comum entre pediatras e especialistas não há evidência clínica para a recomendação da realização de eletroencefalograma (EEG) nas crianças que apresentaram crises febris e nem qual o tempo ideal após a crise para a realização do exame (SHAH PANKAJ; SAJI; ELAYARAJA, 2014). O EEG de rotina não prediz o risco de epilepsia subsequente ou de recorrência de crises (AAP, 1980; FRANTZEN; LENNOX-BUCHTHAL; NYGAARD, 1968).

De acordo com alguns estudos de coorte, 2 a 10% das crianças com crises febris irão evoluir com epilepsia. Esses estudos mostram que a ocorrência de história familiar de epilepsia e de crises febris complexas está associada a um risco aumentado de epilepsia subsequente (BERG; SHINNAR, 1996; NELSON; ELLENBERG, 1978; VERITY; GOLDING, 1991). Não há evidência de que a terapia possa modificar a evolução para epilepsia (AAP, 1999).

De um modo geral, os tipos de epilepsia nas crianças que tiveram crises febris são variados e não diferem muito das epilepsias das crianças sem esse antecedente (BERG et al., 1999). Entretanto, algumas síndromes epilépticas apresentam forte associação com as crises febris, pois nestas, as crises febris são as manifestações iniciais da doença, como observado na Síndrome de Dravet e na EGCF+.

A fisiopatogênese das crises febris tem sido muito estudada através de modelos animais. Dentre os mecanismos propostos estão o aumento na produção de citocinas inflamatórias, especialmente da interleucina1 β que tem efeito proconvulsivante (HEIDA; PITTMAN, 2005), e a alcalose resultante da hiperventilação induzida pela febre (SCHUCHMANN et al., 2006).

Como as crises febris ocorrem tanto de forma familiar quanto de forma esporádica, muito se discute sobre as alterações genéticas relacionadas à essa patologia. Estudos com irmãos gêmeos e famílias em que há mais de um membro afetado permitiram maior conhecimento sobre o modo de herança genética. Nas famílias com vários membros afetados ou de probandos com múltiplas crises febris parece ser uma herança autossômica dominante com penetrância reduzida. Nas famílias com poucos casos, probandos com crise única ou

nos casos esporádicos parece ser poligênica ou multifatorial (JOHNSON et al., 1996; RICH et al., 1987).

Vários *loci* para as crises febris familiares já foram identificados, principalmente por análise de ligação nas famílias grandes. Em alguns *loci* o gene mutante foi identificado, como mostra o Quadro 1.

Quadro 1 - Loci e genes identificados para crises febris familiares

Locus	Cromossomo	Gene identificado	Estrutura afetada
FEB 1 (WALLACE et al., 1996)	8q13-q21	-	-
FEB 2 (JOHNSON et al., 1998)	19p13.3	-	-
FEB 3A (MANTEGAZZA et al., 2005)	2q24.3	SCN1A	Canal de sódio
FEB 3B (PEIFFER et al., 1999)	2q24.3	SCN9A	Canal de sódio
FEB 4 (NAKAYAMA et al., 2000)	5q14.3	GPR98	Receptor acoplado à proteína G
FEB 5 (NABBOU et al., 2002)	6q22-q24	-	-
FEB 6 (NAKAYAMA et al., 2004)	18p11.2	-	-
FEB 7 (HEDERA et al., 2006)	21q22	-	-
FEB 8 (AUDENAERT et al., 2006)	5q34	GABRG2	Receptor GABA
FEB 9 (NABBOU et al., 2007)	3p24.2-p23	-	-
FEB 10 (DAI et al., 2008)	3q 26.2-q26.33	-	-
FEB 11 (SALZMANN et al., 2012)	8q13.2	CPA6	Carboxipeptidase

Ainda não foi identificado um gene específico ou *locus* que esteja relacionado à maioria dos casos de crise febril, especialmente às crises simples, sem história familiar. As mutações descritas foram identificadas em apenas um pequeno número de pacientes.

As crises febris clássicas, sejam elas familiares ou esporádicas, não são objeto do presente estudo e, como já foi explicado, esses indivíduos não recebem o diagnóstico de epilepsia.

No Quadro 2 constam os genes identificados nas epilepsias que cursam com crises precipitadas por febre.

Quadro 2 - Genes relacionados a epilepsias que cursam com crises precipitadas por febre

SÍNDROMES EPILÉPTICAS	GENES IDENTIFICADOS
EGCF+	SCN1B (WALLACE et al., 1998) SCN1A (ESCAYG et al., 2000) GABRG2 (BAULAC et al., 2001) GABRD (DIBBENS et al., 2004) SCN9A (SINGH et al., 2009)
Síndrome de Dravet	SCN1A (CLAES et al., 2001) GABRA1 (CARVILL et al., 2014) STXBPI (CARVILL et al., 2014)
Síndrome da epilepsia e retardo mental limitada ao sexo feminino	PCDH19 (DEPIENNE et al., 2009a)

EPILEPSIA GENERALIZADA COM CRISES FEBRIS PLUS

A epilepsia generalizada com crises febris plus é uma síndrome epiléptica genética, primeiramente descrita por Scheffer e Berkovic (1997), que se apresenta com uma variedade de fenótipos em que predominam crises generalizadas, ocorrendo dentro de uma mesma família. Os fenótipos mais comuns são de crises febris clássicas e crises febris plus, porém alguns indivíduos apresentam fenótipos mais graves (SCHEFFER; BERKOVIC, 1997).

O termo “crises febris plus” denomina o fenótipo em que as crises febris persistem além dos 6 anos de idade, ou quando há a associação de crises afebris tônico-clônicas generalizadas (SCHEFFER; BERKOVIC, 1997). As crises afebris podem se manifestar numa idade precoce enquanto ainda ocorrem crises febris, podem persistir mesmo após a idade de desaparecimento das crises febris, ou podem ter início posteriormente, após um período livre de crises. O EEG geralmente é normal nesses pacientes, mas podem ser observados complexos de espícula onda irregulares generalizados (CAMFIELD et al., 2012).

O fenótipo mais frequente é o das crises febris clássicas (SCHEFFER et al., 2009). Outros fenótipos EGCF+ incluem associações de crises febris ou febris plus com outros tipos de crises generalizadas como ausências, mioclonias e crises atônicas (SCHEFFER; BERKOVIC, 1997). No extremo de maior gravidade do espectro estão a epilepsia mioclônico-astática ou Síndrome de Doose e a Síndrome de Dravet clássica (ANNESI et al., 2003; SINGH et al., 1999, 2001).

A Síndrome de Doose ou epilepsia mioclônico-astática é uma encefalopatia epiléptica caracterizada pelo início de crises mioclônicas e mioclônico-atônicas, numa criança com desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) normal antes do início das crises, associada na maioria das vezes com outros tipos de crises como crises tônico-clônica generalizadas (CTCG), ausências atípicas e EME não convulsivo (DOOSE, 1992; GUERRINI; AICARDI, 2003).

A mutação em *SCN1A* raramente está descrita nesses pacientes, acredita-se que o gene *SCN1A* não desempenha papel importante na etiologia da Síndrome de Doose, ao contrário do que acontece na Síndrome de Dravet (GONSALES et al., 2012; HARKIN et al., 2007; MARINI et al., 2007).

Atualmente propõe-se uma mudança de nomenclatura, sendo defendido o uso do termo epilepsia genética com crises febris plus ao invés de epilepsia generalizada com crises febris plus, já que foram observados por alguns pesquisadores a existência de fenótipos com crises focais dentro do espectro EGCF+ (ABOU-KHALIL et al., 2001; SINGH et al., 1999; SUGAWARA et al., 2001).

Esta é uma síndrome geneticamente heterogênea. Wallace e colaboradores (1998), estudando uma família grande, identificaram uma mutação em heterozigose no *SCN1B*, o gene da subunidade *beta* 1 do canal de sódio (WALLACE et al., 1998). No ano 2000, Escayg et al. identificaram mutações no gene da subunidade α tipo 1 do canal de sódio (*SCN1A*) em duas famílias com EGCF+ (ESCAYG et al., 2000). Foram identificadas também mutações

em *GABRG2* (BAULAC et al., 2001), no gene da subunidade delta do receptor gama aminobutírico (*GABRD*), (DIBBENS et al., 2004) e no gene da subunidade α tipo 9 do canal de sódio (*SCN9A*) (SINGH et al., 2009).

Nas grandes famílias, com vários membros afetados, é observado um padrão de herança autossômica dominante com penetrância reduzida, porém com mais frequência o que se observa é uma herança genética complexa, supostamente com a contribuição de vários genes e fatores ambientais. Nas famílias EGCF+, as mutações identificadas mais frequentemente ocorrem no gene *SCN1A*, seguidas das mutações no gene *SCN1B*, entretanto, as alterações envolvendo subunidades do canal de sódio estão presentes em menos de 20% dos pacientes (WALLACE et al., 2001).

SÍNDROME DE DRAVET

A Síndrome de Dravet é uma síndrome epiléptica rara, descrita por Charlotte Dravet (1978), inicialmente chamada de Epilepsia Mioclônica Grave da Infância. De acordo com a classificação das epilepsias da *International League Against Epilepsy* (ILAE), de 1989, é caracterizada por crises clônicas ou tônico-clônicas unilaterais e generalizadas, febris ou afebris, que ocorrem no primeiro ano de vida, numa criança com desenvolvimento normal e, posteriormente, associam-se a crises parciais, mioclônicas e ausências atípicas. Todos os tipos são resistentes a drogas antiepilépticas. O atraso no desenvolvimento neuropsicomotor se apresenta no segundo ano de vida e é acompanhado de prejuízo cognitivo e alterações comportamentais (ILAE, 1989). É considerada uma encefalopatia epiléptica que, na mais recente Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE, é definida como uma condição em que a atividade epiléptica por si só pode contribuir para uma grave e progressiva alteração cognitiva e comportamental (BERG et al., 2010). Não há provas de que o declínio cognitivo observado seja apenas uma consequência direta da epilepsia.

Apresenta uma incidência superior a 1:40.000 nascidos vivos (HURST, 1990), sendo estimada em 1:20.000 ou 1:30.000 (YAKOUB et al., 1992).

As crianças afetadas não apresentam antecedentes clínicos e alterações neurológicas prévias, mas alguns estudos mostram intercorrências pré e perinatais significativas, como retardo de crescimento intrauterino, prematuridade, anóxia neonatal, encontradas em 22% (DRAVET, 1992) a 40% dos pacientes (RAGONA et al., 2010).

Antecedente familiar de crise febril ou de epilepsia é bem frequente, estando presente em uma boa proporção dos casos (DRAVET, 2005; NIETO-BARRERA et al., 2000; RAGONA et al., 2010), podendo chegar a 71% (OHKI et al., 1997).

A maioria dos pacientes não apresenta alterações cerebrais estruturais que possam ser identificadas com os exames de imagem atualmente disponíveis. As alterações mais descritas são atrofia cortical e cerebelar, lesões com hipersinal na substância branca, alargamento de ventrículo e esclerose hipocampal (DRAVET, 2005; BRUNKLAUS et al., 2012; STRIANO et al., 2007).

As crises iniciam-se no primeiro ano de vida, primeiramente de tipo clônicas unilaterais ou generalizadas, tipicamente desencadeadas por febre, podendo ser prolongadas (> 20 min) em cerca de 25 % dos casos (CARABALLO; FEJERMAN, 2006; DRAVET, 2005). Crises afebris podem surgir como primeiro episódio em torno de 35% dos casos (OHKI et al., 1997). Costumam ocorrer após vacinação, processo infeccioso ou banho. Mais tarde, serão associadas a crises febris em 80% dos pacientes (DRAVET, 2005). O início também pode ser com crises parciais complexas (DRAVET, 2005; OGUNI, 2001; OHKI et al., 1997). O EEG no começo é normal, independentemente da idade de início das crises (OHKI et al., 1997; RAGONA et al., 2010).

As mioclonias manifestam-se como sintoma tardio. Em alguns pacientes, episódios isolados de mioclonias focais são percebidos pelos pais algumas semanas ou alguns dias antes do surgimento da primeira crise convulsiva (mioclonias sem febre). Elas também podem ocorrer durante o episódio febril, de forma repetitiva, nas horas que antecedem a primeira crise convulsiva (DRAVET, 2005).

São descritos quatro tipos de mioclonia na Síndrome de Dravet. O primeiro corresponde a movimentos mais ou menos simétricos da musculatura proximal e pálpebras, repetidos, às vezes levando à queda. Podem ocorrer flexão dos braços na altura do cotovelo, flexão e abdução das coxas e extensão das costas. Em alguns casos essas mioclonias são intensificadas ou desencadeadas por fotoestimulação ou padrões. No EEG observam-se paroxismos generalizados de espícula-onda ou poliespícula-onda a 3-3,5 Hz (OGUNI, 2001).

O segundo tipo é uma mioclonia maciça, que ocorre em clusters de crises, atingindo os braços ou todo o corpo. Às vezes, as mioclonias maciças precedem as CTCG (OGUNI, 2001).

O terceiro tipo é de movimentos mioclônicos sucessivos, envolvendo principalmente a cabeça, pálpebras e, às vezes, os braços, levando a uma retropulsão rítmica da cabeça. No eletroencefalograma observam-se espículas-onda generalizadas a 3Hz (OGUNI, 2001).

O último tipo corresponde a eventos mioclônicos não epiléticos, segmentares, mais frequentes em crianças de mais idade (OGUNI, 2001).

Entretanto, alguns pacientes com quadro clínico, características eletroencefalográficas e evolução típica de Síndrome de Dravet não apresentam mioclonias. Estas formas “limítrofes” em que estão ausentes algumas das características principais como crises mioclônicas e de ausências atípicas ou espículas-onda generalizadas no EEG foram bem descritas na literatura (DRAVET, 2005; YAKOUB et al., 1992). Atualmente preconiza-se que o termo Síndrome de Dravet engloba formas de diferentes gravidades dentro de um mesmo espectro (GUERRINI; OGUNI, 2011).

A partir do segundo ano de vida, as crises são recorrentes, facilitadas por febre e resistentes ao tratamento (RAGONA et al., 2010). Cada paciente apresenta vários tipos de crise: CTCG; focais; mioclonias segmentares ou maciças; e ausências atípicas (CARABALLO; FEJERMAN, 2006; OGUNI, 2001; RAGONA et al., 2010). Aos 24 meses todos os pacientes apresentam alterações no EEG interictal, especialmente espículas e poliespículas-onda di-

fusas. Essas anormalidades tendem a aumentar com o curso da doença (BRUNKLAUS et al., 2012; SPECCHIO et al., 2012). A atividade de base se lentifica e o sono apresenta-se desorganizado (RAGONA et al., 2010).

As crises epiléticas nesta síndrome são resistentes ao tratamento farmacológico. Entretanto, a politerapia com *Stiripentol*, *Valproato* de sódio e *Clobazam* tem apresentado boa resposta, com redução importante do número de crises e deve ser tentada tão logo se faça o diagnóstico (CHIRON et al., 2000). A dieta cetogênica é uma alternativa que tem mostrado bons resultados (CARABALLO et al., 2005). A estimulação do nervo vago também pode ser considerada uma opção terapêutica (CARABALLO, 2011). Drogas como *Carbamazepina* e *Lamotrigina* podem agravar as crises e devem ser evitadas (BRUNKLAUS et al., 2012; GUERRINI et al., 1998; KORFF et al., 2007)

Antes do início da epilepsia, o DNPM e o comportamento são tidos como adequados pelos pais e pediatras. No segundo ano de vida tem início um declínio cognitivo associado à hiperatividade e comportamento autista progressivos e que tendem a se estabilizar após os 4 anos de idade (WOLFF; CASSÉ-PERROT; DRAVET, 2006). Com o aumento da idade cresce a proporção de pacientes com retardo mental grave (RAGONA et al., 2010). Apesar de alguns pacientes apresentarem um quociente de desenvolvimento na faixa de normalidade, testes cognitivos específicos detectaram prejuízos na integração motora visual, atenção visual e funções executivas (CHIEFFO et al., 2011).

Há uma variabilidade grande no grau de deficiência intelectual (DI) entre pacientes com o mesmo tempo de doença. Observou-se uma correlação entre a frequência de crises convulsivas e o desempenho cognitivo, com piores resultados nos que apresentavam mais de cinco crises ao mês (WOLFF; CASSÉ-PERROT; DRAVET, 2006). Um estudo multicêntrico recente sugere que o fenótipo epilético contribui na determinação do desenvolvimento cognitivo, onde os casos de crises mioclônicas e de ausência de início precoce apresentam um pior prognóstico (RAGONA, 2011).

A taxa de mortalidade durante a infância e adolescência é elevada. As causas de óbito mais frequentes são a morte súbita, a encefalopatia aguda com Estado de mal epilético (EME) e o afogamento (SAKAUCHI et al., 2011).

A proporção de pacientes com a mutação *SCN1A* varia amplamente entre os estudos, com taxas de 33% (NABOUT et al., 2003) a 85-100% (CLAES et al., 2003; FUJIWARA et al., 2003), dependendo do tamanho da amostra e dos critérios clínicos empregados. Considerando apenas pacientes com quadro clínico clássico da Síndrome de Dravet, 70 a 80% dos casos possuem mutações de ponto ou alterações microestruturais no gene *SCN1A* (DEPIENNE et al., 2009). Nesses pacientes em torno de 40% das mutações identificadas são do tipo troca de sentido, enquanto que no fenótipo EGCF+ a grande maioria das mutações identificadas é deste tipo (CLAES et al., 2009; MARINI et al., 2007). A frequência de alterações microestruturais nos casos com Síndrome de Dravet em que não foram identificadas mutações de ponto é em torno de 10% (MARINI et al., 2009; WANG et al., 2008).

Recentemente foi sugerido que o tipo de mutação possa afetar o fenótipo (CLAES et al., 2009; ZUBERI et al., 2011), contudo, mutações do tipo troca de sentido podem causar desde pequenas alterações na proteína até a completa perda da função proteica, dessa forma sua consequência pode ser tão grave como a de uma mutação sem sentido.

Mutações herdadas do *SCN1A* foram identificadas em 10% dos pacientes com Síndrome de Dravet (DEPIENNE et al., 2010). As mutações em mosaico de células somáticas ou germinativas podem explicar a existência de um genitor assintomático ou levemente acometido (DEPIENNE et al., 2006; GENNARO, 2006). Alguns desses genitores com mutação em mosaico tiveram uma epilepsia grave na infância, porém, com boa evolução, sem déficits cognitivos importantes, o que não aconteceu com seus descendentes que apresentaram fenótipos graves da doença (VERBEEK et al., 2011). Com o avanço dos conhecimentos atuais torna-se importante o diagnóstico genético na idade adulta de pacientes que tiveram uma epilepsia grave na infância e que apresentaram boa evolução, para que tenham ciência do risco de transmissão à prole.

Depienne et al. 2009 identificaram mutações no gene da *protocaderina 19 – PCDH19 –*, que codifica uma proteína transmembrana de adesão celular, em pacientes do sexo feminino com fenótipo semelhante à Síndrome de Dravet e que tinham pesquisa negativa de mutação em *SCN1A* (DEPIENNE et al., 2009a). As mutações em *PCDH19* haviam sido primeiramente identificadas em grandes famílias (DIBBENS et al., 2008), sendo descrita uma encefalopatia epiléptica relacionada ao *PCDH19* que ocorre mais comumente de forma esporádica ou em famílias com poucas mulheres afetadas (DEPIENNE; LEGUERN, 2012). O espectro da epilepsia relacionada ao *PCDH19* se sobrepõe ao da Síndrome de Dravet, entretanto na primeira são raras as crises de ausência, mioclônicas ou atônicas e a fotosensibilidade, além do prognóstico em longo prazo que é melhor nos pacientes com mutação em *PCDH19* se comparados aos pacientes com mutação em *SCN1A* (DEPIENNE; LEGUERN, 2012).

Foram relatados poucos casos de Síndrome de Dravet com mutações em outros genes (CARVILL, 2014; HARKIN et al., 2002; PATINO et al., 2009). A causa para a síndrome em 20 a 30% dos casos permanece indeterminada. As possibilidades incluem mutações de novo em genes desconhecidos ou uma etiologia multifatorial. Foi observado que a mesma mutação pode gerar fenótipos diferentes dentro de uma família, alertando-se para a importância de genes modificadores e fatores ambientais (KIMURA et al., 2005). Sugere-se, em alguns casos, uma herança complexa em que genes modificadores contribuiriam para o quadro clínico (MULLEY et al., 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mutações em *SCN1A* estão associadas a diversos fenótipos clínicos, com variabilidade na gravidade da epilepsia e no comprometimento cognitivo e motor. A maioria dessas mutações está associada a fenótipos graves.

O estudo de genética em epilepsia é uma área com grandes avanços nos últimos anos. Algumas síndromes epilépticas podem ser confirmadas através de testes genéticos, evitando a realização de exames complementares que muitas vezes são caros e invasivos. Alguns pacientes sentem-se reconfortados em saber que há uma explicação genética para suas crises. O diagnóstico genético é importante para o aconselhamento reprodutivo e na tomada de decisão para a família. Por outro lado, o conhecimento sobre essa alteração genética pode resultar em efeitos negativos para o paciente, com aumento do estigma relacionado à epilepsia, da discriminação e com prejuízo das relações familiares. Até os dias atuais, poucos estudos são encontrados em relação ao aspecto genético das epilepsias e o seu impacto na vida desses pacientes.

No futuro, com a ampliação do conhecimento sobre a interação dos aspectos genéticos com os fatores ambientais, espera-se ser possível prever quais pessoas irão evoluir com quadros epilépticos e a gravidade clínica esperada em cada caso. Outras perspectivas seriam a descoberta de um tratamento profilático que evite o início das crises e uma terapia gênica que modifique o curso da doença.

REFERÊNCIAS

- ABOU-KHALIL, B. et al. Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation. *Neurology*, Minneapolis, v. 57, n. 12, p. 2265-2272, Dec. 2001.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (AAP). Consensus Development Panel: Febrile Seizures: Long-term management of children with fever-associated seizures. *Pediatrics*, Elk Grove Village, v. 66, n. 6, p. 1009-1012, Dec. 1980.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (AAP). Practice Parameter: Long-term Treatment of the Child With Simple Febrile Seizures. *Pediatrics*, Elk Grove Village, v. 103, n. 6, p. 1307-1309, June 1999.
- ANNEGERS, J. F. et al. Recurrence of febrile convulsions in a population-based cohort. *Epilepsy Res.*, Amsterdam, v. 5, n. 3, p. 209-216, Apr. 1990.
- ANNESI, G. et al. Two novel SCN1A missense mutations in generalized epilepsy with febrile seizure plus. *Epilepsia*, Malden, v. 44, n. 9, p. 1257-1258, Sept. 2003.
- AUDENAERT, D. et al. A novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures. *Neurology*, Minneapolis, v. 67, n. 4, p. 687-690, Aug. 2006.
- BARLOW, W. E. et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 345, n. 9, p. 656-661, Aug. 2001.
- BAULAC, S. et al. First genetic evidence of GABAA receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the $\gamma 2$ - subunit gene. *Nat. genet.*, New York, v. 28, n. 1, p. 46-48, Jan. 2001.
- BAUMANN, R. J.; DUFFNER, P. K. Treatment of Children with Simple Febrile Seizures: the AAP Practice Parameter. *Pediatr. Neurol.*, New York, v. 23, n. 1, p. 11-17, July 2000.
- BERG, A. T. et al. Predictors of recurrent febrile seizures: A metaanalytic review. *J. Pediatr.*, St. Louis, v. 116, n. 3, p. 329-337, Mar. 1990.
- BERG, A. T. et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 327, n. 16, p. 1122-1127, Oct. 1992.
- BERG, A. T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, Malden, v. 51, n. 4, p. 676-685, Apr. 2010.
- BERG, A. T.; SHINNAR, S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: Short-term outcome. *Neurology*, Minneapolis, v. 47, n. 2, p. 562-568, Aug. 1996.

- BERG, A. T. et al. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology*, Minneapolis, v. 53, n. 8, p. 1742-1748, Nov. 1999.
- BRUNKLAUS, A. et al. Prognostic, Clinical and Demographic Features in SCN1A Mutation Positive Dravet Syndrome. *Brain*, Oxford, v. 135, p. 2329-2336, Aug. 2012.
- CAMFIELD, P. R. et al. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). In: BUREAU, M. et al. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 5. ed. London: John Libbey Eurotext, 2012. p. 175-187.
- CAPOVILLA, G. et al. Recommendations for the management of "febrile seizures". Ad hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia*, Malden, v. 50, supl. 1, p. 2-6, Jan. 2009.
- CARABALLO, R. H. Nonpharmacologic treatments of Dravet syndrome: Focus on Ketogenic diet. *Epilepsia*, Malden, v. 52, supl. 2, p. 79-82, Apr. 2011.
- CARABALLO, R. H. et al. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia*, Malden, v. 46, n. 9, p. 1539-1544, Sept. 2005.
- CARABALLO, R. H.; FEJERMAN, N. Dravet syndrome: a study of 53 patients. *Epilepsy Res.*, Amsterdam, v. 70, supl. 1, S231-S238, Aug. 2006.
- CARVILL, G. L. et al. GABRA1 and STXBP1: Novel genetic causes of Dravet syndrome. *Neurology*, Minneapolis, v. 82, n. 14, p. 1245-1253, Apr. 2014.
- CHIEFFO, D. et al. Neuropsychological development in children with Dravet syndrome. *Epilepsy Res.*, Amsterdam, v. 95, n. 1-2, p. 86-93, June 2011.
- CHIRON, C. et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome dedicated trial, STICLO study group. *Lancet*, London, v. 356, n. 9242, p. 1638-1642, Nov. 2000.
- CLAES, L. et al. Mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am. J. Hum. Genet.*, Chicago, v. 68, n. 6, p. 1327-1332, June 2001.
- CLAES, L. et al. SCN1A mutations are a major cause of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum. Mutat.*, New York, v. 21, n. 6, p. 615-621, June 2003.
- CLAES, L. et al. The SCN1A Variant Database: a Novel Research and Diagnostic Tool. *Hum. Mutat.*, New York, v. 30, n. 10, p. E904-E920, Oct. 2009.
- DAI, X. H. et al. A novel genetic locus for familial febrile seizures and epilepsy on chromosome 3q26.2-q26.33. *Hum. Genet.*, New York, v. 124, n. 4, p. 423-29, Nov. 2008.
- DEPIENNE, C. et al. Parental mosaicism can cause recurrent transmission of SCN1A mutations associated with severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum. Genet.*, New York, v. 27, n. 4, p. 389, Apr. 2006.
- DEPIENNE, C. et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J. Med. Genet.*, London, v. 46, n. 3, p. 183-191, Mar. 2009.
- DEPIENNE, C. et al. Sporadic Infantile Epileptic Encephalopathy Caused by Mutations in PCDH19 Resembles Dravet Syndrome but Mainly Affects Females. *Plos Genet.*, v. 5, n. 2, e1000381, Feb. 2009a.
- DEPIENNE, C. et al. Mechanism for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *J. Med. Genet.*, London, v. 47, n. 6, p. 404-410, June 2010.
- DEPIENNE, C. et al.; LEGUERN, E. PCDH19-Related Infantile Epileptic Encephalopathy: An Unusual X-Linked Inheritance Disorder. *Hum. Mutat.*, New York, v. 33, n. 4, p. 627-634, Apr. 2012.
- DIBBENS, L. M. et al. GABRD encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABA-A receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Hum. Molec. Genet.*, Oxford, v. 13, n. 13, p. 1315-1319, July 2004.
- DIBBENS, L. M. et al. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat. Genet.*, New York, v. 40, n. 6, p. 776-781, June 2008.
- DOOSE, H. Myoclonic astatic epilepsy of early childhood. In: ROGER, J. (Ed.). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2. ed. London: John Libbey Company, 1992. p. 103-114.
- DRAVET, C. Les'épilepsies graves de l'enfant. *Vie Med.*, Paris, v. 8, p. 543-548, Jan. 1978.
- DRAVET, C. Severe myoclonic epilepsy in infancy. In: ROGER, J. (Ed.). *Epilepsy syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2. ed. London: John Libbey Company, 1992. p. 75-88.

- DRAVET, C. Severe myoclonic epilepsy in infancy. In: ROGER, J. (Ed.). **Epilepsy syndromes in infancy, childhood and adolescence**. 4. ed. London: John Libbey Eurotext, 2005. p. 89-113.
- ESCAYG, A. et al. Mutations of SCN1A encoding a neuronal sodium channel in two families with GEFS+2. **Nat. Genet.**, New York, v. 24, n. 4, p. 343-345, Apr. 2000.
- FISHER, R. S. et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, Malden, v. 55, n. 4, p. 475-482, Apr. 2014.
- FRANTZEN, E.; LENNOX-BUCHTHAL, M.; NYGAARD, A. Longitudinal EEG and clinical study of children with febrile convulsions. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, Limerick, v. 24, n. 3, p. 197-212, Mar. 1968.
- FUJIWARA, T. et al. Mutations of sodium channel alpha subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. **Brain**, Oxford, v. 126, p. 531-546, Mar. 2003.
- GENNARO, E. Somatic and germlinemosaisms in severe myoclonic epilepsy of infancy. **Biochem. Biophys Res. Commun.**, San Diego, v. 341, n. 2, p. 489-493, Mar. 2006.
- GONSALES, M. C. et al. Correlações entre o Genótipo e o Fenótipo na Síndrome de Dravet com Mutações em SCN1A aumentam a Acurácia do Diagnóstico Molecular. **J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.**, Porto Alegre, v. 18, n. 2, p. 60-62, June 2012.
- GUERRINI, R. et al. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. **Epilepsia**, Malden, v. 39, n. 5, p. 508-512, May 1998.
- GUERRINI, B.; OGUNI, H. Boderline Dravet syndrome: A useful diagnostic category? **Epilepsia**, Malden, n. 52, supl. 2, p. 10-12, Apr. 2011.
- GUERRINI, B.; AICARDI, J. Epileptic Encephalopathies with Myoclonic Seizures in Infants and Children (Severe Myoclonic Epilepsy and Myoclonic-Astatic Epilepsy). **J. Clin. Neurophysiol.**, Hagerstown, v. 20, n. 6, p. 449-461, Nov./Dec. 2003.
- HARKIN, L. A. et al. Truncation of the GABA_A-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. **Am. J. Hum. Genet.**, Chicago, v. 70, n. 2, p. 530-536, Fev. 2002.
- HARKIN, L. A. et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. **Brain**, Oxford, v. 130, p. 843-852, Mar. 2007.
- HEDERA, P. et al. Identification of a novel locus for febrile seizures and epilepsy on chromosome 21q22. **Epilepsia**, Malden, v. 47, n. 10, p. 1622-1628, Oct. 2006.
- HEIDA, J. G.; PITTMAN, Q. J. Causal Links between Brain Cytokines and Experimental Febrile Convulsions in the Rat. **Epilepsia**, Malden, v. 46, n. 12, p. 1906-1913, 2005.
- HURST, D. L. Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. **Epilepsia**, Malden, v. 31, n. 4, p. 397-400, July/Aug. 1990.
- INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (ILAE). Commission on Epidemiology and Prognosis. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. **Epilepsia**, Malden, v. 34, n. 4, p. 592-596, July/Aug. 1993.
- INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (ILAE). Commission on Classification and Terminology. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. **Epilepsia**, Malden, v. 30, n. 4, p. 389-399, Aug. 1989.
- JOHNSON, W. G. et al. Pedigree Analysis in Families With Febrile Seizures. **Am. J. Med. Genet.**, New York, v. 61, n. 4, p. 345-352, Feb. 1996.
- JOHNSON, E. W. et al. Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. **Hum. Molec. Genet.**, Oxford, v. 7, n. 1, p. 63-67, Jan. 1998.
- KIMURA, K. et al. A missense mutation in SCN1A in brothers with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) inherited from a father with febrile seizures. **Brain Dev.**, Amsterdam, v. 27, p. 424-430, Sept. 2005.
- KORFF, C. et al. Dravet Syndrome (Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy): a Retrospective Study of 16 Patients. **J. Child Neurol.**, Thousand Oaks, v. 22, n. 2, p. 185-194, Feb. 2007.
- LOSSIN, C. A catalog of SCN1A variants. **Brain Dev.**, Amsterdam, v. 31, n. 2, p. 114-130, Feb. 2009.
- MANTEGAZZA, M. et al. Identification of an Na(v)1.1 sodium channel (SCN1A) loss-of-function mutation associated with familial simple febrile seizures. **Proc. Nat. Acad. Sci. USA**, Washington, v. 102, n. 50, p. 18177-18182, Dec. 2005.

- MARINI, C. et al. Idiopathic Epilepsies with Seizures Precipitated by Fever and SCN1A Abnormalities. *Epilepsia*, Malden, v. 48, n. 9, p. 1678-1385, Sept. 2007.
- MARINI, C. et al. SCN1A duplications and deletions detected in Dravet syndrome: Implications for molecular diagnosis. *Epilepsia*, Malden, v. 50, n. 7, p. 1670-1678, July 2009.
- MULLEY, J. C. et al. Role of the sodium channel SCN9A in genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome. *Epilepsia*, Malden, v. 54, n. 9, p. e122-e126, Sept. 2013.
- NABBOU, R. et al. A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-q24. *Brain*, Oxford, v. 125, p. 2668-2680, Dec. 2002.
- NABBOU, R. et al. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology*, Minneapolis, v. 60, n. 12, p. 1961-1967, June 2003.
- NABBOU, R. et al. New locus for febrile seizures with absence epilepsy on 3p and a possible modifier gene on 18p. *Neurology*, Minneapolis, v. 68, n. 17, p. 1374-1381, Apr. 2007.
- NAKAYAMA, J. et al. Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. *Hum. Molec. Genet.*, Oxford, v. 9, n. 1, p. 87-91, Jan. 2000.
- NAKAYAMA, J. et al. Linkage and association of febrile seizures to the IMPA2 gene on human chromosome 18. *Neurology*, Minneapolis, v. 63, n. 10, p. 1803-1807, Nov. 2004.
- NELSON, K.; ELLENBERG, J. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics*, Elk Grove Village, v. 61, n. 5, p. 720-727, May 1978.
- NIETO-BARRERA, M. et al. Epilepsia mioclónica severa de la infancia. Estudio epidemiológico analítico. *Rev. Neurol.*, Barcelona, v. 30, n. 7, p. 620-624, 2000.
- OFFRINGA, M. et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: A pooled analysis of individual patient data from five studies. *J. Pediatr.*, St. Louis, v. 124, n. 4, p. 574-584, Apr. 1994.
- OFFRINGA, M. et al.; NEWTON, R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst. Rev.*, Chichester, v. 131, n. 4, p. 285, July 2013.
- OGUNI, H. Severe myoclonic epilepsy in infants – a review based on the Tokyo Women's Medical University series of 84 cases. *Brain Dev.*, Amsterdam, v. 23, n. 7, p. 736-748, Nov. 2001.
- OHKI, T. et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: evolution of seizures. *Seizure*, London, n. 6, n. 3, p. 219-224, June 1997.
- OTTMAN, R. et al. Genetic testing in the epilepsies- report of the ILAE genetics commission. *Epilepsia*, Malden, v. 51, n. 4, p. 655-670, Apr. 2010.
- PATINO, G. A. et al. A functional null mutation of SCN1B in a patient with Dravet syndrome. *J. Neurosci.*, Washington, v. 29, n. 34, p. 10764-10778, Aug. 2009.
- PEIFFER, A. et al. A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24. *Ann. Neurol.*, New York, v. 46, n. 4, p. 671-678, Oct. 1999.
- PIZARRO, M. E. et al. Recurrencia de crisis febriles en una población chilena. *Rev. Chil. Pediatr.*, Santiago, v. 79, n. 5, p. 488-494, Sept./Oct. 2008.
- PRUNA, D. et al. Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines. *Epilepsia*, Malden, v. 54, suppl. 7, p. 13-22, Oct. 2013.
- RAGONA, F. et al. Dravet syndrome: Early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain Dev.*, Amsterdam, v. 32, n. 1, p. 71-77, Jan. 2010.
- RAGONA, F. et al. Cognitive development in Dravet syndrome: A retrospective, multicenter study of 26 patients. *Epilepsia*, Malden, v. 52, n. 2, p. 386-392, Feb. 2011.
- RICH, S. S. et al. Complex segregation analysis of febrile convulsions. *Am. J. Hum. Genet.*, Chicago, v. 41, n. 2, p. 249-257, Aug. 1987.
- SAKAUCHI, M. et al. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia*, Malden, v. 52, n. 6, p. 1144-1149, June 2011.
- SALZMANN, A. et al. Carboxypeptidase A6 gene (CPA6) mutations in a recessive familial form of febrile seizures and temporal lobe epilepsy and in sporadic temporal lobe epilepsy. *Hum. Mutat.*, New York, v. 33, n. 1, p. 124-135, Jan. 2012.

- SCHEFFER, I. E.; BERKOVIC, S. F. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*, Oxford, v. 120, p. 479-490, Mar. 1997.
- SCHEFFER, I. E. et al. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? *Brain Dev.*, Amsterdam, v. 31, n. 5, p. 394-400, May 2009.
- SCHUCHMANN, S. et al. Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nat. Med.*, New York, v. 12, n. 7, p. 817-823, July 2006.
- SHAH PANKAJ, B.; JAMES, S.; ELAYARAJA, S. EEG for children with complex febrile seizures. *Cochrane Database Syst. Rev.*, Chichester, v. 1, Jan. 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD009196.pub2.
- SHINNAR, S.; GLAUSER, T. A. Febrile Seizures. *J. Child Neurol.*, Thousand Oaks, v. 17, supl. 1, p. S44-S52, Jan. 2002.
- SINGH, R. et al. Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus: a Common Childhood-Onset Genetic Epilepsy Syndrome. *Ann. Neurol.*, New York, v. 45, n. 1, p. 75-81, Jan. 1999.
- SINGH, R. et al. A Role of SCN9A in Human Epilepsies, As a Cause of Febrile Seizures and As a Potential Modifier of Dravet Syndrome. *PLoS Genet.*, v. 5, n. 9, p. e1000649, Sept. 2009.
- SINGH, R. et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy: Extended spectrum of GEFS+? *Epilepsia*, Malden, v. 42, n. 7, p. 837-844, July 2001.
- SPECCHIO, N. et al. Electroencephalographic Features in Dravet Syndrome. Five-Year Follow-Up Study in 22 Patients. *J. Child. Neurol.*, Thousand Oaks, v. 27, n. 4, p. 439-444, 2012.
- STRIANO, P. et al. Brain MRI Findings in Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy and Genotype-Phenotype Correlations. *Epilepsia*, Malden, v. 48, n. 6, p. 1092-1096, June 2007.
- SUGAWARA, T. et al. Na_v1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures. *Neurology*, Minneapolis, v. 57, n. 4, p. 703-705, Aug. 2001.
- TSUBOI, T. Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology*, Minneapolis, v. 34, n. 2, p. 175-181, Feb. 1984.
- VERBEEK, N. E. et al. Adults with a history of possible Dravet syndrome: An illustration of the importance of analysis of the SCN1A gene. *Epilepsia*, Malden, v. 52, n. 4, p. e23-e25, Apr. 2011.
- VERITY, C. M.; BUTLER, N. R.; GOLDING, J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I -- Prevalence and recurrence in the first five years of life. *BMJ*, London, v. 290, n. 6478, p. 1307-1310, May 1985.
- VERITY, C. M.; GOLDING, J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ*, London, v. 303, n. 6814, p. 1373-1376, Nov. 1991.
- WALLACE, S. J. Recurrence of febrile convulsions. *Arch. Dis. Child.*, London, v. 49, n. 10, p. 763-765, Oct. 1974.
- WALLACE, R. H. et al. Suggestio of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J. Med. Genet.*, London, v. 33, n. 4, p. 308-312, Apr. 1996.
- WALLACE, R. H. et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel β 1 subunit gene SCN1B. *Nat. Genet.*, New York, v. 19, n. 4, p. 366-370, Aug. 1998.
- WALLACE, R. H. et al. Neuronal sodium-channel α 1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am. J. Hum. Genet.*, Chicago, v. 68, n. 4, p. 859-865, Apr. 2001.
- WANG, J. et al. Microchromosomal deletions involving SCN1A and adjacent genes in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia*, Malden, v. 49, n. 9, p. 1528-1534, Sept. 2008.
- WOLFF, M.; CASSÉ-PERROT, C.; DRAVET, C. Severe Myoclonic Epilepsy of Infants (Dravet Syndrome): Natural History and Neuropsychological Findings. *Epilepsia*, Malden, v. 47, supl. 2, p. 45-48, Nov. 2006.
- YAKOUB, M. et al. Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev.*, Amsterdam, n. 14, n. 5, p. 299-303, Sept. 1992.
- ZUBERI, S. M. et al. Genotype-phenotype associations in SCN1A-related epilepsies. *Neurology*, Minneapolis, v. 76, n. 7, p. 594-600, Feb. 2011.

AZULEJOS DA REITORIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



Dança campestre em compasso de elegância, com músico emitindo sons pastorais.

ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA EM TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

Camila Souza Alves Cosmo

Eduardo Pondé de Sena

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

O transtorno do *déficit* de atenção e hiperatividade (TDAH) é uma desordem do neurodesenvolvimento, caracterizada por sintomas relacionados a um funcionamento anormal do córtex pré-frontal, como desatenção, impulsividade e hiperatividade. (LANGE et al., 2010; LUNDERVOLD et al., 2011; RANBY et al., 2012) De acordo com estudos prévios, essa condição é observada em 5 a 9% das crianças e estima-se que até 67% delas irão apresentar a sintomatologia na idade adulta. Uma das mais afetadas funções executivas em adultos com TDAH é o controle inibitório (DOYLE, 2006; LANGE et al., 2010), que corresponde à capacidade de inibir um comportamento inconveniente e/ou coibir respostas a estímulos distraidores. (ARNSTEN; LI, 2005; DOYLE, 2006) Estudos de imagem demonstraram que esses pacientes exibem hipotativação cortical em regiões pré-frontais, sugerindo um comprometido ou reduzido controle inibitório. Considerando-se que a capacidade de inibição da resposta é essencial para atividades diárias e adaptação comportamental, é esperado que uma adequação do controle inibitório possibilite uma melhoria na qualidade de vida desses indivíduos. (AGARWAL et al., 2012) No entanto, as abordagens terapêuticas direcionadas a uma inibição mais apropriada do comportamento, bem como de outros sintomas cognitivos, são ainda um desafio em TDAH. (ANTSHEL et al., 2011)

Atuais abordagens terapêuticas para disfunções cognitivas, associadas ao TDAH, apresentam algumas limitações, tais como alto custo e presença de eventos adversos significativos, o que restringe sua aplicabilidade clínica. (ANTSHEL et al. 2011; BERMAN et al., 2009) Nesse cenário, é urgente o desenvolvimento de novos tratamentos com perfil de segurança, eficácia e acessibilidade. Entre as técnicas de estimulação cerebral não-invasivas que modulam a excitabilidade neuronal, a estimulação transcraniana por corrente contínua destaca-se pelo seu baixo custo, segurança, viabilidade e simples aplicabilidade. (NITSCHKE et al., 2008) Essa técnica de estimulação cerebral consiste na aplicação de uma fraca corrente elétrica sobre o couro cabeludo, usando eletrodos condutores. A estimulação transcraniana por corrente contínua pode modular a excitabilidade cortical de forma significativa e, por conseguinte, promover uma adequação das redes neurais envolvidas no controle das funções executivas. (NITSCHKE et al., 2008) Além disso, tem-se argumentado que a estimulação

anódica pode facilitar a despolarização neuronal, aumentando a ativação cortical, enquanto a estimulação catódica pode induzir a hiperpolarização, promovendo uma diminuição da excitabilidade neuronal. (LIEBETANZ et al., 2002; NITSCHKE et al., 2003a)

Estudos clínicos têm investigado a potencial aplicação da ETCC para modulação da *performance* cognitiva em indivíduos saudáveis e em portadores de distúrbios neuropsiquiátricos. (DEMIRTAS-TATLIDEDE; VAHABZADEH-HAGH; PASCUAL-LEONE, 2013; DITYE et al., 2012)

Para explorar o potencial dessa técnica como ferramenta terapêutica é importante compreender seus mecanismos de modulação da excitabilidade cortical. Aspectos fisiológicos dessa ação modulatória foram examinados mediante estudos em voluntários saudáveis e em portadores de doenças neuropsiquiátricas. (KESSLER et al., 2012; PELLICCIARI; BRIGNANI; MINIUSSI, 2013; PENA-GOMEZ et al., 2012; SCHLAUG; RENGHA; NAIR, 2008; ZHENG; ALSOP; SCHLAUG, 2011) Outro aspecto relevante sob investigação é exatamente a extensão dos efeitos da ETCC. (JACOBSON et al., 2012; ROMERO LAURO et al., 2014; WIRTH et al., 2011)

Dessa forma, com a finalidade de expandir a compreensão sobre tais temas, este capítulo apresenta como objetos centrais o transtorno do *déficit* de atenção e hiperatividade (TDAH) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC).

Assim sendo, aborda o conceito, diagnóstico, dados epidemiológicos, aspectos anatomo-fisiológicos e a abordagem terapêutica do TDAH, bem como o conceito de controle inibitório e os aspectos históricos, técnicos e mecanismos fisiológicos da ETCC.

TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)

O transtorno do *déficit* de atenção e hiperatividade é uma desordem crônica do neurodesenvolvimento, definida pela ausência ou redução da atenção, sustentada por manifestações de hiperatividade e impulsividade, presentes desde a infância. (OWENS; HOZA, 2003; STEINAU, 2013)

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E CLASSIFICAÇÃO

Os critérios diagnósticos consistem na presença dos sintomas comportamentais isoladamente ou combinados. (FELDMAN; REIFF, 2014) Segundo o *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*, na sua quarta edição com revisão textual, essas características deveriam ter início antes dos 7 anos. (LANGE et al., 2010; OWENS; HOZA, 2003; RANBY et al., 2012) Entretanto, na quinta edição do referido manual da Associação Americana de Psiquiatria, publicada em maio de 2013, esse critério foi revisto, sem substanciais modificações, contudo fundamentando-se em estudos em adultos com TDAH, sendo a idade de apresentação dos sintomas estendida para antes dos 12 anos. (STEINAU, 2013) O diagnóstico se baseia em critérios clínicos; previamente, referia-se à presença de pelo menos 6 sintomas entre 9 possíveis, separados em 2 domínios, de acordo com o DSM-IV-TR; en-

tretanto, na nova edição, a presença de 5 sintomas apresentam-se como suficientes para o diagnóstico em adultos. (STEINAU, 2013) O primeiro domínio contém 9 sintomas de desatenção e o segundo, 6 manifestações de hiperatividade e 3 de impulsividade. Para definição diagnóstica é ainda necessária a presença frequente dessas manifestações clínicas por um período mínimo de 6 meses. Além disso, os indivíduos devem apresentar prejuízo nas atividades diárias e na adaptação comportamental, em pelo menos dois diferentes contextos sociais. Por fim, os sintomas comportamentais decorrentes do TDAH não devem ocorrer exclusivamente durante a presença de outros transtornos psiquiátricos maiores ou ser deles decorrentes. (STEINAU, 2013)

Segundo o DSM-IV-TR, o TDAH era classificado em três subtipos – predominantemente desatento; predominantemente hiperativo/impulsivo; e combinado –, de acordo com a predominância dos sintomas. (OWENS; HOZA, 2003) Entretanto, essa classificação foi modificada na quinta edição, mantendo-se a divisão em três tipos, porém utilizando-se, desde então, a terminologia “apresentação” e não mais “subtipo”, ao referir os sintomas prevalentes no momento do diagnóstico e em avaliações subsequentes, deixando de ser uma categorização estática. (STEINAU, 2013; VOLKOW; SWANSON, 2013)

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

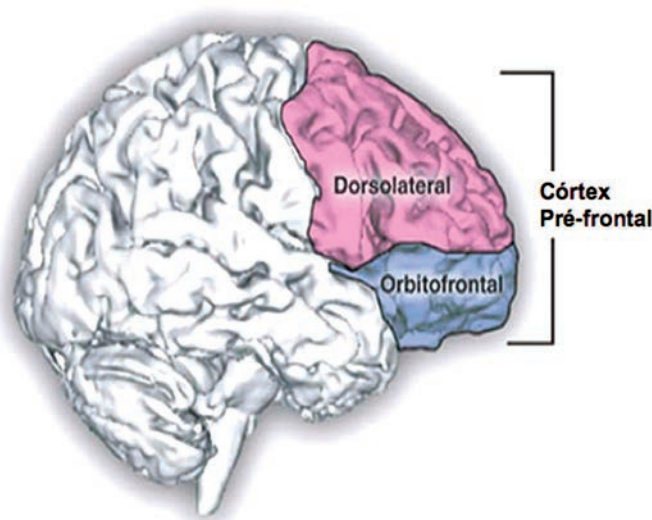
Entre os distúrbios neurocomportamentais da infância, o TDAH destaca-se como o mais prevalente. (FELDMAN; REIFF, 2014) Em estudos americanos, a prevalência observada varia entre 5 a 9% entre as crianças, principalmente em escolares. (LUNDERVOLD et al., 2011; RANBY et al., 2012) Embora inicialmente tenha sido considerado um distúrbio exclusivamente da infância, estudos progressivamente revelaram sua persistência na vida adulta. (BIEDERMAN et al., 2012; SPENCER et al., 1998; WENDER, 1998). Entre as crianças com diagnóstico de TDAH, 67% mantêm a sintomatologia na vida adulta, repercutindo no desenvolvimento psicossocial, profissional e emocional. (LUNDERVOLD et al., 2011; RANBY et al., 2012) Dados revelam ainda uma prevalência de 4,4% de casos de TDAH entre adultos americanos. (KESSLER et al., 2006). No Brasil, Arruda et al. (2015) observaram uma prevalência de TDAH entre crianças e adolescentes de 4,4%, em acordo com dados da literatura mundial.

ASPECTOS ANÁTOMO-FISIOLÓGICOS

O quadro clínico decorre supostamente de desordens no córtex pré-frontal (Figura 1) e em suas conexões subcorticais. (ARNSTEN; LI, 2005; LANGE et al., 2010) Esse distúrbio neurobiológico caracteriza-se por comprometimento funcional dos circuitos pré-frontais e estriatais (DICKSTEIN et al., 2006), além de *déficit* nos níveis de neurotransmissores, tais como dopamina, em tratos associados à atenção e motivação, e noradrenalina, predominantemente em região cortical pré-frontal, resultando em disfunção executiva. (VOLKOW; SWANSON, 2013) Em estudo de Castellanos e Proal (2012), os autores sugeriram o envolvimento não apenas desses circuitos na fisiopatologia do TDAH, mas também de redes

corticais mais abrangentes, como as conexões frontoparietais e parieto-occipitais (CASTELLANOS; PROAL, 2012; VOLKOW; SWANSON, 2013) Os sintomas apresentados pelos portadores de TDAH (impulsividade, dificuldade em inibir comportamentos distratores, em planejar e executar tarefas, em direcionar a atenção e manter a concentração) podem ser explicados por esses mecanismos neurofisiológicos e expressam o comprometimento de importantes funções executivas. (ARNSTEN; LI, 2005; HAAVIK et al., 2010; LUNDERVOLD et al., 2011; RANBY et al., 2012)

Figura 1 - Córtex pré-frontal



Fonte: Adaptado de NeuroscienceNews.com
(<http://neurosciencenews.com/prefrontal-cortex-flexible-behavior-2262/>)

CONTROLE INIBITÓRIO

O córtex pré-frontal é a principal área encefálica responsável pelas funções executivas. (PUIG; GULLEDGE, 2011) Elas correspondem a competências neurocognitivas, associadas ao planejamento e à execução de ações intencionais e auto-organizadas. (ARNSTEN; LI, 2005; SPENCER-SMITH; ANDERSON, 2009) Entre as funções executivas, o controle inibitório é um dos aspectos mais afetados no transtorno do *déficit* de atenção e hiperatividade. O controle inibitório é definido como a habilidade em inibir um comportamento inconveniente ou inadequado e/ou coibir uma resposta a estímulos distraidores. (ARNSTEN; LI, 2005; BROWN et al., 2006) Portanto, uma disfunção do controle inibitório pode prejudicar significativamente o desempenho social, afetivo e cognitivo de um indivíduo, seja por impossibilitar a cessação de uma ação inapropriada ou por não interromper um estímulo que descontinue respostas adequadas (HAAVIK et al., 2010; LUNDERVOLD et al., 2011)

Há evidências de uma associação fisiológica entre o córtex pré-frontal e a modulação do controle inibitório. (ARNSTEN; LI, 2005; BROWN et al., 2006) Alterações nessa estrutura anatômica possivelmente são responsáveis por prejuízo no controle inibitório, evidenciado comportamentalmente por ações que refletem inconseqüência, imprevisibilidade, intolerância à espera, respostas rápidas e inconsistentes, eventuais exposições a situações de risco e aceitação de múltiplas responsabilidades e tarefas simultaneamente, com consequente abandono posterior. (ARNSTEN; LI, 2005)

Essa possível relação anatômica e os mecanismos neurobiológicos correlatos compõem o arcabouço fisiológico que sustenta a hipótese de que a ativação da área pré-frontal poderá promover um maior e mais ajustado controle inibitório, minimizando as repercussões socioafetivas frequentemente associadas ao TDAH. Todavia, opções terapêuticas destinadas à modulação da atividade neuronal dessa área, à adequação do comportamento inibitório, assim como a outras disfunções cognitivas, ainda representam um desafio no TDAH. (ANTSHEL et al., 2011)

DESAFIOS NA ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Atuais opções para o tratamento das disfunções cognitivas associadas ao TDAH apresentam limitações como o alto custo e a presença de eventos adversos expressivos, restringindo eventualmente sua aplicabilidade clínica (ANTSHEL et al., 2011; BERMAN et al., 2009), apesar de estudos placebo controlados evidenciarem significativa melhora clínica da desatenção, impulsividade e hiperatividade, após a administração de estimulantes, como metilfenidato, anfetaminas e derivados. Um dos prováveis mecanismos de ação desses fármacos estimulantes consiste na elevação da atividade dopaminérgica e noradrenérgica. Embora diversos estudos já tenham revelado a eficácia do tratamento medicamentoso em sujeitos com TDAH, os efeitos são mais significativos em curto prazo, sendo ainda limitados quando em uso prolongado (≥ 6 meses). (VOLKOW; SWANSON, 2013) Por tratar-se de uma condição crônica, o que implica uma abordagem terapêutica de longo prazo, outras investigações clínicas randomizadas controladas serão necessárias para esclarecer a eficácia da terapia por período prolongado.

Entre os eventos adversos mais comuns decorrentes do tratamento farmacológico, destacam-se a insônia – caracterizada pela dificuldade em iniciar o sono – e a inapetência. (FELDMAN; REIFF, 2014) Um importante efeito secundário pelo uso prolongado dessas medicações é o aumento do risco cardíaco, sendo possivelmente mais prevalente em adultos do que em crianças. (OKIE, 2006) As complicações cardiovasculares mais comuns são a elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial. (VOLKOW; SWANSON, 2013) Como os riscos-benefícios do tratamento medicamentoso ainda não são completamente conhecidos, sua aplicabilidade torna-se restrita a alguns casos. Além dos eventos adversos referidos, observam-se também sialosquiese, perda de peso decorrente da inapetência, cefaleia, depressão e ansiedade. (VOLKOW; SWANSON, 2013)

Outro aspecto que restringe a abordagem farmacológica é o custo do tratamento. (MATZA; PARAMORE; PRASAD, 2005) Estudos avaliam o “custo-eficácia” da intervenção terapêutica medicamentosa, correspondente a uma expressão econômica que examina a relação entre o custo estimado e o efeito esperado, mediante diferentes métodos, como, por exemplo, variáveis baseadas em indicadores de qualidade de vida ou desempenho escolar. (GILMORE; MILNE, 2001; MATZA; PARAMORE; PRASAD, 2005; TORRANCE, 1986) Tem-se observado um aumento contínuo do custo, enquanto a eficácia, em longo prazo, é incerta. (MATZA; PARAMORE; PRASAD, 2005)

A terapia comportamental também consiste em uma opção terapêutica para indivíduos com TDAH. (FELDMAN; REIFF, 2014; OKIE, 2006; VOLKOW; SWANSON, 2013) Estudos demonstram que sua aplicação isolada não é tão eficaz no controle dos sintomas quando comparada à combinação com tratamento medicamentoso, ou mesmo com o uso exclusivo de fármacos. (A 14-MONTH..., 1999) Da mesma forma, o uso isolado da medicação não resulta necessariamente em melhora nos contextos afetados, no desempenho social e/ou acadêmico. Dessa forma, intervenções cognitivas comportamentais são recomendadas como terapia adjuvante ao tratamento farmacológico em adultos com TDAH. Alternativas terapêuticas, como intervenção ambiental, estão sob investigação, todavia sua eficácia ainda não foi esclarecida. (FELDMAN; REIFF, 2014)

O planejamento da abordagem terapêutica dos sintomas do TDAH é essencial e pode respaldar-se na observação direta do controle das manifestações comportamentais, por meio de tarefas e testes neurocognitivos ou pela observação subjetiva da *performance* desses indivíduos, nos diferentes contextos sociais. (FELDMAN; REIFF, 2014)

Esse transtorno pode ser responsável por um significativo comprometimento social e econômico, com prejuízo funcional em diferentes contextos, como no desempenho acadêmico, nas relações interpessoais e afetivas, no trabalho, apresentando dificuldades em cumprir e focar em tarefas, atender a prazos, afetando também a autoestima. Tais inadequações podem resultar em uma maior predisposição ao abuso de substâncias psicoativas, como cigarro, álcool e drogas, e à presença de comorbidades psiquiátricas, tais como ansiedade e depressão. (FELDMAN; REIFF, 2014; OKIE, 2006; VOLKOW; SWANSON, 2013)

Nesse contexto, a investigação de novas estratégias terapêuticas com perfil simples e seguro e potencial eficácia, como a estimulação transcraniana por corrente contínua, é essencial e urgente.

ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA

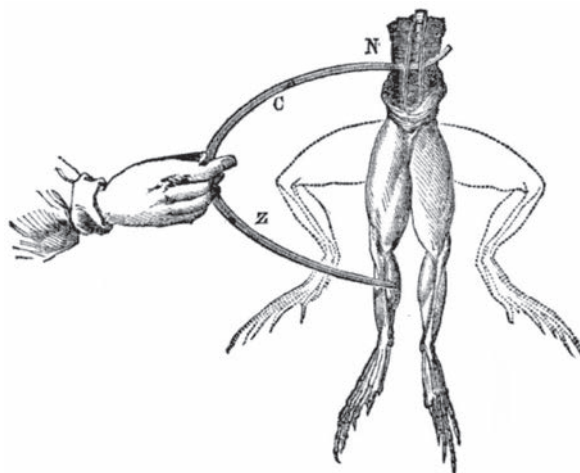
A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica neuromodulatória simples e bem conhecida (BRUNONI et al., 2012; STAGG; NITSCHKE, 2011), que utiliza correntes elétricas de baixa intensidade para elevar ou reduzir a excitabilidade neuronal da área estimulada e regiões correlatas. (DASILVA et al., 2011; STAGG; NITSCHKE, 2011)

BREVE HISTÓRICO

Estudos investigando a aplicação da estimulação elétrica e sua consequente repercussão fisiológica tiveram seu início no século XVIII, por Luigi Galvani, posteriormente reconhecido como o pai da eletrofisiologia. Todavia, o uso de descargas elétricas como possível ferramenta terapêutica iniciou-se ainda antes da descoberta da eletricidade. Peixes elétricos (*torpedo fish*) foram utilizados no tratamento de cefaleia e outras condições, como a gota, por médicos, a exemplo de Hipócrates, Scribonius Largus e Galeno, embora àquela época suas propriedades ainda fossem desconhecidas. (TSOUICALAS et al., 2014)

Já em 1786, Galvani revelou a possibilidade de produção de contração muscular por meio da condução elétrica, pela estimulação de nervos da perna de rãs. (CAJAVILCA; VARON; STERNBACH, 2009; OKUN, 2014) A Figura 2 demonstra a característica de excitabilidade do tecido neural, embora à época tenha sido estabelecida como causa a presença de um fluido invisível, denominado eletricidade animal. No mesmo período, Alessandro Giuseppe Volta, incentivado pelos achados de Galvani e simultaneamente criticando e questionando esses achados sobre a “eletricidade animal”, iniciou suas experimentações que culminaram, em 1800, com o desenvolvimento da pilha elétrica – ou pilha de Volta – que produzia eletricidade por meio de processos químicos. (VOLTA apud PARENT, 2004)

Figura 2 - Experimento através do qual Luigi Galvani descobriu o que denominou de “eletricidade animal”



Fonte: Wells (1859).

A primeira aplicação aberta no córtex cerebral humano foi realizada por Giovanni Aldini, sobrinho e assistente de Galvani, em 1802 na Itália, quando estimulou a superfície cortical de cadáveres observando contração da musculatura facial contralateral. (PARENT, 2004; ZAGO et al., 2008) Embora não se saiba se a contração facial produzida tenha sido

de fato decorrente da estimulação cortical, seus experimentos são considerados a base do desenvolvimento de diferentes técnicas de eletroterapia. (PARENT, 2004)

Mesmo suas descobertas não tendo sido inicialmente reconhecidas, Aldini prosseguiu seus experimentos e investigou a aplicação transcraniana de corrente elétrica para o tratamento de distúrbios de personalidade. (ALDINI apud PARENT, 2004) O sucesso obtido em suas intervenções originou hipóteses de que a corrente galvânica poderia ser eficaz no tratamento de desordens neuropsiquiátricas, resultando no desenvolvimento e aplicação crescentes dessa técnica. (PARENT, 2004)

Mais recentemente (meados da década de 1960), estudos em modelos animais objetivaram investigar os mecanismos fisiológicos dessa técnica e a duração de seus efeitos. (BINDMAN; LIPPOLD; REDFEARN, 1964; PURPURA; MCMURTRY, 1965) A ação polaridade específica da estimulação transcraniana foi investigada nesse período em experimentos realizados em gatos. Foi evidenciado um aumento da excitabilidade espontânea através das despolarização neuronal, após a aplicação de estimulação anódica, enquanto a corrente catódica promoveu hiperpolarização e consequente redução da atividade cortical.

Ainda na década de 1960, estudos utilizando corrente direta não-invasiva em humanos, com parâmetros mais bem controlados, investigaram o tratamento de transtornos neuropsiquiátricos. (CARNEY, 1969; COSTAIN; REDFEARN; LIPPOLD, 1964) Entretanto, esses estudos só foram reiniciados e aprofundados no fim do século XX, inicialmente por um grupo de pesquisadores italianos, seguidos por Nistche e Paulus (2000) que investigaram em humanos o efeito associado à polaridade da estimulação. (NITSCHKE; PAULUS, 2000; PRIORI et al., 1998)

ASPECTOS TÉCNICOS

A estimulação transcraniana por corrente contínua é reconhecida como um método tecnicamente simples (BRUNONI et al., 2011; STAGG; NITSCHKE, 2011); consiste na aplicação de uma fraca corrente galvânica sobre o escalpo que se desloca do eletrodo anódico (pólo positivo) em direção ao cátodo (pólo negativo), compondo o circuito elétrico. A estimulação promove uma modulação da atividade neuronal espontânea, aumentando ou reduzindo a excitabilidade cortical pela despolarização neuronal ou hiperpolarização, respectivamente. (BRUNONI et al., 2011; NITSCHKE; PAULUS, 2000; STAGG; NITSCHKE, 2011)

Eletrodos de borracha são inseridos em esponjas, embebidas em solução salina, posicionados na área em estudo e, então, conectados por cabos a um aparelho de corrente constante. Além desses dispositivos, fitas elásticas e pinos são necessários para fixar os eletrodos no escalpo, além da fita métrica para medida da cabeça e preciso posicionamento dos eletrodos (Figura 3), de acordo com as áreas a serem estimuladas. (DASILVA et al., 2011)

Figura 3 - Aparelho de ETCC e materiais



Fonte: Adaptado de Dasilva et al. (2011)

Os efeitos-polaridade, específicos da ETCC em humanos, são amplamente estudados e postulados, conforme evidenciado por experimento prévio em animais, citado acima. A estimulação anodal pode promover o aumento da excitabilidade cortical pela despolarização neuronal, enquanto a intervenção catodal tende a induzir hiperpolarização e consequente redução da atividade neuronal. (LIEBETANZ et al., 2002; NITSCHKE et al., 2003a; NITSCHKE; PAULUS, 2000). Entretanto, Nistche e Paulus, em ensaio clínico, publicado em 2000, afirmaram que o posicionamento espacial neuronal e a direção da corrente podem modificar esses efeitos-polaridade dependentes.

Outro relevante aspecto refere-se à focalidade dos efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua. O tamanho do eletrodo e o tipo de montagem estão associados à extensão desses efeitos. (NITSCHKE et al., 2008) Desta forma, eletrodos menores podem induzir efeitos mais restritos à área estimulada, assim como montagens cefálicas (com eletrodo estimulatório e de referência situados no escalpo) promovem uma modulação mais extensa. (NITSCHKE et al., 2008)

A ETCC destaca-se dentre as demais técnicas de estimulação cerebral, como estimulação magnética transcraniana e estimulação cerebral profunda, por modular a atividade espontânea neuronal, não induzindo potenciais de ação. (BRUNONI et al., 2011; LIEBETANZ et al., 2002; NITSCHKE; PAULUS, 2000; NITSCHKE et al., 2003a; NITSCHKE et al., 2008) Outras características favoráveis a esse método de estimulação, em comparação com os demais, referem-se ao seu baixo custo, técnica simples e indolor, ademais do perfil de segurança. (BRUNONI et al., 2011; LIEBETANZ et al., 2002; NITSCHKE; PAULUS, 2000; NITSCHKE et al., 2003b; NITSCHKE et al., 2008)

SEGURANÇA NA ETCC

A ETCC é uma técnica não-invasiva e segura, apresentando eventos adversos pouco frequentes e inexpressivos, caracterizados por leve desconforto local, prurido, parestesia e/ou cefaleia de curta duração. (DASILVA et al., 2011) Em revisão sistemática sobre os efeitos adversos associados ao ETCC, foram referidos leves sintomas, tanto em estudos com indivíduos saudáveis, quanto em portadores de comorbidades. (BRUNONI et al., 2011) Entretanto, os autores observaram que a maior parte das informações sobre a segurança da técnica consta de estudos com uma única sessão e sugere a necessidade de futuras investigações.

Importantes aspectos associados à segurança da estimulação correspondem à densidade de corrente e duração da ETCC. O primeiro aspecto expressa a relação entre a intensidade da corrente aplicada e o tamanho do eletrodo, significando a força do campo elétrico gerado. (NITSCHKE et al., 2008) Em experimentos com animais, a densidade de corrente limítrofe, abaixo da qual não são produzidas lesões teciduais no cérebro, é de 25mA/cm². (BINDMAN; LIPPOLD; REDFEARN, 1964) Em humanos, segundo nosso conhecimento, não há um limite definido para a densidade de corrente utilizada, todavia, os protocolos mais comuns optam por densidades de corrente no valor de 0,029 a 0,080. (BATSIKADZE et al., 2013; MATTAI et al., 2011). O tempo de estimulação, considerando uma mesma densidade de corrente, está associado à duração dos efeitos, assim como a possível ocorrência de eventos adversos (NITSCHKE et al., 2003b; NITSCHKE et al., 2008); esse tempo compõe o cálculo de outro relevante parâmetro de segurança definido como carga total; esta, por sua vez, corresponde à intensidade de corrente, dividida pelo tamanho do eletrodo, sendo essa fração multiplicada pelo tempo de estimulação. (NITSCHKE et al., 2003b) Até o presente momento, o tempo de estimulação mais utilizado nos protocolos publicados varia entre 10 e 30 minutos (ANTAL et al., 2004; BOGGIO et al., 2006; FECTEAU et al., 2007a; GANDIGA; HUMMEL; COHEN, 2006; LANG et al., 2007; OHN et al., 2008; RAGERT et al., 2008) e revela-se seguro quando aplicado com densidades de corrente dentro dos limites toleráveis.

MECANISMOS DE AÇÃO

Os mecanismos fisiológicos associados aos efeitos induzidos pela ETCC ainda não são completamente conhecidos. A despolarização (ou a hiperpolarização) da membrana neuronal pela ação da corrente elétrica no córtex modula a excitabilidade cerebral espontânea, não sendo intensa o suficiente para induzir potenciais de ação. (BRUNONI et al., 2012; NITSCHKE et al., 2008). Aproximadamente, 50% da corrente aplicada atravessa a calota craniana e estimula o cérebro. (DYMOND; COGER; SERAFETINIDES, 1975; NITSCHKE et al., 2008) Essa modificação do potencial de repouso da membrana isoladamente não esclarece os efeitos a longo prazo. (NITSCHKE et al., 2008) A potenciação de longa duração (*long-term potentiation* - LTP) e a depressão de longa duração (*long-term depression* - LTD) são mecanismos provavelmente relacionados ao prolongado efeito da ETCC. (NITSCHKE et al., 2008) A LTP é compreendida como mecanismo de excitabilidade persistente que potencializa a neurotransmissão sináptica e sua eficácia, enquanto a LTD enfraquece essa transmissão,

principalmente ao modificar os níveis de cálcio na célula pós-sináptica e os níveis intracelulares de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), sendo ambos processos associados ao aprendizado e memória. (BLISS; COOKE, 2011; COLLINGRIDGE et al., 2010) A estimulação transcraniana por corrente contínua regula ainda a produção de proteínas, além da alteração de proteínas transmembranas, também associadas a mecanismos de LTP e LTD. (BLISS; COOKE, 2011; COLLINGRIDGE et al., 2010; NITSCHKE et al., 2008)

Alguns estudos sugerem a modulação de receptores N-metil D-aspartato (NMDA) mediante a aplicação de ETCC (NITSCHKE et al., 2007) A ativação desses receptores por agonistas glutamatérgicos está associada a uma maior excitabilidade neuronal e maior plasticidade sináptica. (MATTSON, 2008; NITSCHKE et al., 2007) Ensaios farmacológicos revelaram aumento da excitabilidade cortical pela administração de um agonista parcial dos receptores NMDA como potencializador da estimulação anódica. (LANG et al., 2004) O oposto foi observado em estudo que, entre os principais objetivos, investigou os efeitos da aplicação da ETCC concomitantemente com dextrometorfano, antagonista do receptor NMDA. Esse fármaco anulou os efeitos da estimulação, reiterando a provável modulação dos receptores NMDA como um dos mecanismos subjacentes à ação da ETCC. (LIEBETANZ et al., 2002)

ESTUDOS EM NEUROCOGNIÇÃO

A eficácia da ETCC na modulação da *performance* cognitiva tem sido investigada através de ensaios clínicos *sham* controlados. (DEMIRTAS-TATLIDEDE; VAHABZADEH-HAGH; PASCUAL-LEONI, 2013; DITYE et al., 2012) Boggio et al. (2006) observaram que a estimulação anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral, durante 20 minutos, promoveu uma melhora na memória de trabalho quando administrada a uma intensidade de corrente de 2mA. Em outro estudo, Boggio et al. (2007) investigaram o efeito da estimulação anódica sobre o CPFDL, em pacientes com transtorno depressivo, e notaram uma melhora no desempenho em uma tarefa do tipo *Go/no go*. Em ensaio randomizado controlado com sujeitos saudáveis, examinou-se a aplicação de estimulação anódica e catódica sobre o córtex pré-frontal e córtex motor, comparando com *sham*. Foi observada uma melhora no controle inibitório, conforme evidenciado por uma tarefa *stop-signal*, nos grupos submetidos à estimulação pré-frontal. (HSU et al., 2011) Indivíduos depressivos receberam ETCC a 1 mA, com anodo sobre o CPFDL esquerdo e cátodo sobre a região supraorbital contralateral, resultando em melhora na memória de trabalho, quando comparada à intervenção *sham*. (FREGNI et al., 2006) Fecteau et al. (2007) demonstraram a redução do comportamento de risco após estimulação a uma intensidade de 2mA, em montagem bifrontal com posicionamento do anodo à direita ou esquerda, o que não foi observado no grupo *sham*. Outros estudos utilizando a mesma montagem bipolar também evidenciaram melhora cognitiva (Tabela 1). (KANG et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2013)

Em contrapartida, em um recente estudo, investigamos a eficácia da administração única de estimulação anódica sobre o CPFDL esquerdo na modulação do controle inibitório.

rio em indivíduos com TDAH (COSMO; BAPTISTA; DE SENA, 2015), não evidenciando achados estatisticamente significantes quando comparado ao grupo *sham* (COSMO; BAPTISTA; DE ARAUJO, 2015). Similarmente, Loo et al. (2010) não observaram resultados significantes na *performance* em diferentes domínios cognitivos, após ETCC anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. Posteriormente, em outro ensaio randomizado, Loo et al. (2012) revelaram melhora na atenção e na memória de trabalho, após administração de ETCC em protocolo com similar montagem, porém com maior número de sessões e intensidade de corrente.

No ensaio clínico previamente mencionado, embora não tenha sido evidenciada modulação cognitiva significativa, observamos um aumento da conectividade cerebral, quando comparado ao estado de repouso anterior, no grupo submetido à estimulação anódica. (COSMO et al., 2015b) Esta maior conectividade cortical não estava restrita à área estimulada (córtex frontal esquerdo), sendo presente também nas regiões: temporal e centro-parietais, esquerda e direita, e occipital. Esta disseminação dos efeitos da estimulação ativa, examinada em nosso estudo através da análise de redes corticais funcionais, pode ser explicada por conexões estruturais entre as áreas moduladas e pode explicar a ausência de achados cognitivos significantes ao considerarmos a dispersão da corrente e a aplicação de sessão única de ETCC.

Tabela 1 - Resumo dos principais estudos em neurocognição

Estudos	População (n)	Protocolo de estimulação			Resultados
		Montagem	Duração	Intensidade	
Boggio et al. (2006)	Indivíduos com DP (18)	A- CPFDL A- M1 R- RSOC	20 min	1 ou 2 mA	Melhora na memória de trabalho evidenciada pela tarefa <i>3-back working memory</i> , após estimulação do CPFDL à 2mA
Boggio et al. (2007)	Indivíduos com TD (26)	A- CPFDL A- CO R- RSOC	20 min	2 mA	A estimulação anódica do CPFDL resultou em melhor desempenho em uma tarefa do tipo Go/ no go
Ditye et al. (2012)	Indivíduos saudáveis (22)	A: GFI R- RSOC	15 min	1,5 mA	Estimulação ativa, combinada com treino cognitivo, resultaram em melhora na inibição de respostas mais significativamente do que o treino isolado
Fecteau et al. (2007)	Indivíduos saudáveis (36)	A- CPFDL C- CPFDL	15 min	2 mA	Redução do comportamento de risco após estimulação anodal à direita
Fregni et al. (2006)	Indivíduos com TD (18)	A- CPFDL R- RSOC	20 min	1 mA	Melhora na memória de trabalho, comparado à intervenção <i>sham</i>
Hsu et al. (2011)	Indivíduos saudáveis (28)	A/C- CPF A/C- M1 R- RZC	10 min	1,5 mA	Significativa melhora na performance em uma tarefa <i>stop-signal</i> , após estimulação pré-frontal, sugerindo maior controle inibitório
Kang et al. (2009)	Indivíduos com AVE e saudáveis (20)	A- CPFDL R- RSOC	20 min	2 mA	No grupo ativo observou-se melhora da atenção evidenciada por uma tarefa Go/ No go

Loo et al. (2010)	Indivíduos com TD (40)	A- CPFDL C- RSOC	20 min	1 mA	Não foram observadas diferenças significantes nas avaliações cognitivas, entre os grupos
Loo et al. (2012)	Indivíduos com TD (64)	A- CPFDL C- RSOC	20 min	2 mA	Anodal ETCC resultou em melhora na atenção e memória de trabalho
Oliveira et al. (2013)	Indivíduos com TD (28)	A- CPFDL C- CPFDL	30 min	2 mA	Maior memória de trabalho, segundo uma tarefa n-back, após estimulação ativa
Cosmo et al. (2015a)	Indivíduos com TDAH (60)	A- CPFDL C- CPFDL	20 min	1 mA	Não foram observados achados significantes na performance cognitiva nas tarefas <i>Go/ no go</i> , entre os grupos. Entretanto, maior conectividade cortical foi encontrada no grupo ativo.

Fonte: Elaboração dos autores.

DP- Doença de Parkinson; TD- transtorno depressivo; AVE- acidente vascular encefálico; TDAH- transtorno do déficit de atenção e hiperatividade CPFDL- córtex pré-frontal dorsolateral; A- estimulação anódica; C- estimulação catódica; R- eletrodo de referência; M1- córtex motor primário; RSOC- região supraorbital contralateral; CPF- córtex pré-frontal; RZC- região zigomática contralateral; GFI- giro frontal inferior; minutos; mA- miliampère.

Diversos ensaios clínicos têm evidenciado resultados positivos, expressos pela melhoria do desempenho cognitivo em sujeitos saudáveis e indivíduos com distúrbios neuropsiquiátricos. Tais achados suportam a estimulação transcraniana por corrente contínua como uma promissora abordagem terapêutica das disfunções cognitivas associadas ao TDAH.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, embora estudos prévios tenham sugerido a eficácia da ETCC na melhoria do desempenho cognitivo, mais estudos são necessários para elucidar se a aplicação de ETCC durante a *performance* cognitiva pode melhorar os sintomas cognitivos do TDAH. Apesar de estudos neurocognitivos anteriores evidenciarem a efetividade de uma sessão isolada de ETCC à 1 mA, nossos achados não revelaram eficácia deste protocolo na melhora do controle inibitório de indivíduos adultos com TDAH. (COSMO et al., 2015a; COSMO; BAPTISTA; DE SENA, 2015)

Outro importante aspecto a ser investigado refere-se à seletividade dos efeitos da estimulação. Em estudo recente, observamos maior conectividade cortical nas áreas estimuladas e correlatas, após a estimulação ativa sobre o CPFDL, quando comparado com o estado de repouso basal, em indivíduos com TDAH. (COSMO et al., 2015b) Apesar de alguns estudos sugerirem a seletividade dos efeitos da estimulação, o nosso ensaio e estudos anteriores evidenciaram que a propagação da atividade moduladora da ETCC requer maior aprofundamento investigativo, assim como os mecanismos subjacentes aos seus efeitos.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, R. et al. The quality of life of adults with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *Innov. Clin. Neurosci.*, v. 9, n. 5-6, p. 10-21, May 2012.
- ANTAL, A. et al. Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *Eur. J. Neurosci.*, Oxford, v. 19, n. 10, p. 2888-2892, May. 2004.
- ANTSHEL, K. M. et al. Advances in understanding and treating ADHD. *BMC Med.*, Londres, v. 9, p. 72, 2011.
- ARNSTEN, A. F.; LI, B. M. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol. Psychiatry*, New York, v. 57, n. 11, p. 1377-1384, Jun. 2005.
- ARRUDA, M. A. et al. ADHD and mental health status in brazilian school-age children. *J. Atten. Disord.*, Toronto, v. 19, n. 1, p. 11-17, 2015.
- BATSIKADZE, G. et al. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J. Physiol.*, London, v. 591, n. 7, p. 1987-2000, Apr. 2013.
- BERMAN, S. M. et al. Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. *Mol. Psychiatry*, Houndmills, v. 14, n. 2, p. 123-42, Feb. 2009.
- BIEDERMAN, J. et al. Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study. *J. Clin. Psychiatry*, Memphis, v. 73, n. 7, p. 941-950, July 2012.
- BINDMAN, L. J.; LIPPOLD, O. C.; REDFEARN, J. W. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J. Physiol.*, London, v. 172, n. 3, p. 369-382, Aug. 1964.
- BLISS, T. V.; COOKE, S. F. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. *Clinics*, São Paulo, v. 66, Supl. 1, p. 3-17, 2011.
- BOGGIO, P. S. et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, Amsterdam, v. 249, n. 1, p. 31-38, Nov. 2006.
- BOGGIO, P. S. et al. Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J. Affect. Disord.*, Amsterdam, v. 101, n. 1-3, p. 91-98, 2007.
- BROWN, L. et al. Executive dialogue series; performance improvement in the era of quality improvement. *Hosp. Health Netw.*, Chicago, v. 80, n. 11, p. 80-89, Nov. 2006.
- BRUNONI, A. R. et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, New York, v. 14, n. 8, p. 1133-1345, Sept. 2011.
- BRUNONI, A. R. et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul.*, Amsterdam, v. 5, n. 3, p. 175-195, July. 2012.
- CAJAVILCA, C.; VARON, J.; STERNBACH, G. L. Resuscitation great. Luigi Galvani and the foundations of electrophysiology. *Resuscitation*, London, v. 80, n. 2, p. 159-162, Feb. 2009.
- CARNEY, M. W. Negative polarisation of the brain in the treatment of manic states. *Ir. J. Med. Sci.*, Dublin, v. 8, n. 3, p. 133-135, Mar. 1969.
- CASTELLANOS, F. X.; PROAL, E. Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model. *Trends Cogn. Sci.*, Kidlington, v. 16, n. 1, p. 17-26, Jan. 2012.
- COLLINGRIDGE, G. L. et al. Long-term depression in the CNS. *Nat. Rev. Neurosci.*, London, v. 11, n. 7, p. 459-473, July. 2010.
- COSMO, C.; BAPTISTA, A. F.; DE SENA, E. P. Contribution of transcranial direct current stimulation on inhibitory control to assess the neurobiological aspects of attention deficit hyperactivity disorder: randomized controlled trial. *JMIR Res. Protoc.*, v. 4, n. 2, p. e56, May. 2015.
- COSMO, C. et al. A randomized, double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *PLoS One*, San Francisco, v. 10, n. 8, p. e0135371, Aug. 2015a.
- COSMO, C. et al. Spreading effect of tDCS in Individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder as shown by functional cortical networks: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Front. Psychiatry*, Lausanne, v. 6, p. 111, 2015b.

- COSTAIN, R.; REDFEARN, J. W.; LIPPOLD, O. C. A. Controlled Trial of the Therapeutic Effect of Polarization of the Brain in Depressive Illness. *Br. J. Psychiatry*, London, v. 110, p. 786-799, Nov. 1964.
- CUBILLO, A. et al. Fronto-striatal underactivation during interference inhibition and attention allocation in grown up children with attention deficit/hyperactivity disorder and persistent symptoms. *Psychiatry Res.*, Amsterdam, v. 193, n. 1, p. 17-27, July 2011.
- DASILVA, A. F. et al. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *J. Vis. Exp., Estados Unidos*, v. 23, n. 51, p. 1-12, May 2011.
- DEMIRTAS-TATLIDEDE, A.; VAHABZADEH-HAGH, A. M.; PASCUAL-LEONE, A. Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology*, Oxford, v. 64, p. 566-578, Jan. 2013.
- DICKSTEIN, S. G. et al. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J. Child Psychol. Psychiatry*, Elmsford, v. 47, n. 10, p. 1051-1062, Oct. 2006.
- DITYE, T. et al. Modulating behavioral inhibition by tDCS combined with cognitive training. *Exp. Brain Res.*, Berlin, v. 219, n. 3, p. 363-368, June 2012.
- DOYLE, A. E. Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Clin. Psychiatry*, Memphis, v. 67, suppl. 8, p. 21-26, 2006.
- DURSTON, S.; VAN BELLE, J.; DE ZEEUW, P. Differentiating frontostriatal and fronto-cerebellar circuits in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry*, New York, v. 69, n. 12, p. 1178-1184, June 2011.
- DYMOND, A. M.; COGER, R. W.; SERAFETINIDES, E. A. Intracerebral current levels in man during electrosleep therapy. *Biol. Psychiatry*, New York, v. 10, n. 1, p. 101-104, Feb. 1975.
- FECTEAU, S. et al. Activation of prefrontal cortex by transcranial direct current stimulation reduces appetite for risk during ambiguous decision making. *J. Neurosci.*, Baltimore, v. 27, n. 23, p. 6212-6128, June 2007a.
- FECTEAU, S. et al. Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: a direct current stimulation study. *J. Neurosci.*, Baltimore, v. 27, p. 46, p. 12500-12505, 2007b.
- FELDMAN, H. M.; REIFF, M. I. Clinical practice: attention deficit-hyperactivity disorder in children and adolescents. *N. Engl. J. Med.*, London, v. 370, n. 9, p. 838-846, Feb. 2014.
- A 14-MONTH randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch. Gen. Psychiatry*, Chicago, v. 56, n. 12, p. 1073-1086, 1999.
- FREGNI, F. et al. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress. Anxiety*, New York, v. 23, n. 8, p. 482-484, 2006.
- GANDIGA, P. C.; HUMMEL, F. C.; COHEN, L. G. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin. Neurophysiol.*, Limerick, v. 117, n. 4, p. 845-850, Apr. 2006.
- GILMORE, A.; MILNE, R. Methylphenidate in children with hyperactivity: review and cost-utility analysis. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, Chichester, v. 10, n. 2, p. 85-94, Mar./Apr. 2001.
- HAAVIK, J. et al. Clinical assessment and diagnosis of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev. Neurother.*, London, v. 10, n. 10, p. 1569-1580, Oct. 2010.
- HSU, T. Y. et al. Modulating inhibitory control with direct current stimulation of the superior medial frontal cortex. *Neuroimage*, Orlando, v. 56, n. 4, p. 2249-2257, June 2011.
- JACOBSON, L. et al. Modulating oscillatory brain activity correlates of behavioral inhibition using transcranial direct current stimulation. *Clin. Neurophysiol.*, Limerick, v. 123, n. 5, p. 979-984, May 2012.
- KANG, E. K. et al. Non-invasive cortical stimulation improves post-stroke attention decline. *Restor. Neurol. Neurosci.*, Amsterdam, v. 27, n. 6, p. 645-650, 2009.
- KESSLER, R. C. et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am. J. Psychiatry*, Arlington, v. 163, n. 4, p. 716-23, Apr. 2006.
- KESSLER, S. K. et al. Differences in the experience of active and sham transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul.*, Amsterdam, v. 5, n. 2, p. 155-162, Apr. 2012.
- LANG, N. et al. Bidirectional modulation of primary visual cortex excitability: a combined tDCS and rTMS study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, v. 48, n. 12, p. 5782-5787, Dec. 2007.

- LANG, N. et al. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp. Brain Res.*, Berlin, v. 156, n. 4, p. 439-443, June. 2004.
- LANGE, K. W. et al. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten. Defic. Hyperact. Disord.*, v. 2, n. 4, p. 241-255, Dec. 2010.
- LIEBETANZ, D. et al. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, London, v. 125, n. 10, p. 2238-2247, Oct. 2002.
- LOO, C. K. et al. A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, Cambridge, v. 13, n. 1, p. 61-69, 2010.
- LOO, C. K. et al. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br. J. Psychiatry*, London, v. 200, n. 1, p. 52-59, 2012.
- LUNDERVOLD, A. J. et al. Attention network test in adults with ADHD--the impact of affective fluctuations. *Behav Brain Funct*, [s.l.] , v. 7, n. 27, p. 1-8, 2011.
- MATTAI, A. et al. Tolerability of transcranial direct current stimulation in childhood-onset schizophrenia. *Brain Stimul.*, v. 4, n. 4, p. 275-280, Oct. 2011.
- MATTSON, M. P. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann, N. Y. Acad. Sci.*, New York, v. 1144, p. 97-112, Nov. 2008.
- MATZA, L. S.; PARAMORE, C.; PRASAD, M. A review of the economic burden of ADHD. *Cost. Eff. Resour. Alloc.*, New York, v. 3, n. 5, p. 1-9, June 2005.
- NITSCHKE, M. A. et al. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin. Neurophysiol.*, Limerick, v. 114, n. 4, p. 600-4, Apr. 2003a.
- NITSCHKE, M. A. et al. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin. Neurophysiol.*, Limerick, v. 114, n. 11, p. 2220-2222, Nov. 2003b.
- NITSCHKE, M. A. et al. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J. Neurophysiol.*, Bethesda, v. 97, n. 4, p. 3109-3117, Apr. 2007.
- NITSCHKE, M. A. et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art. *Brain Stimul.*, Amsterdã, v. 1, n. 3, p. 206-223, July 2008.
- NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J. Physiol.*, Paris, v. 527, p. 633-639, Sept. 2000.
- OHN, S. H. et al. Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *Neuroreport*, Oxford, v. 19, n. 1, p. 43-47, Jan. 2008.
- OKIE, S. ADHD in adults. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 354, n. 25, p. 2637-2641, June 2006.
- OKUN, M. S. Deep-brain stimulation--entering the era of human neural-network modulation. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 371, n. 15, p. 1369-1373, Oct. 2014.
- OLIVEIRA, J. F. et al. Acute working memory improvement after tDCS in antidepressant-free patients with major depressive disorder. *Neurosci. Lett.*, Amsterdam, v. 537, p. 60-64, Mar. 2013.
- OWENS, J.; HOZA, B. Diagnostic utility of DSM-IV-TR symptoms in the prediction of DSM-IV-TR ADHD subtypes and ODD. *J. Atten. Disord.*, Toronto, v. 7, n. 1, p. 11-27, Sept. 2003.
- PARENT, A. Giovanni Aldini: from animal electricity to human brain stimulation. *Can. J. Neurol. Sci.*, Winnipeg, v. 31, n. 4, p. 576-584, Nov. 2004.
- PELLICCIARI, M. C.; BRIGNANI, D.; MINIUSI, C. Excitability modulation of the motor system induced by transcranial direct current stimulation: a multimodal approach. *Neuroimage*, Orlando, v. 83, p. 569-580, Dec. 2013.
- PENA-GOMEZ, C. et al. Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI. *Brain Stimul.*, Amsterdã, v. 5, n. 3, p. 252-263, July 2012.
- PRIORI, A. et al. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*, Oxford, v. 9, n. 10, p. 2257-2260, July 1998.
- PUIG, M. V.; GULLEDGE, A. T. Serotonin and prefrontal cortex function: neurons, networks, and circuits. *Mol. Neurobiol.*, New York, v. 44, n. 3, p. 449-464, Dec. 2011.

- PURPURA, D. P.; MCMURTRY, J. G. Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex. *J. Neurophysiol.*, Bethesda, v. 28, p. 166-185, Jan. 1965.
- RAGERT, P. et al. Improvement of spatial tactile acuity by transcranial direct current stimulation. *Clin. Neurophysiol.*, Lomerick, v. 119, n. 4, p. 805-811, Apr. 2008.
- RANBY, K. W. et al. Understanding the phenotypic structure of adult retrospective ADHD symptoms during childhood in the United States. *J. Clin. Child. Adolesc. Psychol.*, v. 41, n. 3, p. 261-274, 2012.
- ROMERO LAURO, L. J. et al. TDCS increases cortical excitability: direct evidence from TMS-EEG. *Cortex*, Varese, v. 58, p. 99-111, Sept. 2014.
- SCHLAUG, G.; RENGA, V.; NAIR, D. Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Arch. Neurol.*, Chicago, v. 65, n. 12, p. 1571-1576, Dec. 2008.
- SPENCER, T. et al. Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controversial diagnosis. *J. Clin. Psychiatry*, Memphis, v. 59, Supl. 7, p. 59-68, 1998.
- SPENCER-SMITH, M.; ANDERSON, V. Healthy and abnormal development of the prefrontal cortex. *Dev. Neurorehabil.*, London, v. 12, n. 5, p. 279-297, 2009.
- STAGG, C. J.; NITSCHKE, M. A. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*, Baltimore, v. 17, n. 1, p. 37-53, Feb. 2011.
- STEINAU, S. Diagnostic criteria in attention deficit hyperactivity disorder - changes in DSM 5. *Front. Psychiatry*, Suíça, v. 4, p. 49, 2013.
- TORRANCE, G. W. Measurement of health state utilities for economic appraisal. *J. Health Econ.*, Amsterdam, v. 5, n. 1, p. 1-30, Mar. 1986.
- TSOUICALAS, G. et al. The "torpedo" effect in medicine. *Int. Marit. Health*, Gdynia, v. 65, n. 2, p. 65-67, 2014.
- VOLKOW, N. D.; SWANSON, J. M. Clinical practice: adult attention deficit-hyperactivity disorder. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 369, n. 20, p. 1935-1944, Nov. 2013.
- WELLS, D. A. **The science of common things**: a familiar explanation of the first. 1859.323 p. Disponível em: <<https://books.google.co.uk/books?id=ajQAAAAAYAAJ&dq=Galvani+frog+leg&pg=PA290&hl=en#v=onepage&q=Galvani%20frog%20leg&f=false>>. Acesso em: 10 ago. 2015
- WENDER, P. H. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *Psychiatr. Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 21, n. 4, p. 761-774, Dec. 1998.
- WIRTH, M. et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on behaviour and electrophysiology of language production. *Neuropsychologia*, Oxford, v. 49, n. 14, p. 3989-3998, Dec. 2011.
- ZAGO, S. et al. Bartholow, Sciamanna, Alberti: pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex. *Neuroscientist*, Baltimore, v. 14, n. 5, p. 521-528, Oct. 2008.
- ZHENG, X.; ALSOP, D. C.; SCHLAUG, G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage*, Orlando, v. 58, n. 1, p. 26-33, Sept. 2011.

AZULEJOS DA REITORIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



Dafne foge do assédio de Apolo, flechado por Cupido, deus do Amor.

VIOLÊNCIA CONTRA A CRIANÇA

Christianne Sheilla Leal Almeida Barreto

Daysi Maria de Alcântara Jones

Roberto Paulo Correia de Araújo

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A paz é um fenômeno complexo, que envolve a construção de uma estrutura e de relações sociais nas quais exista justiça, igualdade, respeito, liberdade e ausência de todo tipo de violência. E, na busca incessante pela união entre os povos, grupos de diversas origens e etnias têm somado esforços contra todas as manifestações de violência que ameaçam ou põem em risco o desejo coletivo de paz para a humanidade. Para o Ministério da Saúde, não se trata de uma tarefa simples, pela multicausalidade da violência, correlacionada com determinantes sociais e econômicos, tais como desemprego, baixa escolaridade, concentração de renda, exclusão social, além de aspectos comportamentais e culturais.

O que se observa é que as sociedades modernas têm tratado a violência no âmbito da justiça e da segurança pública. No entanto, as consequências produzidas pela violência têm uma dimensão mais ampla, pois, além de afetarem os indivíduos em diferentes períodos da vida ou até por toda a vida, ela também acarreta encargos para outros setores públicos como o da saúde, pelo custeio de despesas mais onerosas nos serviços de emergência, de assistência e de reabilitação, cujos gastos são maiores quando comparados aos procedimentos realizados por razões diversas das consequências da violência.

No que diz respeito à violência perpetrada contra a criança, a especial preocupação mundial com esse público é justificada não somente por sua incontestável fragilidade como também pelo potencial humano que ele representa. Por conseguinte, considera-se a sua compreensão imprescindível para o melhor entendimento das estratégias de prevenção para esse grupo. Assim, a violência contra a criança é entendida como todo tipo de ação ou omissão que possa prejudicar o seu bem-estar, a sua integridade física ou psicológica, a sua liberdade ou o seu direito ao crescimento e ao desenvolvimento.

Estudos demonstram que são várias as formas de maus-tratos contra crianças, em geral ainda muito pequenas, que variam do trabalho infantil nas lavouras, nas pedreiras e nas carvoarias aos castigos físicos, privações alimentares e de saúde, ameaças e humilhações verbais, sem se esquecer do abuso sexual, que ocorre tanto no interior dos lares quanto nas ruas, nas calçadas das orlas das cidades turísticas, onde a criança é apenas uma peça frágil e submissa aos interesses dos autores desses crimes.

Especificamente no Brasil, a preocupação com a violência contra a criança tem mobilizado diversas áreas de enfrentamento, com o intuito de fortalecer parcerias que possam implementar as estratégias de prevenção, acolhimento e intervenção necessárias para conter o problema, bem como ratificar os direitos garantidos pela legislação vigente. Nesse intuito, o Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA) tornou obrigatória a notificação de situações confirmadas ou suspeitas de violência contra a criança ou o adolescente, pelos setores de Saúde e Educação.

Entretanto, as estatísticas sobre a violência contra a criança expõem apenas uma parte da realidade, embora os números apresentados sejam cada vez mais alarmantes, fazendo do problema uma preocupação que requer ação imediata. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), anualmente, 10 milhões de crianças necessitam de hospitalização devido a lesões não fatais, decorrentes da violência. Já as estimativas do Brasil indicam que, diariamente, 18 mil crianças e adolescentes são vítimas de agressão física e 35% das crianças vitimadas pela violência sofrem episódios recorrentes.

No entanto, o perfil de morbimortalidade da vitimização infantil permanece fragmentado, admitindo-se que apenas 10% a 20% dos casos que realmente acontecem chegam ao conhecimento das autoridades competentes, situação que favorece a ocultação desses eventos no interior de famílias, escolas, comunidades e serviços de saúde.

Como consequência, esse déficit observado na qualidade das informações prejudica a implantação de novas estratégias em favor do enfrentamento dessa modalidade de violência e da busca de soluções, além de dificultar a implementação de ações governamentais, notadamente dos setores de saúde e segurança pública, com vistas ao fortalecimento da rede de proteção e cuidado à criança. Assim, essas são as principais razões que motivaram a autora a realizar o estudo ora apresentado.

DESVENDANDO A VIOLÊNCIA CONTRA A CRIANÇA

A Organização Mundial da Saúde (OMS), citada por Dahlberg e Krug (2007), definiu a violência como uso de força física ou de poder, em ameaça ou na prática, contra si próprio, contra outra pessoa ou contra um grupo ou comunidade, que resultou ou possa resultar em sofrimento, morte, dano psicológico, desenvolvimento prejudicado ou privação. Assim, a definição da OMS associa intencionalidade com a realização do ato, independentemente do resultado produzido, excluindo as ocorrências não intencionais.

Especificamente sobre a violência contra crianças, a *World Health Organization* (2002, 2006) explicita que o abuso de crianças – ou os maus-tratos – é constituído por todas as formas de abusos físicos, emocionais, sexuais e negligências, incluindo o tratamento comercial e a exploração que possam resultar em dano real ou potencial à saúde da criança, à sua sobrevivência, ao seu desenvolvimento ou à sua dignidade, no contexto de uma relação de responsabilidade, confiança ou poder.

Para Franzin et al. (2013), na prática, os termos violência, abuso e maus-tratos são utilizados como sinônimos, embora não possuam o mesmo significado, pois apresentam cargas ideológicas e históricas específicas. Entretanto, independentemente dos termos usados para nomeá-la, a violência contra a criança está representada em toda ação ou omissão capaz de provocar lesões, danos e transtornos ao seu desenvolvimento integral.

Nesse contexto, a expressão “maus-tratos” é bastante difundida para se referir à violência no âmbito da família. Por conseguinte, maus-tratos é um crime que consiste em prejudicar a saúde física ou mental de quem se tem sob autoridade, guarda ou vigilância (BRASIL, 2009, 2010).

Quanto à natureza, a violência pode ser dividida em física, sexual, psicológica, negligência ou abandono. Essa tipologia, embora imperfeita e não universalmente aceita, fornece uma estrutura útil para a compreensão dos tipos complexos de violência praticados em todo o mundo (BRASIL, 2008; CARDOSO et al., 2013).

A *violência física* é o uso da força física de forma intencional, não acidental, praticada por pais, responsáveis, familiares ou pessoas próximas da criança, com o objetivo de ferir, danificar ou destruir a criança, deixando ou não marcas evidentes (BRASIL, 2009; CARDOSO et al., 2013; WHO, 2002).

A *violência sexual* consiste em todo ato ou jogo sexual com intenção de estimular sexualmente a criança, visando a utilizá-la para obter satisfação sexual. A violência sexual pode ser perpetrada por um dos seus subtipos ou pela associação deles (BRASIL, 2009, 2010; WHO, 2002).

A violência psicológica pode ser manifestada por atos de rejeição, depreciação, cobranças exageradas, discriminação, desrespeito, punições humilhantes e utilização da criança para atender às necessidades psíquicas de um adulto. (BRASIL, 2010; WHO, 2002, 2006).

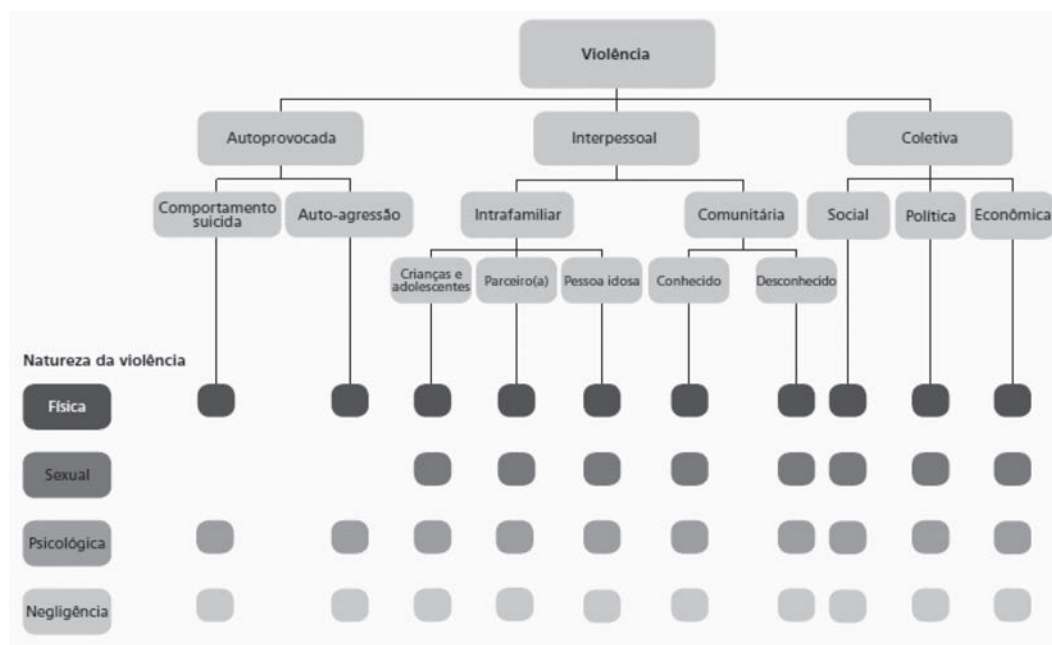
Já a *negligência* corresponde à omissão de cuidados básicos para o desenvolvimento físico, emocional e social, provocada por falta de atendimento aos cuidados necessários com a saúde, descuido com a higiene, ausência de proteção contra inclemências do meio, como o frio e o calor, não provimento de estímulos e de condições para frequentar a escola. O abandono é considerado uma forma extrema da negligência (BRASIL, 2009, 2010; WHO, 2002, 2006).

Para Thomazine, Oliveira e Vieira (2009), a violência doméstica ou intrafamiliar é definida como toda ação ou omissão contra a criança cometida por algum membro da família, incluindo pessoas que passam a assumir função parental, ainda que sem laços de consanguinidade, o que implica transgressão do poder ou dever de proteção do adulto, além de coisificação da infância, isto é, uma negação do direito que as crianças têm de ser tratadas como indivíduos em condição peculiar de desenvolvimento.

Iarskaia-Smirnova, Romanov e Antonova (2008) afirmam que, a princípio, o lugar mais seguro para as crianças deveria ser a sua própria casa e ao lado da família; entretanto, os fatos colocam essa hipótese em dúvida. Hoje se observa que, nos domicílios, a proteção que deveria ser proporcionada pela família tem sido negligenciada, já que, por um lado, a

criança não revela a violência ou a sua autoria e, por outro, existe a conveniência dos adultos em manter relacionamentos familiares conflituosos (MARTINS et al., 2013).

Figura 1 - Tipologia e natureza da violência



Fonte: WHO (2002); BRASIL (2008).

A CRIANÇA COMO VÍTIMA E OS MECANISMOS DE ENFRENTAMENTO DA VIOLÊNCIA

Um passo importante para que a criança passasse a receber a atenção da sociedade e dos poderes públicos foi o surgimento de associações e entidades internacionais de proteção à criança, além da elaboração de documentos que ratificaram seus direitos à vida digna e à proteção integral (FRANZIN et al., 2013).

Na atualidade, a percepção sobre o papel da criança na sociedade diverge entre nações, principalmente em razão de implicações culturais e, conseqüentemente, esse relativismo cultural tem relevância para as atitudes em relação à violência contra crianças. Alguns países ainda estão tentando entender qual o valor da criança como indivíduo em sociedade, enquanto outros adotam a disciplina por meio dos castigos físicos como comportamento natural e aceitável por parte daqueles que detêm o pátrio poder, ou estão, em algum momento, responsáveis pela criança. Porém, para Reading et al., (2009), uma abordagem relativista de proteção da criança, baseada nas diferenças culturais, corre o risco de não protegê-las, visto que o contexto em que o abuso ocorreu não deve ser considerado para caracterizá-lo ou não como uma manifestação de violência que necessita ser abolida.

No Brasil, o Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA), instituído pela Lei nº 8.069/1990, estabelece absoluta prioridade aos direitos da criança e do adolescente, tais como: primazia de proteção, precedência de atendimento, preferência nas políticas públicas e privilegiada destinação de recursos (MARTINS; MELLO-JORGE, 2009; READING et al., 2009; THOMAZINE; OLIVEIRA; VIEIRA, 2009).

Ainda no ano de 1990, o Brasil promulga a Convenção sobre os Direitos da Criança, de acordo com a qual os estados adotarão todas as medidas administrativas, sociais e educacionais apropriadas para proteger a criança contra todas as formas de violência física ou mental (READING et al., 2009).

Buscando difundir informações estratégicas que subsidiem o processo de tomada de decisão para o desenvolvimento de intervenções de enfrentamento da violência de modo mais integral e eficaz, além de tornar mais democrático o acesso aos dados e informações disponíveis para a sociedade, o Governo do Estado da Bahia, por intermédio do Decreto nº 11.897/09, instituiu o Observatório de Violências e Acidentes (BAHIA, 2009).

Com a finalidade de desenvolver mecanismos assegurados de proteção jurídico-social e de atendimento às crianças vitimadas pela violência e aos seus familiares, foram criados, em várias cidades do país, incluindo-se Salvador, os Centros de Defesa da Criança e do Adolescente – CEDECAs (SILVA; BARROSO JUNIOR, 2014).

Mais recentemente, a Lei nº 13.010/2014 – conhecida popularmente como “Lei da Palmada”, altera o Estatuto da Criança e do Adolescente, destacando que a criança e o adolescente têm o direito de ser educados e cuidados sem o uso de castigo físico ou de tratamento cruel ou degradante, como formas de correção, disciplina, educação ou qualquer outro pretexto (BRASIL, 2014).

INFORMAÇÕES EM SAÚDE

Para a *World Health Organization* (2006), os Sistema de Informação em Saúde são responsáveis pelo processamento dos dados, transformando-os em informação ou conhecimento em ambientes de saúde, com o objetivo de contribuir para o aumento da qualidade de saúde da população.

No Brasil, a área da saúde pública tem seguido a tendência mundial e vem incorporando, paulatinamente, as tecnologias da informação na modernização da gestão. Com esse propósito, o Ministério da Saúde (BRASIL, 2008), a partir de meados dos anos 70, começou a desenvolver sistemas nacionais de informações com vistas à identificação de casos de violência nos registros de óbitos, nas internações hospitalares, no atendimento ambulatorial e nas notificações compulsórias. Dessa forma, na atualidade, o sistema de saúde do Brasil realiza o monitoramento das violências para fins de vigilância epidemiológica, por meio da análise dos dados armazenados no Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) e no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), sendo esse último responsável por forne-

cer os dados que alimentam o banco do Sistema de Informações de Violências e Acidentes – VIVA (SOUZA et al., 2014).

Implantado no país desde 1975, o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) é um sistema de vigilância epidemiológica nacional, cujo objetivo é captar dados sobre os óbitos do país, a fim de fornecer informações sobre mortalidade para todas as instâncias do sistema de saúde.

O documento padrão do SIM é a D.O. (Declaração de Óbito), padronizada em todo o território nacional e utilizada pelos Cartórios para emissão da Certidão de Óbito. O preenchimento do documento, em princípio, deve estar sob a responsabilidade do médico, mas, frequentemente, os médicos se atêm apenas às variáveis que têm ligação direta com sua atividade profissional, como tipo de óbito, local da ocorrência e, mais especialmente, ao atestado médico. A parte da D.O. correspondente ao atestado médico (Bloco VI) segue o modelo internacional aprovado pela OMS, na qual são realizadas as anotações acerca das causas que contribuíram para o óbito, além de conter informações sobre as condições mórbidas presentes ou preexistentes no momento da morte, categorizadas de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), adotada pelo Brasil para codificar óbitos a partir de 1996. No caso de óbito por causa externa, o Bloco VI é complementado pelo Bloco VIII, campo 56, destinado ao registro das prováveis circunstâncias da morte não natural, sendo essas informações de caráter estritamente epidemiológico. De acordo com o Ministério da Saúde, essas circunstâncias são classificadas em acidente – causa da morte referente às categorias da CID-10 de V01 a X59 (opção 1); suicídio – categorias X60 a X84 (opção 2); homicídio – categorias X85 a Y09 (opção 3); outros (opção 4); e ignorado (opção 9) (OMS, 2000).

O Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), implantado em 1990, é gerido pelo Ministério da Saúde e concentra as informações das instituições hospitalares públicas e conveniadas com o SUS, sendo o maior sistema de informação nacional, responsável por 80% dos dados da assistência hospitalar do país.

O documento de entrada do SIH/SUS é a Autorização de Internação Hospitalar – AIH, cujas informações são enviadas para os gestores municipais, se em gestão plena, ou os gestores estaduais, naqueles municípios que ainda não conquistaram a gestão plena do setor de saúde (BRASIL, 2014a, 2015b). O Laudo para Solicitação de AIH é o documento para solicitar a autorização de internação hospitalar, cuja confecção é de responsabilidade dos gestores municipais, determinada pela Portaria GM/MS nº 1.011/2014 (BRASIL, 2014b), que também estabelece os dados mínimos que devem estar presentes no referido Laudo.

De acordo com Tomimatsu et al. (2009), apesar de não ser universal, pois abrange somente as internações pagas pelo SUS, o SIH-SUS apresenta vantagens, como coleta rotineira em um grande número de hospitais, dados disponibilizados ao público em pouco tempo, além de dispor de informações epidemiológicas importantes, que permitem análises da situação de morbidade hospitalar, auxiliando também a avaliação de serviços.

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) foi implantado no país de forma gradual, a partir de 1993. No entanto, em 1998, o Centro Nacional de Epidemiolo-

gia (CENEPI) assumiu a responsabilidade sobre o sistema constituindo uma comissão para desenvolver instrumentos, definir fluxos e estratégias para sua imediata implantação em todo o território nacional. A partir de 1998, o uso do SINAN foi regulamentado, tornando obrigatória a alimentação rotineira da base de dados nacional pelos municípios, estados e Distrito Federal, tendo o Ministério da Saúde como o gestor federal do Sistema. O SINAN é alimentado pelos dados registrados pelos profissionais de saúde na Ficha Individual de Notificação e Investigação, documento de entrada do sistema, cujo conteúdo é específico para cada agravo. Em atendimento ao Estatuto da Criança e do Adolescente, o Ministério da Saúde determina que, em casos de suspeita ou confirmação de violência contra crianças e adolescentes, a notificação deve ser obrigatória e dirigida aos Conselhos Tutelares e autoridades competentes (Delegacias de Proteção da Criança e do Adolescente e Ministério Público da localidade).

No que diz respeito à qualidade das informações, Parks et al. (2014) salientaram que dados precisos, oportunos e abrangentes de vigilância podem ser usados para monitorar ocorrências relacionadas com violência fatal e auxiliar a saúde e a segurança pública no desenvolvimento, implementação e avaliação de programas e políticas para redução e prevenção de óbitos e lesões decorrentes da violência em âmbito local, regional e nacional.

Martins e Mello-Jorge (2009), reforçados por Assis et al. (2012), destacam que a carência de informações e a relativa inconsistência de dados relativos à violência praticada contra a criança prejudicam a real dimensão do evento. Estudos nacionais e internacionais apontam para a importância da qualidade das informações prestadas pelos profissionais. Dessa forma, torna-se essencial o treinamento adequado e contínuo dos recursos humanos envolvidos com a notificação da violência contra menores.

Daniel, Macadar e Pereira (2013) ainda acrescentam que, mesmo existindo a normatização do Ministério da Saúde, o acompanhamento da qualidade dos dados presentes nos sistemas de informação geridos pelo DATASUS não segue um padrão regular de avaliação. As informações sobre a violência, independentemente do gênero e da faixa etária, encontram-se diluídas em bancos de dados concebidos com finalidades distintas. Porém esses sistemas, mesmo que parcialmente, demonstram a problemática da violência contra a criança no país (OKABE; FONSECA, 2009).

A literatura internacional aponta para a existência de uma lacuna entre as ocorrências de maus-tratos e os registros dos órgãos oficiais de informações. Relatórios de países que realizaram inquéritos domiciliares sugerem uma diferença de dez vezes para maior entre a realidade e os registros das informações, embora a diferença possa variar entre os países (WHO, 2013).

Para o setor de saúde, a notificação de violências contra crianças é considerada um indicador do melhor monitoramento da violência e uma das estratégias primordiais do Governo para a articulação de políticas de saúde. Entretanto, para que isso ocorra, os dados registrados necessitam apresentar qualidade satisfatória (ARPINI et al., 2008; LUNA; FERREIRA; VIEIRA, 2010; SALIBA et al., 2007; VELOSO et al., 2013).

Entretanto, para Dahlberg e Krug (2007), associar dados de várias fontes é um dos problemas mais complexos na pesquisa sobre violência, pois esses dados são originados de uma variedade de instituições que agem independentemente entre si. Assim, dados obtidos por intermédio de profissionais médicos, por exemplo, geralmente não podem ser unidos a dados que tiveram a polícia como fonte. Por outro lado, há total falta de uniformidade no modo como os dados são reunidos, o que torna mais difícil a comparação entre eles.

Desse modo, seria benéfico ter um sistema que pudesse concentrar os dados de todas as crianças vítimas de violências, para que elas pudessem ser protegidas e acompanhadas de perto pelas autoridades e órgãos de proteção (AL-HABSI et al., 2009).

De acordo com Daniel, Macadar e Pereira (2013), a interoperabilidade de dados consiste na habilidade de dois ou mais sistemas inter-relacionarem seus dados, de acordo com um padrão definido e em busca de resultados esperados. Portanto, a interoperabilidade de tecnologias, processos, informações e dados é condição vital para o provimento de serviços de qualidade, tornando-se prioridade para os governos em todo o mundo.

No ano de 2011, foi publicada a Portaria GM/MS nº 2.073, que regula os padrões de interoperabilidade e informação em saúde para os sistemas de informação no âmbito do SUS. Porém, apesar da instituição dessa Portaria, os sistemas de informações utilizados pelo Ministério da Saúde ainda permanecem na mesma lógica de funcionamento (BRASIL, 2011).

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA VIOLÊNCIA CONTRA A CRIANÇA

ESTATÍSTICAS DE MORBIDADE

A *World Health Organization* (2002, 2006) reconhece que a violência está crescendo de forma assustadora em todo o mundo, e que mulheres e crianças são as principais vítimas. A faixa etária de 0 a 4 anos é quase cinco vezes mais exposta à violência do que as crianças de 5 a 14 anos de idade e as meninas são duas vezes mais vitimadas pela violência sexual do que os meninos. Porém, com relação à violência física, os meninos estão em maior risco de serem abusados fisicamente, e as punições físicas contra eles são mais severas.

Assis et al. (2012) mostram que, em países com sistemas de notificação obrigatória implantados há mais de três décadas, como os Estados Unidos, a violência física é prevalente em crianças menores de cinco anos de idade (32%), mas também há grande incidência entre as idades de 5 a 9 anos (27%) e de 10 a 14 anos (27%).

Além disso, Martins (2010) mostrou estatísticas sobre a violência contra a criança nos países da América Central, demonstrando que, na Costa Rica, anualmente, 3,2% das meninas e 13% dos meninos sofreram abuso sexual, proporções que se opõem aos resultados da maioria das pesquisas realizadas no mundo, que apontam as meninas como as maiores vítimas desse tipo de violência. Já na Nicarágua, esse percentual é de 26% para as meninas e 20% para os meninos, corroborando a maioria dos estudos internacionais.

A Associação Brasileira de Crianças Abusadas e Negligenciadas pondera que 4,5 milhões de crianças, anualmente, são vítimas de algum tipo de violência no Brasil. No país,

estima-se que, para cada caso de violência notificado, ocorrem 10 a 20 que não são registrados, revelando o grande número de subnotificações. (TERRA; SANTOS, 2006).

Ramos e Silva (2011) citam dados do Centro de Combate à Violência Infantil, apontando que, no Brasil, 12% das crianças menores de 14 anos são vítimas de algum tipo de violência doméstica, totalizando uma média de 5.506 crianças vitimizadas por ano, 18 mil por dia, 750 por hora e 12 por minuto. A maioria desses casos atinge crianças na faixa de 0 a 6 anos de idade (60%), seguida da faixa de 7 a 12 anos (25%); a menor frequência se encontra entre os adolescentes de 13 a 18 anos de idade (15%).

Dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) revelaram que, em todo o país, entre os anos 2008 e 2014, 112.360 crianças de 0 a 9 anos foram vítimas de violência, sendo que 46% delas foram vítimas de negligência, 32,3% de violência física, 28,5% de violência sexual e 18,6% de violência psicológica, considerando-se que, em muitos casos, uma mesma criança sofre mais de um tipo de violência (BRASIL, 2015).

Quanto à morbidade por lesões decorrentes da violência, foram hospitalizadas 2.226 crianças menores de 10 anos de idade na rede hospitalar do Sistema Único de Saúde (SUS), correspondendo a 2,3% do total de hospitalizações por causas externas na rede própria ou conveniadas do SUS, com taxa de hospitalização de 6,1 por 100 mil crianças menores de 10 anos (MASCARENHAS, 2010).

Barreto, Araújo e Martins Júnior (2012) realizaram um estudo utilizando os dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), analisando as notificações de violência praticada contra crianças residentes nos municípios da Bahia, com idades entre 0 e 12 anos, no período de 2008 e 2012, revelando que nos 2.225 registros, a maioria correspondia a crianças menores de um ano de idade, do sexo feminino, residentes na zona urbana, sendo a violência física o tipo mais frequente.

Pesquisa realizada no município de Feira de Santana - Bahia, no período entre 2009 e 2011, utilizando os dados do Sistema VIVA, levantou 209 casos de crianças de 0 a 11 anos, vítimas de violência. Os resultados do estudo apontaram que não houve diferença significativa de vitimização entre os sexos feminino e masculino, a maioria das meninas sofreu violência psicológica (49,2%), enquanto os meninos foram mais vítimas de negligência (37,9%) (SOUZA et al., 2014).

Em estudo que coletou 5.962 registros de internações de crianças de 0 a 11 anos de idade, em decorrência da violência, no período de 2008 a 2014, os resultados mostraram que a maioria das crianças pertencia ao sexo masculino (63,6%) e suas idades variavam entre 5 e 9 anos (37,3%) (BARRETO, 2015).

ESTATÍSTICAS DE MORTALIDADE

As mortes representam apenas uma pequena fração do problema dos maus-tratos, visto que, anualmente, milhões de crianças são vítimas de abuso não fatal (WHO, 2006, p. 11).

Klevens e Leeb (2010) apontam o homicídio como a quinta maior causa de morte de crianças menores de cinco anos de idade, afirmando que quase 50% desses homicídios são atribuídos a maus-tratos.

Em relação ao sexo das crianças, pesquisas internacionais apontam que a proporção de homicídios por violência entre os meninos é de 53%, enquanto entre as meninas é de 47%, demonstrando uma discreta diferença nas frequências (DOUGLAS, 2013). Em algumas regiões, a desigualdade de gênero e a discriminação colocam as meninas em risco aumentado para os óbitos decorrentes de maus-tratos. As práticas aqui incluem o infanticídio feminino, os chamados “crimes de honra”, e a negligência decorrente do sexo da criança (WHO, 2006).

Estudos desenvolvidos nos estados americanos revelaram que, no ano de 2006, mais de 900 mil crianças foram vítimas de maus-tratos, das quais 1.400 foram a óbito. Ainda nos Estados Unidos, no ano de 2007, 794 mil crianças foram violentadas, sendo que 10,8% delas foram vítimas de violência física. Do total de crianças violentadas no ano de 2007, 1.760 foram a óbito (FRANZIN et al., 2013).

Para Proescholdbell e Harmon (2010), as lesões e violências, associadas a outros eventos de consequência fatal, são problemas de saúde pública na Carolina do Norte, onde, segundo os autores, os homicídios foram a 2ª causa de morte devido a lesão intencional, no ano de 2009, em todas as faixas etárias.

Estudos publicados pelo Ministério da Saúde revelaram que, entre as crianças brasileiras menores de um ano de idade, a violência fatal não apresenta diferenciação quanto ao gênero, embora, nos primeiros anos de vida, os meninos sejam mais vitimados pela violência fatal do que as meninas (BRASIL, 2008).

Dados do DATASUS apontam que, no Estado da Bahia, nos anos de 2011 e 2012, ocorreram 25 e 18 óbitos de crianças menores de 10 anos de idade, respectivamente, decorrentes de agressões (BRASIL, 2015a).

Em pesquisa realizada por Barreto (2015) foram levantados 208 registros de óbitos por violência de crianças baianas na faixa etária de 0 e 11 anos, no período de 2008 a 2014, das quais 124 (59,7%) pertenciam ao sexo masculino e a maioria (68/32,7%) estava na faixa etária de 5 a 9 anos. O estudo também indicou o predomínio de crianças vítimas de disparo de arma de fogo (97/46, 6%).

CONSEQUÊNCIAS ORGÂNICAS DA VIOLÊNCIA PARA O CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO DAS VÍTIMAS

A violência, desafio mundial e plurissetorial, está presente em todas as sociedades, independentemente de raízes culturais, religião ou desenvolvimento econômico, causando não somente impacto social como também para a saúde da população. Além dos prejuízos individuais, com potenciais anos de vida perdidos, a violência ainda resulta em altos custos econômicos e sociais para o Estado e para as famílias.

De acordo com a argumentação de Delanez (2012), quando esse problema afeta a população infantil, ele se torna ainda mais preocupante, pois a violência contra a criança inclui tanto danos imediatos quanto em médio e longo prazo. De forma geral, toda criança que sofre violência nos primeiros anos de vida pode ter seu desenvolvimento cerebral comprometido. Após um longo período de vitimização ou presenciando atos de violência, a criança terá o seu sistema imunológico e nervoso afetados, resultando em inaptidões sociais e cognitivas.

Segundo dados da *World Health Organization* (2002), de uma forma geral, a violência física, apesar da subnotificação, é o tipo mais identificado pelos profissionais nos serviços de saúde. A literatura cita que as principais consequências da violência física são os traumas ou contusões, as fraturas e as queimaduras.

Além disso, uma das sequelas, em crianças menores de um ano de idade, é a *síndrome do bebê sacudido*, geralmente causado por violenta movimentação da criança, segurada pelos braços ou tronco. (BRASIL 2010; DELANEZ, 2012).

A criança vítima da *Síndrome da criança maltratada – The Battered-child Syndrome* – comumente apresenta fraturas múltiplas, traumatismo craniano e visceral graves e a maioria dos casos traz prognósticos preocupantes (WHO, 2002).

Trauma na cabeça é a causa mais comum de óbito de crianças vítimas de violência, principalmente na faixa mais vulnerável de 0 a 2 anos de idade. Independentemente da idade da criança, os traumatismos não fatais são mais frequentes na cabeça e no abdome, e as fraturas podem ser únicas ou múltiplas e em diferentes estágios de cicatrização (BRASIL, 2006; WHO, 2002).

Para Oliveira et al. (2014), as vítimas de violência física são 2,5 vezes mais propensas a terem lesões maxilofaciais. Esse fato pode estar relacionado com o fato de a face ser uma região de fácil visualização anatômica.

Day et al. (2013), reforçados por Santos et al. (2010), alertaram para o fato de que lesões na pele podem fornecer sinais claros de abuso físico, e a contusão é a lesão mais comum nesse tipo de violência, cujos sinais podem incluir vermelhidão, equimoses ou hematomas, muitas vezes, imprimindo, na criança, a marca do objeto utilizado para produzir a agressão, como varas, fios, cintos, mãos fivelas, sapatos. Em crianças pequenas, com idades entre 1 e 6 anos, o abuso físico é caracterizado por hematomas e equimoses na região periorbitária, no tronco, nas nádegas e coxas, além de queimaduras de 2º e 3º grau, principalmente no períneo, nas nádegas, em mãos e pés (BRASIL, 2006).

Em estudo realizado por Thoresen et al. (2015) com adultos noruegueses, os autores observaram que tanto mulheres quanto homens que foram vítimas de violência física ou sexual na infância apresentaram, na vida adulta, quadros de depressão e (ou) ansiedade.

Muitas crianças são envolvidas em crimes sexuais que, aparentemente, não resultam em danos físicos ou evidências materiais, pois, a maioria das práticas envolve atos libidinosos que não deixam provas objetivas que possam ser constatadas pelo perito médico legista durante a realização do exame de corpo de delito (CAMPOS et al., 2005).

Mouden et al. (1998) advertem que, na maioria das vezes, as crianças que sofreram violência sexual apresentam exames genitais normais. Dessa forma, a história da criança é o componente mais importante na avaliação do abuso sexual. Essas crianças necessitam de uma investigação mais aprofundada, pois, muitas vezes, o abuso é descoberto em decorrência da associação com o surgimento de problemas físicos de saúde, como infecções, principalmente no trato urinário, lesões genitais, dores abdominais, constipação ou problemas comportamentais (WHO, 2002, 2006).

Segundo Delanez (2012), o elenco das consequências psicológicas e psiquiátricas da violência sexual inclui distúrbios ou impossibilidade de assumir uma vida sexual adulta saudável, desvio do comportamento sexual como promiscuidade, perversões, fetichismo, pedofilia, iniciação precoce à atividade sexual, abuso de substâncias psicoativas, álcool e outras drogas, depressão, distúrbios de ansiedade, síndrome do pânico, alternância de humor, permanente sentimento de culpa, baixa autoestima, tendências suicidas.

Thoresen et al. (2015) destacam que a violência psicológica na infância pode desencadear sintomas agudos de sofrimento e, progressivamente, vir a bloquear ou a impedir o curso normal do desenvolvimento, num processo crônico que deixará sequelas em vários níveis de gravidade. Surgem como sinais de angústia e ansiedade, que acabam por determinar problemas comportamentais, que fogem ao padrão habitual e motivam a procura dos serviços de saúde.

Segundo o Ministério da Saúde, fadiga, desatenção, hipoatividade, hiperatividade, problemas no desenvolvimento cognitivo, atitudes de adultos, atrasos na aprendizagem, além de problemas físicos de saúde, como doenças parasitárias recorrentes, doenças de pele, cárie dental, desnutrição ou obesidade, são algumas consequências dos maus-tratos por negligência ou abandono (BRASIL, 2002).

A POLÍTICA DE SEGURANÇA PÚBLICA NO ESTADO DA BAHIA

O Sistema de Gerenciamento Estatístico (SGE) da Secretaria de Segurança Pública do Estado da Bahia reúne as ocorrências policiais das delegacias de Polícia Civil do Estado. Dessa forma, as ocorrências registradas nas delegacias são cadastradas pelos policiais nesse sistema, que atualiza, diariamente, os números de registros policiais de Salvador e Região Metropolitana e, semanalmente, os números referentes às ocorrências do interior do Estado. A gestão estadual do SGE é de responsabilidade da Coordenação de Estatística Policial (CDAP), que realiza a crítica e a análise dos dados do SGE, cujas estatísticas são encaminhadas mensalmente para a Secretaria Nacional de Segurança Pública (SENASP), responsável pela gestão das informações policiais na esfera federal (BRASIL, 2006a).

O boletim de ocorrência reflete o momento inicial do fato, quando o delegado de polícia registra o caso, a princípio embasado nas informações de que dispõe. O curso das investigações pode levar à confirmação da hipótese inicial ou à reclassificação do fato criminal na instauração do inquérito. Portanto, a informação gerada a partir das ocorrências

é apenas a etapa inicial de um processo contínuo e longo, especialmente se for considerada também a fase judicial dos fatos criminais. Todavia são informações úteis, porque permitem o acompanhamento da tendência da criminalidade e, por serem produzidas de forma ágil, subsidiam o planejamento operacional das atividades policiais.

ESTATÍSTICAS POLICIAIS

De acordo com Carvalho et al. (2009), a categorização das ocorrências realizada pelos policiais civis, nas delegacias, segue as tipificações criminais utilizadas comumente no universo jurídico. Assim, é necessário adequar a categorização utilizada no meio jurídico às terminologias utilizadas no setor de saúde, conforme conceituações definidas pelo Ministério da Saúde.

Segundo estudo de Campos et al. (2005), as estimativas internacionais revelam que os registros das delegacias correspondem a cerca de 10 a 20% dos casos de violência sexual que realmente acontecem. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Organização Pan-americana da Saúde (OPAS) apontam que, quando a vítima é uma criança, esse percentual se reduz para 2% dos casos, já que o agressor, na maioria das vezes, é alguém muito próximo da vítima, impedindo, conseqüentemente, a denúncia.

Em pesquisa realizada em Campina Grande - Paraíba, Oliveira et al. (2014) analisaram 156 laudos periciais com descrição de lesão corporal, resultante do exame de corpo delito de crianças e adolescentes, vítimas de violência entre os anos 2008 a 2011, além dos relatórios policiais referentes às vítimas. Os resultados da análise mostraram que, entre as vítimas, houve maior frequência do sexo feminino (56%), embora, no grupo etário de 0 a 4 anos, a maioria fosse do sexo masculino (65%).

Outra pesquisa analisou 2.073 casos de violência contra crianças e adolescentes, registrados na Delegacia Especializada na Repressão aos Crimes Contra Crianças e Adolescentes (DERCA), no município de Salvador - Bahia, durante os anos de 1997 a 1999. O estudo revelou que 64,7% foram vítimas de violência física, 28,3% sofreram violência psicológica, 16,5% violência sexual e 2,8% negligência. A região de cabeça e pescoço foi a mais atingida (65,3%). Além disso, o abuso sexual foi mais frequente no sexo feminino (CARVALHO et al., 2009).

FORTALECIMENTO DA REDE DE APOIO, CUIDADO E PROTEÇÃO PARA O ENFRENTAMENTO DA VIOLÊNCIA CONTRA A CRIANÇA

A privilegiada posição ocupada por algumas categorias profissionais, notadamente da saúde e da educação, em razão da proximidade com o grupo infantil, faz delas elementos facilitadores na identificação das diversas modalidades de atos violentos praticados contra a criança (BRASIL, 2006).

No entanto, na opinião de Arpini et al. (2008), existe por parte dos profissionais de saúde o temor de entrarem em instituições “sacralizadas” socialmente: a família e a justiça.

Por outro lado, Assis et al. (2012) advertem que o encaminhamento da vítima pelo profissional de saúde para outro serviço da rede de atenção e proteção social favorece a integralidade e a humanização no atendimento. Porém, estudos apontam que a média de encaminhamentos para outros setores é muito baixa (BARRETO, 2015).

Luna, Ferreira e Vieira (2010) mencionam que a legislação sobre maus-tratos, no Brasil, adota o modelo americano no que diz respeito à obrigatoriedade da notificação pelos profissionais de saúde, ao encaminhamento da notificação a um organismo designado em lei, à punição para o profissional que não notifica. Contudo, não existem mecanismos legais de proteção aos profissionais encarregados de notificar, já que, apesar do problema inicialmente estar restrito aos espaços correspondentes aos serviços de saúde, a notificação o expõe para além desses limites, podendo também trazer consequências sérias para o profissional, a família da vítima e para o autor da violência.

Por outro lado, os profissionais tendem a compreender a violência doméstica como problemática que diz respeito à esfera da Segurança Pública e da Justiça (SILVA; BARROSO JUNIOR, 2014).

Para Toon et al. (2011), é importante que os profissionais que cuidam da criança, na unidade de saúde ou hospital, reconheçam quando se trata de um ato intencional, pois 50% das crianças abusadas sofrerão abuso recorrente e 30% desse grupo poderá ir a óbito. Roberts et al. (2014) sugerem que os profissionais devem aproveitar a presença da criança no serviço de saúde para rastrear e tentar identificar vítimas de violência, quando diante de histórias ou lesões suspeitas, como traumatismos cranianos, fraturas, e contusões.

Para Cocco, Silva e Jahn (2010), o número reduzido de crianças consideradas vítimas de violência, em muitos casos, atrela-se à abordagem dos profissionais, baseada na investigação de sinais e sintomas evidentes e visíveis das agressões. A postura profissional que busca somente sinais visíveis pode ser uma das razões atribuídas aos baixos índices de identificação e encaminhamento dos casos de violência.

Qualquer profissional que se defronte com um caso de violência doméstica contra criança ou adolescente deve estar ciente de que está diante de uma situação complexa, com risco de morte, que deixa quase sempre sequelas psíquicas e físicas graves, e que afeta todos os membros de um núcleo familiar de forma e intensidade diferentes, com potencial de afetar também geração futuras dessa mesma família (CARDOSO et al., 2013).

De acordo com o relato de Veloso et al. (2013), para que haja o efetivo controle da violência contra a criança, é necessário incentivar a formação de redes de cuidado e proteção das vítimas, garantindo atendimento integral, promoção da saúde e cultura da paz, por meio dos mecanismos de identificação dos agressores. Contudo há poucos dados disponíveis sobre a atuação dos sistemas de proteção nos países subdesenvolvidos (CHILD et al., 2014).

Benbenishty et al. (2014) apontam que muitos países estão buscando medidas nacionais na tentativa de coibir a violência e reduzir suas consequências para a vítima e para a sociedade, sensibilizados com a violência que atinge crianças em todos os continentes.

Assim, muitos hospitais, em vários países do mundo, como Israel, Estados Unidos, Brasil, Hong Kong, Áustria e Turquia, contam com uma Equipe de Proteção à Criança (EPC). Porém, muitas vezes, a existência de lesões mais graves não permite um maior aprofundamento no caso por parte da EPC, e o relato dos pais pode ofuscar o quadro clínico e iludir os profissionais.

A instituição de leis que proibam a violência física, associada a programas educativos intensos, estimuladores do diálogo, parecem ser estratégias importantes para coibir a violência doméstica dentro da família (FRANZIN et al., 2013).

Já em Israel, o Ministério da Saúde determinou que equipes de proteção à criança estejam presentes em todos os hospitais, realizando investigações preliminares de suspeitas de violência infantil, abordando parâmetros físicos, comportamentais e psicossociais. E, na suspeita de maus-tratos, a equipe encaminha o caso para a polícia (BENBENISHTY et al., 2014).

Child et al. (2014) mostram que, em Uganda, a Constituição do país e o capítulo 59 da Lei da Criança estabeleceram as obrigações do governo para garantir a proteção das crianças mais vulneráveis. Naquele país, todas as delegacias de polícia são obrigadas a ter uma unidade de proteção à criança e à família, com agentes especializados para lidar com as queixas apresentadas pelas próprias vítimas.

No Brasil, a articulação entre as diferentes áreas do conhecimento visa ao cumprimento dos princípios assegurados pelo Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA), quanto às políticas e programas. Uma das principais ações do ECA foi a instituição do Conselho Tutelar, órgão responsável por iniciar a avaliação da situação de maus-tratos denunciada, desencadeando as medidas a serem tomadas pelas redes específicas de atenção: proteção da criança, afastamento da vítima do autor da agressão e tratamentos (MARTINS; MELLO-JORGE, 2009; SOUZA et al., 2014). Porém, para Ramos e Silva (2011), a integração entre os Conselhos e os serviços de saúde ainda é precária, pois os profissionais de saúde acreditam que essa Instituição não vem cumprindo o seu papel nessa rede de proteção à criança vítima de violência, quando situações lhe são encaminhadas. Por outro lado, a atuação dos Conselhos Tutelares revela-se insatisfatória, uma vez que esses órgãos contam com infraestrutura precária, falta de pessoal qualificado para o cumprimento da missão de conselheiro, grande demanda de trabalho e dificuldades nos serviços de apoio para a execução das medidas que devem ser aplicadas (ARPINI et al., 2008).

Ademais, Campos et al. (2005) advertem que a integração entre os setores de saúde e Segurança Pública é fundamental para que vítimas de violência sexual recebam atendimento na área de saúde o mais precocemente possível, focalizando na prevenção das possíveis sequelas que ameaçam a integridade física e emocional.

Entre os recursos disponíveis para o enfrentamento da violência e em prol da proteção dos direitos humanos está a utilização da informação, com o fortalecimento dos movimentos sociais em defesa da vida. Assim, a ação governamental desempenha importante papel

no sentido de sistematizar e garantir o acesso às informações sobre temas importantes e de interesse para a sociedade (BRASIL, 2008).

No sentido de melhorar a qualidade da informação, sempre que possível, os sistemas de vigilância devem ser complementados por inquéritos de base populacional, ação especialmente importante em situações em que não há forte sistema de proteção à criança, ou a maioria dos casos não é conhecida pelas autoridades (WHO, 2013).

Para Gomes et al. (2010), somente através da indignação de cada indivíduo em nossa sociedade e do enfrentamento de paradigmas como os de que os pais têm o direito de impor a força física para educar seus filhos – pois nem sempre eles tiveram a oportunidade de aprender a melhor forma de cuidar –, a sociedade estará pronta para o enfrentamento da violência física contra a criança. Esses pais precisam ser conscientizados e informados sobre o desenvolvimento da criança, suas necessidades e direitos.

Segundo Ferreira et al. (2015), na violência infantil, a prevenção visa a proteger a criança de outras exposições e da perpetuação para a violência juvenil. Dessa forma, um dos recursos utilizados para prevenir recidivas consiste na retirada da criança do convívio familiar, garantindo proteção em outra família, mesmo que temporariamente. Ainda para esses autores, na maioria das vezes, os casos de violência infantil são identificados por autoridades escolares e policiais que realizam a denúncia.

Thomazine, Oliveira e Vieira (2009) ponderam que é importante chamar o poder público à sua responsabilidade por meio dos registros dos maus-tratos, pois somente assim, com a comprovação epidemiológica da sua magnitude, os profissionais de saúde e a sociedade poderão exigir mais efetivamente o suporte adequado para uma melhor intervenção e prevenção dos casos de violência.

De acordo com Eisele e Campos (2005) e Martins (2010), a denúncia é o caminho mais recomendado e deve ser o de escolha, não apenas para não se incorrer em ilícito penal, por ter conhecimento de um crime e não comunicá-lo à autoridade competente, como também, e principalmente, para evitar o agravamento da situação. Assim, a sensibilização da população e o funcionamento do disque-denúncia em tempo integral, bem como um maior comprometimento das autoridades na reavaliação do funcionamento dos conselhos tutelares, para diminuir os subregistros e fortalecer a rede de proteção, são ações essenciais no controle e monitoramento dos maus-tratos infantis (COSTA et al., 2008).

Segundo Martins (2010), estudos alertam para o fato de que, além da falta de notificação por parte da sociedade e dos profissionais, os poucos serviços e iniciativas existentes no país para identificação e atendimento das vítimas não contam com uma rede de informação interligada que torne possível retratar o comportamento da violência na população.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em face das constatações realizadas nesta pesquisa, se o cenário exposto sobre a violência perpetrada contra crianças não for revertido com brevidade, as perspectivas futuras

são demasiadamente sombrias, em virtude da escalada de variadas formas de violência que vitimam essa parcela da sociedade.

Faz-se necessário, nesse âmbito, um esforço conjunto da sociedade, de governantes e de profissionais que assistem a crianças em situação de violência, para que os casos identificados nas unidades de saúde ou nos hospitais não deixem de ser notificados (SINAN) e conseqüentemente encaminhados para as instituições que formam a rede de acolhimento, proteção e cuidado à criança, especialmente o Conselho Tutelar, bem como as delegacias. De forma semelhante é necessário que os registros sejam feitos corretamente no momento do preenchimento das declarações de óbito (SIM), de acordo com as orientações padronizadas pelo setor de saúde.

Inconsistências nas informações dificultam o monitoramento e controle das estratégias e ações de combate à violência praticada contra a criança. Assim, no sentido de melhorar a qualidade da informação, sempre que possível, os sistemas de vigilância devem ser complementados por inquéritos de base populacional, ação especialmente importante em situações em que não há forte sistema de proteção à criança, ou a maioria dos casos não é conhecida pelas autoridades. Sobre esse aspecto, a literatura que se dedica ao tema mostra que os países que já implantaram esse tipo de estratégia apontam uma expressiva melhora na qualidade das informações disponibilizadas.

As denúncias de casos de violência perpetrada contra a criança também são de responsabilidade da comunidade, sendo o “Disque 100” um canal segura para a realização desse tipo de delação, visto que preserva o anonimato do denunciante.

Adicionalmente, devem ser rotineiramente atualizadas as ferramentas utilizadas pelo setor público para uma coleta de dados capaz de gerar inventários pormenorizados dos casos de violência praticada contra crianças. Uma das formas de atingir esse intento é promover a interoperabilidade entre os sistemas públicos de informação, de modo a assegurar o rastreamento da passagem da criança pelas diversas instituições que lhe prestam atendimento. Com a publicação da Portaria GM/MS nº 2.073/2011, instrumento legal que regulamentou o uso de padrões de interoperabilidade nos sistemas de informação em saúde no âmbito do SUS, o Ministério da Saúde deu o primeiro passo nesse sentido. Espera-se que os poderes públicos criem os mecanismos necessários para o cumprimento dessa Portaria com a brevidade que se impõe.

Por outro lado, é preciso criar mecanismos sociais e exigir a atuação dos já existentes para que a “notificação” dos casos de violência pelo setor saúde não seja traduzida como “denúncia”, no sentido repressivo e policialesco do termo. Na prática, a notificação deve significar uma garantia de que a criança e sua família poderão contar com o apoio de instituições preparadas e profissionais competentes. Do mesmo modo, os poderes públicos devem buscar mecanismos capazes de garantir a segurança dos profissionais para que esses não se sintam intimidados, acarretando um comportamento negligente frente ao seu dever de notificar os casos suspeitos ou comprovados de violência contra crianças, por temerem pela

sua integridade física, em casos de represálias capitaneadas pelos familiares das crianças ou pelos próprios agressores.

A sociedade tem a obrigação de proteger as crianças das situações de maus-tratos, e os gestores públicos precisam de respostas para questões fundamentais sobre o tamanho do problema, sua gravidade e evolução, suas causas e consequências, além dos custos para a sociedade e para o Estado. A princípio, essas questões parecem ser, relativamente, de fácil resolução, em pleno século XXI, embora as dificuldades surjam da falta de disponibilidade de dados confiáveis e válidos para cada região.

REFERÊNCIAS

- AL-HABSI, S. A. et al. A survey of attitudes, knowledge and practice of dentists in London towards child protection. Are children receiving dental treatment at the Eastman Dental Hospital likely to be on the child protection register? *Br. Dent. J.*, London, v. 206, n. 4 E7, p. 1-5, fev. 2009.
- ARPINI, D. M. et al. A revelação e a notificação das situações de violência contra a infância e a adolescência. *Psicol. Rev.*, Belo Horizonte, v. 14, n. 2, p. 95-112, dez. 2008.
- ASSIS, S. G. et al. Notificações de violência doméstica, sexual e outras violências contra crianças no Brasil. *Ciênc. Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 17, n. 9, p. 2305-2317, set. 2012.
- BAHIA. Decreto nº 11.897, de 17 de dezembro de 2009. Institui o Observatório de Violências e Acidentes do Estado da Bahia. *Diário Oficial [do] Estado da Bahia*, Poder Executivo, Salvador, BA, 18 dez. 2009. Disponível em: <http://www1.saude.ba.gov.br/observatorio/admin/db/userfiles/file/Legislacao/Dec11897_17_12_2009.pdf>. Acesso em: 26 fev. 2015.
- BARRETO, C. S. L. A. *A violência contra a criança no Estado da Bahia*. 2015. 249 f. Tese (Doutorado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador.
- BARRETO, C. S. L. A.; ARAÚJO, R. P. C.; MARTINS JÚNIOR, D. F. Violência contra crianças segundo registros do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, Bahia, Brasil, 2008-2012. *R. Ci. méd. biol.*, Salvador, v. 1, n. 2, p. 140-148, maio/ago. 2012.
- BENBENISHTY, R. et al. Predicting the decisions of hospital based child protection teams to report to child protective services, police and community welfare services. *Child Abuse Negl.*, Oxford, v. 38, n. 1, p. 11-24, jan. 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. *Notificação de maus-tratos contra crianças e adolescentes: um passo a mais na cidadania em saúde*. 2. ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. 48 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Violência faz mal à Saúde*. Brasília: MS/SAS, 2006. 298 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde).
- BRASIL. Ministério da Justiça. Secretaria Nacional de Segurança Pública. Departamento de Pesquisa, Análise da Informação e Formação de Pessoal em Segurança Pública. *Análise das ocorrências registradas pelas polícias civis* (Janeiro de 2004 a Dezembro de 2005). Brasília: Ministério da Justiça, 2006a. 82p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Departamento de Monitoramento e Avaliação da Gestão SUS. *Prevenção de Violências e Cultura da Paz*. Brasília: OPAS, 2008. 60 p. v. 3. (Painel de Indicadores dos SUS, 5).
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Por uma cultura da paz, a promoção da saúde e a prevenção da violência*. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 44 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Linha de cuidado para a atenção integral à saúde de crianças, adolescentes e suas famílias em situação de violências: orientação para gestores e profissionais de saúde*. Brasília: SAS, 2010. 104 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 2.073, de 31 de agosto de 2011. Regulamenta o uso de padrões de interoperabilidade e informação em saúde para sistemas de informação em saúde no âmbito do SUS. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Poder Executivo, Brasília, DF, 1 set. 2011. Seção 1, p. 63.
- BRASIL. Lei nº 13.010, de 26 de junho de 2014. Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente), para estabelecer o direito da criança e do adolescente de serem educados e cuidados sem o uso de castigos

- físicos ou de tratamento cruel ou degradante, e altera a Lei nº 9.394, de 20 de dezembro de 1996. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 jun. 2014. Seção 1, p. 2.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação. **SIH – Sistema de Informação Hospitalar do SUS: manual técnico Operacional do Sistema**. Brasília: SAS, 2014a. 87 p.
- BRASIL. Portaria nº 1.011, de 03 de outubro de 2014. Estabelece formas de suporte dos laudos de autorização utilizados no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) no Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e no Sistema de Informação Ambulatorial do SUS (SIA). **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 6 out. 2014b. Seção 1, p. 68.
- BRASIL. Ministério da Saúde. DataSUS. Informações de Saúde (Tabnet). **Violência doméstica, sexual e/ou outras violências - SINAN**. Brasília, 2015. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/violencia/bases/violebrnet.def>>. Acesso em: 7 abr. 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. **Óbitos por causas externas: Bahia**. Brasília, 2015a. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/ext10ba.def>>. Acesso em: 8 abr. 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Morbidade Hospitalar do SUS por local de internação – a partir de 2008 - Notas Técnicas**. Brasília, 2015b. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sih/erdescr.htm#origem>>. Acesso em: 31 mar. 2015.
- CAMPOS, M. A. M. R. et al. Violência sexual: integração saúde e segurança pública no atendimento imediato à vítima. **Saúde Soc.**, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 101-109, jan./abr. 2005. DOI: 10.1590/S0104-12902005000100011.
- CARDOSO, A. C. A. et al. Recomendações para o atendimento de crianças e adolescentes vítimas de violência física (maus-tratos). **Pediatr. mod.**, São Paulo, v. 34, n. 9, p. 354-362, set. 2013.
- CARVALHO, A. C. R. et al. Maus-tratos: estudo através da perspectiva da delegacia de proteção à criança e ao adolescente em Salvador, Bahia. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 539-546, mar./abr. 2009. DOI: 10.1590/S1413-81232009000200 022.
- CHILD, J. C. et al. Responding to abuse: Children's experiences of child protection in a central district, Uganda. **Child Abuse Negl.**, Oxford, v. 38, n. 2014, p. 1647-1658, Oct. 2014.
- COCCO, M.; SILVA, E. B.; JAHN, A. C. Abordagem dos profissionais de saúde em instituições hospitalares a crianças e adolescentes vítimas de violência. **Rev. Eletr. Enferm.**, Goiânia, v. 12, n. 3, p. 491-497, jul. 2010. DOI: 10.5216/ree.v12i3.7939.
- COSTA, M. C. O. et al. Violência e abuso contra crianças e adolescentes, segundo os conselhos tutelares, o Programa Sentinela de Feira de Santana (BA) e o Centre Jeunesse de Montreal. **Adolesc. Saúde**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 2, p. 15-22, jul. 2008.
- DAHLBERG, L. L.; KRUG, E. G. Violência: um problema global de saúde pública. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 11, Supl. 0, p. 1163-1178, 2007.
- DANIEL, V. M.; MACADAR, M. A.; PEREIRA, G. V. O sistema de informação sobre mortalidade e seu apoio à gestão e o planejamento do Sistema Único de Saúde (SUS). **Rev. Gest. Sist. Saúde - RGSS**, São Paulo, v. 2, n. 2, p. 148-173, jul./dez. 2013.
- DAY, V. P. et al. Violência doméstica e suas diferentes manifestações. **Rev. Psiquiatr. Rio Gd. Sul**, Porto Alegre, v. 25, supl. 1, p. 9-21, abr. 2003. DOI: 10.1590/S0101-81082003000400003.
- DELANEZ, G. O. **A violência intrafamiliar e suas consequências no desenvolvimento da criança**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel) - Faculdade de Direito da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012. Disponível em: <http://www3.pucrs.br/pucrs/files/uni/poa/direito/graduacao/tcc/tcc2/trabalhos2012_1/geovana_delanez.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2015.
- DOUGLAS, E. Case, Service and family characteristics of households that experience a child maltreatment fatality in the United States. **Child abuse review**, London, v. 22, n. 5, p. 311-326, sep. 2013. DOI: 10.1002/car.2236.
- EISELE, R. L.; CAMPOS, M. L. B. **Manual de Medicina Forense & Odontologia Legal**. Curitiba: Juruá, 2005. p. 239-251.
- FERREIRA, C. L. L. et al. Demandas para atenção à saúde de crianças em situação de violência : Estudo de Revisão. **Rev. Soc. Bras. Enferm. Ped.**, São Paulo, v. 15, n. 1, p. 53-59, jun. 2015.
- FRANZIN, L. C. S. et al. Violência e maus-tratos na infância e adolescência. **UNINGÁ Rev.**, Maringá, v. 16, n. 3, p. 5-14, out./dez. 2013.

- GOMES, A. V. O. et al. A criança vítima de violência doméstica: limites e desafios para a prática de enfermagem. *Rev. Pesqui. Cuid. Fundam.*, Rio de Janeiro, v. 2, n. 2, p. 902-912, abr./jun. 2010.
- IARSKAIA-SMIRNOVA, E. R.; ROMANOV, P. V.; ANTONOVA, E. P. Domestic violence against children; strategies of explanation and counteraction. Boston, MA. *Russian Educ. Soc.*, Oxford, v. 50, n. 11, p. 20-35, nov. 2008. DOI: 10.2753/RES1060-9393501102.
- KLEVENS, J.; LEEB, R. T. Child maltreatment fatalities in children under 5: Findings from the National Violence Death Reporting System. *Child Abuse Negl.*, Oxford, v. 34, n. 4, p. 262-266, apr. 2010.
- LUNA, G. L. M.; FERREIRA, L. C.; VIEIRA, L. J. E. S. Notificação de maus-tratos em crianças e adolescentes por profissionais da Equipe Saúde da Família. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 2, p. 481-491, mar. 2010.
- MARTINS, A. F. et al. Violência envolvendo crianças e adolescentes: perfil das vítimas, da agressão e dos agressores. *Rev. Enferm. UFPI*, Teresina, v. 2, n. 4, p. 50-57, out./dez. 2013.
- MARTINS, C. B.; MELLO-JORGE, M. H. P. A violência contra crianças e adolescentes: características epidemiológicas dos casos notificados aos Conselhos Tutelares e programas de atendimento em município do Sul do Brasil, 2002 e 2006. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 18, n. 4, p. 315-334, out./dez. 2009.
- MARTINS, C. B. G. Maus-tratos contra crianças e adolescentes. *Rev. Bras. Enferm.*, Brasília, v. 63, n. 4, p. 660-665, jul./ago. 2010.
- MASCARENHAS, M. D. M. et al. Violência contra a criança: revelando o perfil dos atendimentos em serviços de emergência, Brasil, 2006-2007. *Cad. saúde pública*, Rio de Janeiro, v. 26, n. 2, p. 347-357, fev. 2010. DOI: 10.1590/S0102-311X2010000200013.
- MOUDEN, L. D. et al. The Dentist's role in detecting and reporting abuse. *Quintessence Intern.*, Hanover Park, v. 29, n. 7, p. 452-468, jul. 1998.
- OKABE, I.; FONSECA, R. M. G. S. Violência contra a mulher: contribuições e limitações do sistema de informação. *Rev. Esc. Enferm. USP*, São Paulo, v. 43, n. 2, p. 453-458, jun. 2009.
- OLIVEIRA, T. et al. Characterization of morbidity from interpersonal violence in Brazilian children and adolescents. *Iranian J. Public Health*, Isfahan, v. 43, n. 9, p. 1184-1191, sep. 2014.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10*. 8. ed. São Paulo: EdUSP, 2000. 1.191p. v. 1.
- PARKS, S. E. et al. Surveillance for violent deaths- National Violent Death reporting System, 16 states, 2010. *MMWR CDC Surveill. Summ.*, Atlanta, v. 63, n. 1, p. 1-33, jan. 2014. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/violenceprevention/nvdrs/publications.html>>. Acesso em: 12 jan. 2015.
- PROESCHOLDBELL, S.; HARMON, K. J. Epidemiology of injury and violence in North Carolina. *N. C. Med. J.*, Morrisville, v. 71, n. 6, p. 537-541, Nov./Dec. 2010.
- RAMOS, M. L. C. O.; SILVA, A. L. Estudo sobre a violência doméstica contra a criança em Unidades Básicas de Saúde do Município de São Paulo - Brasil. *Saúde soc.*, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 136-146, jan./mar. 2011.
- READING, R. et al. Promotion of children's rights and prevention of child maltreatment. *Lancet*, London, v. 373, n. 9660, p. 332-343, jan. 2009. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61709-2.
- ROBERTS, Y. H. et al. Health, emergency department use, and early identification of young children exposed to trauma. *J. Emerg. Med.*, New York, v. 46, n. 5, p. 719-724, may 2014. DOI: 10.1016/j.jemermed.2013.11.086.
- SALIBA, O. et al. Responsabilidade do Profissional de saúde sobre a notificação de casos de violência doméstica. *Rev. saúde pública*, São Paulo, v. 41, n. 3, p. 472-477, jun. 2007. DOI: 10.1590/S0034-89102007000300021.
- SANTOS, J. F. et al. Primary identification of an abused child in dental office: a case report. *J. Forensic. Sci.*, Colorado Springs, v. 55, n. 1, p. 191-193, jan. 2010.
- SILVA, W. S.; BARROSO JÚNIOR, U. O. Abuso sexual contra a criança: desafios no campo da pesquisa, avanços do combate no Brasil e no mundo e o papel do pediatra. *Pediatr. Mod.*, São Paulo, v. 50, n. 8, p. 353-357, ago. 2014.
- SOUZA, C. S. et al. Sistema de vigilância de acidentes e notificações /VIVA e a notificação da violência infanto-juvenil, no Sistema Único de Saúde/SUS de Feira de Santana-Bahia, Brasil. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 773-784, mar. 2014. DOI: 10.1590/1413-81232014193.18432013.
- TERRA, F. S.; SANTOS, L. E. S. A violência doméstica e a criança. *REME Rev. Min. Enf.*, Belo Horizonte, v. 10, n. 3, p. 271-276, jul./set. 2006.

THOMAZINE, A. M.; OLIVEIRA, B. R. G.; VIERA, C. S. Atenção a crianças e adolescentes vítimas de violência intrafamiliar por enfermeiros em serviços de pronto-atendimento. *Rev. Eletr. Enf.*, Goiânia, v. 11, n. 4, p. 830-840, out. 2009.

THORESEN, S. et al. Violence Against children, later victimization, and mental health: a cross-sectional study of the general Norwegian population. *Eur. J. Psychotraumatol.* (Online), Järfalla, v. 2015, n. 6, p. 1-12, 2015.

TOMIMATSU, M. F. A. I. et al. Qualidade da informação sobre causas externas no Sistema de Informações Hospitalares. *Rev. saúde pública*, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 413-420, maio/jun. 2009. DOI: 10.1590/S0034-89102009005000019.

TOON, M. H. et al. Children with burn injuries-assessment of trauma, neglect, violence and abuse. *J. Inj. Violence Res.*, Iran, v. 3, n. 2, p. 98-110, jul. 2011.

VELOSO, M. M. X. et al. Notificação da violência como estratégia de vigilância em saúde: perfil de uma metrópole do Brasil. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 18, n. 5, p. 1263-1272, maio 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **World report on violence and health**. Geneva: WHO, 2002. 360 p. Disponível em: <http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/world_report/en/>. Acesso em: 20 mar. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Preventing child maltreatment: a guide to taking action on generating evidence**. Geneva: WHO, 2006. Disponível em: <http://www.who.int/violence_injury_prevention/publications/violence/child_maltreatment/en/>. Acesso em: 20 mar. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Regional Office for Europe. **European report on preventing child maltreatment**. Copenhagen: WHO, 2013. 114 p. Disponível em: <<http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/european-report-on-preventing-child-maltreatment-2013>>. Acesso em: 20 mar. 2015.

AZULEJOS DA REITORIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



Duas crianças pescam à sombra de um promontório.

AVALIAÇÃO DOS POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE TRONCO ENCEFÁLICO E DAS EMISSÕES OTOACÚSTICAS EVOCADAS TRANSIENTES NA SÍNDROME DE TURNER

Conceição Silva Oliveira
Crésio de Aragão Dantas Alves

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A síndrome de Turner (ST) é uma doença genética rara, com variabilidade genotípica e fenotípica (HALL; RICHTER; CHOO, 2009; ZENATY et al., 2011) e que afeta de 1:2000 a 1:5000 meninas nascidas vivas (CORDTS et al., 2011; GRAVHOLT, 2005; MANDELLI; ABRAMIDES, 2012; MARZELLI et al., 2011).

Essa síndrome é causada por uma deleção parcial ou total de um cromossomo X em todas ou em algumas células. Geneticamente, os cariótipos da ST são divididos em três categorias principais: (1) monossomia 45,X, com apenas um cromossoma X em todas as células; (2) 46 cromossomos em todas as células, mas com parte do cromossomo sexual deletada (por exemplo, 46,XXdel ou 46,XYdel); e (3) mosaïcismo de células com variados números de cromossomos sexuais. Nesta categoria, algumas células podem apresentar um conjunto normal de 46 cromossomos, enquanto outras apresentam características monossômicas (45,X) (BARRENÄS; NYLÉN; HANSON, 1999).

As manifestações clássicas da ST são baixa estatura, pescoço alado, implantação baixa do cabelo e das orelhas, *cubitus valgus*, malformações cardíacas e renais (CORDTS et al., 2011; GRAVHOLT, 2004; HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009a), além de malformações auriculares, otites médias de repetição e perda auditiva (GAWRON et al., 2008; STENBERG et al., 1998, 1999). A deficiência auditiva tem sido descrita como condutiva ou, como sensorineural, indicando o envolvimento da orelha média, da interna ou de ambas (GAWRON et al., 2008; STENBERG et al., 1998).

Os baixos níveis de estrógeno em mulheres com ST podem ser uma das causas para o declínio progressivo e rápido da audição (HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009b). A reposição de estrógeno, quando necessária, geralmente, se inicia a partir dos 13 anos de idade. O papel dos hormônios sexuais no processamento sensorial, incluindo o sistema auditivo, tem sido escassamente estudado. O estrógeno e outras substâncias esteroides gonadais podem ter efeitos diretos sobre a cóclea e várias vias do sistema auditivo central (COLEMAN et al., 1994). Essas substâncias poderiam influenciar o processamento

central indiretamente, através de outras vias, e modular o fluxo sanguíneo na cóclea e no cérebro (COLEMAN et al., 1994).

Infelizmente, os problemas de audição na ST não são clinicamente aparentes na maioria dos casos, indicando a necessidade de avaliação precoce e acompanhamento regular (GAWRON et al., 2008). Observa-se que a maioria das pacientes com ST síndrome de Turner tem os seus órgãos auditivos avaliados através de métodos subjetivos, geralmente baseados apenas na audiometria tonal. Uma vez que essas pacientes também podem apresentar alterações na cóclea e em várias vias do sistema auditivo central, esse procedimento, muitas vezes, conduz a diagnóstico pouco preciso. Recomenda-se que as avaliações sejam complementadas por métodos mais objetivos, visando examinar integralmente as vias auditivas das pacientes (MATAS et al., 2005).

Vale ressaltar que o sentido da audição é de fundamental importância no desenvolvimento do indivíduo, já que alterações auditivas podem acarretar déficit na linguagem e no desenvolvimento cognitivo, intelectual, cultural e social (CASALI; SANTOS, 2010). Portanto, é imperioso detectar as alterações auditivas das pacientes com ST o mais precocemente possível, de modo que se possa assegurar a melhor conduta no tratamento dessas alterações.

Dentre os métodos objetivos de detecção de alterações auditivas, destaca-se o exame de Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) (CASALI; SANTOS, 2010; ESTEVES et al., 2009; MATAS et al., 2005; ROSA et al., 2014; SOARES et al., 2010). A relevância do uso do PEATE em pacientes com ST consiste, principalmente, em determinar o nível mínimo de resposta auditiva eletrofisiológica; caracterizar o tipo de perda auditiva; e determinar a localização topográfica de eventual lesão em nervo auditivo ou em tronco encefálico (CASALI; SANTOS, 2010; ESTEVES et al., 2009; MATAS et al., 2005).

Neste capítulo, procurou-se aprofundar o conhecimento atual sobre genética, epidemiologia, etiologia, manifestações clínicas e diagnóstico da ST e sua relação com os PEATE e Emissões Otoacústicas Evocadas.

SÍNDROME DE TURNER

A síndrome de Turner (ST) foi descrita pela primeira em 1938 por Henry H. Turner, que relatou uma série de casos de meninas com infantilismo sexual, *cubitus valgus* e pescoço alado (GRAVHOLT, 2004; HULTCRANTZ, 2003).

Posteriormente, a ST foi caracterizada por baixa estatura e disgenesia ovariana associada à infertilidade (GAWRON et al., 2008), malformações congênitas (coração e rim) e, aumento do risco de doenças adquiridas (cardiovasculares, otorrinolaringológicas, autoimunes, metabólicas, endócrinas e ortopédicas) (ZENATY et al., 2011). Apesar da inteligência normal, dificuldade no processo de aprendizagem e diminuição da autoestima podem ser observadas em portadoras da ST. Quanto a esse aspecto, Stenberg et al. (1999) chegaram à conclusão de que as jovens com ST sofrem de otite média aguda (OMA) recorrente como

resultado de alterações na anatomia das suas tubas auditivas (ROUSH; DAVENPORT; CARLSON-SMITH, 2000).

As mulheres com ST de meia idade, por sua vez, frequentemente se queixam de um rápido início de problemas sociais de audição, devido ao envelhecimento prematuro da orelha (presbiacusia), com uma perda auditiva sensorioneural em altas frequências acrescida a um declínio precoce na audição também para médias frequências (STENBERG et al., 1999).

Além das supracitadas, várias outras anormalidades e malformações foram descritas, de modo que, o cuidado dessas pacientes requer a participação de uma equipe multidisciplinar que envolve endocrinologistas, geneticistas, cardiologistas, otorrinolaringologistas, fonoaudiólogos, oftalmologistas, ortopedistas, gastroenterologistas, ortodontistas e psicólogos (DHOOGHE et al., 2005).

GENÉTICA

A ST é causada por uma deleção parcial ou completa de um dos cromossomos X (GAWRON et al., 2008; OLIVEIRA; ALVES, 2011). Nessa síndrome, a monossomia 45,X, caracterizada pela presença de um único cromossomo X em todas as células, é o cariótipo mais frequente (VERVER et al., 2014). Apesar do cariótipo clássico 45,X estar presente em 40 a 60% dos casos, outras anormalidades do cariótipo podem ocorrer na ST, tais como: a duplicação do braço longo (q) do cromossomo X e a perda concomitante do braço curto (p) para constituir um isocromossomo (isoXq), a formação de anel (rX), deleções do braço curto e longo do cromossomo X (Xp- ou Xq-), mosaicismos (45,X/46,XX) ou cariótipos com a presença de todo o cromossomo Y ou de partes dele (DAVENPORT, 2010; DONALDSON et al., 2006; OLIVEIRA; ALVES, 2011). Outros cariótipos associados a ST (mosaicos) são: 45,X/46,XX; 45,X/46,XiXq; 45,X/46,XY; 45,X/46,XrX, entre outros (DONALDSON et al., 2006; OLIVEIRA; ALVES, 2011).

Após a descoberta do cariótipo, a base genética da síndrome de Turner passou a ser mais bem compreendida com a descoberta do gene *SHOX* (*short stature homeobox*), localizado na região pseudoautossômica do cromossomo X ou do cromossomo Y (DUMANCIC et al., 2010; GRAVHOLT, 2005). O *SHOX* pertence a uma família de genes *homeobox*, reguladores transcricionais e controladores-chave do processo de desenvolvimento (DAVENPORT, 2010; OLIVEIRA; ALVES, 2011).

O *SHOX* está localizado dentro da faringe e no primeiro e segundo arcos do embrião de seis semanas gestacionais em diante. Esses arcos se desenvolvem em maxila, mandíbula e ossículos da orelha média, na orelha externa, e em músculos envolvidos em abertura da tuba auditiva, mastigação, língua, modulação da tensão do palato mole e mudança das expressões faciais. Portanto, a haploinsuficiência da expressão *SHOX* em pacientes com ST provavelmente explica características como: baixa estatura, perda auditiva sensorioneural, orelha proeminente, otite média crônica, apneia obstrutiva do sono, problemas de aprendizagem e de motricidade orofuncional (sugar, soprar, comer e articular), além das alterações

ortopédicas (encurtamento do quarto metacarpo, *cubitus valgus*, deformidade de *Madelung*, micrognatia, palato ogival) (DAVENPORT, 2010; DUMANCIC et al., 2010). Outros genes, ainda em investigação, devem contribuir para as demais manifestações dessa síndrome.

EPIDEMIOLOGIA

A ST afeta, aproximadamente, 1:2000 a 1:5000 meninas nascidas vivas (CORDTS et al., 2011; GAWRON et al., 2008; GRAVHOLT, 2005; HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009b; OLIVEIRA; ALVES, 2011; PARKER et al., 2003).

A prevalência pré-natal é muito maior que a pós-natal, indicando uma alta taxa de concepção de fetos com ST. Isso é ilustrado por uma elevada prevalência de cariótipos da ST em amostragem de vilosidades coriônicas (realizadas, em média, na 11ª semana gestacional) de 392 fetos com ST para 100.000 fetos do sexo feminino, quando comparada com uma prevalência, após amniocentese (16ª semana gestacional) de 176 fetos com ST para 100.000 fetos do sexo feminino (GRAVHOLT, 2005).

Em geral, considera-se que a ocorrência da ST seja esporádico, sem qualquer tendência para se repetir, embora existam casos familiares. Sabe-se que em 1% de todas as gestações, o produto da concepção apresenta uma monossomia X. Uma alta porcentagem desses conceptos acaba sofrendo abortos espontâneos no primeiro trimestre, e apenas os fetos com “formas mais leves” de ST são viáveis (REYES et al., 2013).

QUADRO CLÍNICO

O diagnóstico de ST deve ser considerado em qualquer indivíduo do sexo feminino com falha de crescimento ou inexplicável atraso puberal, ou qualquer conjunto dos seguintes achados clínicos: edema das mãos ou pés, dobras na nuca, anomalias cardíacas à esquerda, especialmente coarctação da aorta ou hipoplasia do coração esquerdo, linha de cabelos baixa, orelhas de implantação baixa, mandíbula pequena, baixa estatura com velocidade de crescimento menor do que o percentil 10 para a idade, marcadamente níveis elevados de FSH (hormônio folículo estimulante), *cubitus valgus*, hipoplasia de unhas, unhas hiperconvexas e voltadas para cima, múltiplos nevos pigmentados, fácies, quarto metacarpo curto, palato arqueado, ou otite média crônica (OMC) (BONDY et al., 2007).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clássicas da ST incluem: disgenesia gonadal bilateral com ovários atróficos (em fita), infantilismo sexual e uma variedade de distorções, como, por exemplo: unhas displásicas, linfedema (pés, pernas, pescoço), *cubitus valgus*, múltiplos nevos cutâneos, hipertelorismo mamário, tórax “em barril”, pescoço alado e micrognatia (CORDTS et al., 2011; STENBERG et al., 1998).

Se o desenvolvimento puberal não ocorrer até a idade de 13 anos e se a avaliação hormonal confirmar a suspeita de insuficiência ovariana (hipogonadismo hipergonadotrófico), a reposição hormonal está indicada. O tratamento deve mimetizar uma puberdade normal. No Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Complexo-HUPES/FMB/UFBA, a reposição estrogênica é realizada com estrógenos conjugados, em doses progressivamente crescentes, até que, após 18 a 24 meses, ela seja substituída pelo uso de contraceptivos hormonais.

Insuficiência ovariana e deficiente produção de estrógenos estão presentes na maioria das pacientes com ST, devido à apoptose (morte celular programada) folicular precoce. As células germinativas são normais até a 18ª semana de gestação, quando, então, começam a degenerar. Isso se reflete nos níveis elevados do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo estimulante (FSH) a partir dos 2 a 5 anos, os quais chegam a valores pós-menopausais na vida adulta. Menos frequentemente, algumas pacientes, até mesmo com cariótipo 45,X, podem apresentar desenvolvimento puberal espontâneo (30%) e ciclos menstruais normais (2 a 5%) (HAGEN et al., 2010; PASQUINO et al., 1997).

Infertilidade em pacientes 45,X é causada pela perda de oócitos nos estágios iniciais da prófase meiótica, antes da fase de paquíteno da meiose, resultando em disgenesia ovariana (CORDTS et al., 2011). A infertilidade pode ser tratada mediante a doação de óvulos, após preparo do útero da paciente para a implantação e desenvolvimento do ovo (FOUDILA; SÖDERSTRÖM-ANTTILA; HOVATTA, 1999).

Até 50% das mulheres adultas com ST podem vir a desenvolver intolerância à glicose e diabetes *mellitus* (DM) tipo 2. Falência da célula beta e resistência insulínica parecem constituir o mecanismo causal do diabetes tipo 2 (BAKALOV et al., 2004). Mais raramente, elas podem desenvolver DM tipo 1.

As pacientes com ST apresentam diminuição da densidade mineral óssea (DMO), devido à deficiente secreção estrogênica, o que as submete a um risco aumentado de fraturas. Por isso, a reposição estrogênica a partir dos 13 anos é fundamental para a aquisição de uma massa óssea adequada (BERTELLONI et al., 2000).

Hipotireoidismo primário adquirido, causado pela doença de Hashimoto, ocorre em aproximadamente 30% das portadoras da ST (EL-MANSOURY et al., 2005). Ainda não está claro o motivo pelo qual doenças autoimunes como essa e a doença celíaca apresentam elevada prevalência na ST.

As cardiopatias, tanto congênitas como adquiridas, são as principais responsáveis pela mortalidade em pacientes com ST. De um modo geral, 25 a 50% das pacientes têm alguma forma de cardiopatia, que acomete, predominantemente, o coração esquerdo (DONALDSON et al., 2006). As principais cardiopatias congênitas da ST são: válvula aórtica bicúspide (anomalia cardíaca mais comum), coarctação da aorta, dilatação da aorta ascendente, prolapso de válvula mitral e arco aórtico hipoplásico (GRAVHOLT, 2005). As cardiopatias adquiridas incluem a hipertensão arterial, que afeta 30% das meninas e até 50% das mulheres com ST (NATHWANI et al., 2000). Dados epidemiológicos apontam uma maior frequência de doença cardíaca isquêmica (infarto miocárdico e arteriosclerose) nessas pacientes.

Elevações das enzimas hepáticas (alanina aspartato amino transferases [AST, ALT], fosfatase alcalina [FA], e gama glutamil transferase [GGT]) constituem um achado frequente na ST, enquanto as bilirrubinas e o tempo de protrombina são normais. Essas alterações parecem ser causadas por distúrbios vasculares congênitos e, em alguns casos, por doença hepática gordurosa do fígado (ROULOT et al., 2004).

Doença inflamatória intestinal ocorre em 2 a 3%, e doença celíaca em até 8% das pacientes com ST (GRAVHOLT, 2005).

Doenças da orelha média têm início na infância, sendo responsáveis por uma parcela da morbidade dessas pacientes (DONALDSON et al., 2006). Otite média aguda recorrente e colesteatoma são os distúrbios mais comuns. Deficiência auditiva condutiva e sensorineural têm sido relatadas em crianças com ST a partir dos seis anos (BATCH, 2002). O diagnóstico e o tratamento precoce (miringotomia, inserção de tubos de ventilação, tonsilectomia e uso de aparelhos auditivos) ajudam a minimizar as consequências dessa complicação (STENBERG et al., 2004). Além dos problemas acima relatados, as pacientes com síndrome de Turner também podem apresentar alterações no sistema auditivo central, que poderiam influenciar o processamento auditivo central (COLEMAN et al., 1994).

O Quadro 1 mostra algumas anormalidades associadas à síndrome de Turner.

Quadro 1- Anormalidades associadas à Síndrome de Turner

Órgão ou sistema	Anormalidades	Frequência (%)
Gonadal	Ausência de desenvolvimento puberal	85
	Infertilidade	98
	Deficiência crônica de estrógeno	95-98
	Insuficiência androgênica	-
Endocrinológico	Baixa estatura	95-100
	Intolerância à glicose	15-50
	Diabetes mellitus tipo 2	10
	Diabetes mellitus tipo 1	-
	Hipotireoidismo	15
Gastrintestinal	Elevação das enzimas hepáticas	50-80
	Doença celíaca	8
	Doença inflamatória intestinal	2-3
Oftalmológico	Epicanto	20
	Miopia	20
	Estrabismo	15
	Ptose palpebral	10
Otorrinolaringológico	Infecção da orelha média	60
	Deficit auditivo	30
	Deformidades da orelha externa	15
Boca	Micrognatia	60
	Palato ogival	35
	Alteração do desenvolvimento dentário	-
Pesçoço	Baixa implantação de cabelos	40
	Pesçoço alado	25
	Excesso de pele na região cervical	25

Tórax	Tórax “em barril”, hipertelorismo mamário	30
	Mamilos invertidos	5
Pele, unhas, cabelo	Linfedema de mãos e pés	25
	Múltiplos nevos cutâneos	25
	Hipoplasia de unhas	10
	Vitiligo	5
	Alopecia	5
Esqueleto	Atraso de idade óssea	85
	Diminuição da densidade mineral óssea	50-80
	Cubitus valgus	50
	Encurtamento do 4º metacarpo	35
	Geno valgo	35
	Luxação congênita do quadril	20
	Escoliose	10
	Deformidade de Madelung	5
Cardíaco	Válvula aórtica bicúspide	14-34
	Coarctação da aorta	7-14
	Dilatação ou aneurisma da aorta	3-42
Renal	Rins “em ferradura”	10
	Duplicação da pelve renal ou ureter	15
	Aplasia renal	3
Psicossocial	Imaturidade emocional	40
	Dificuldades escolares específicas	40

Fonte: Adaptado de Gravholt, (2005).

As manifestações clínicas da ST são discretas, apesar da perda completa de um cromossomo sexual. Talvez essa discreção seja resultado do fenômeno de inativação de um dos cromossomos X, por variabilidade fenotípica ou pela teoria do mosaicismo 46,XX oculto (DONALDSON et al., 2006). Porém, Zenaty et al. (2011) mostraram que, embora de modo discreto, a existência de problemas otorrinolaringológicos (deficiência auditiva em 26% dos casos) e de doenças cardíacas (12% dos casos) foram responsáveis por uma diminuição da qualidade de vida e da autoestima das pacientes com ST.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de ST requer a ausência completa ou parcial do segundo cromossomo sexual, com ou sem linha de células de mosaicismo. Anormalidades tais como anéis isocromossomos X e Xq são comuns em pacientes com características da ST clássica, e muitos dessas pacientes têm fenótipos indistinguíveis de pacientes com aparentemente monossomia não mosaica X (45,X). Pacientes com pequenas deleções distais do braço curto (Xp-), incluindo o gene *SHOX*, frequentemente apresentam baixa estatura e outras anomalias esqueléticas relacionadas à ST, mas a maioria delas tem baixo risco de falência ovariana e, geralmente, não deve ser diagnosticada com ST, se a banda Xp22.3 não estiver deletada. Pessoas com deleções do braço longo distal para Xq24 frequentemente têm amenorreia primária ou secundária, sem baixa estatura ou outras características da ST; o diagnóstico de falência ovariana prematura é mais apropriado para elas (BONDY et al., 2007).

O diagnóstico da ST é realizado tardiamente. Savendahl e Davenport (2000), mostraram as seguintes frequências de acordo com a idade ao diagnóstico: ao nascimento (15%), em crianças (21%), na adolescência (26%) e na vida adulta (38%). Dez anos após os estudos de Savendahl e Davenport (2000), Alwan et al. (2014), demonstraram que houve uma inversão nessa proporção, e revelaram as seguintes frequências: ao nascimento (33%), na infância (38%), na adolescência (12%) e na idade adulta (17,5%). Não foram encontrados dados relacionados à idade ao diagnóstico da paciente com ST no Brasil.

O diagnóstico é confirmado pela realização do cariótipo em linfócitos de sangue periférico (GRAVHOLT, 2005). Pacientes com cariótipo 45,X/46,XY têm um risco aumentado de desenvolver gonadoblastoma ou germinoma gonadal e, por isso, os ovários devem ser removidos.

ACOMPANHAMENTO

Um roteiro para o acompanhamento ambulatorial de pacientes com síndrome de Turner é mostrado no Quadro 2.

Quadro 2 - Roteiro para o acompanhamento ambulatorial da Síndrome de Turner (Protocolo do Serviço de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia).

Ao diagnóstico	Anualmente	A cada 3 a 5 anos
Cariótipo	Função tireoidiana	Ecocardiograma
Ultrassonografia pélvica	Lípides	Densitometria óssea
Ultrassonografia renal	Glicemia	Audiometria
Ecocardiograma	Ureia, creatinina	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
Função tireoidiana	ALT, AST	
LH, FSH, estradiol	Perfil lipídico	
Ureia, creatinina, sumário de urina	Idade óssea	
Glicemia		
ALT, AST		
Perfil lipídico		
Anticorpos para doença celíaca		
Idade óssea		
Audiometria		
Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico		
Emissões Otoacústicas Evocadas		
Densitometria óssea		

O conhecimento sobre a ST tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, o que tem possibilitado o diagnóstico mais precoce da doença e a identificação de suas complicações e dos consequentes tratamentos mais eficazes. No momento, a correção dos problemas cardíacos, a reposição de hormônio do crescimento (GH) com praticamente

normalização da altura final e a indução medicamentosa da puberdade e da fertilidade pela doação de oócitos já são realidade.

Menos claras, entretanto, são as causas, os fatores de risco, as apresentações clínicas, o tipo e a gravidade das manifestações otológicas e auditivas, algumas das quais constituem objeto de estudo desta tese.

PRINCIPAIS ACHADOS AUDIOLÓGICOS ASSOCIADOS A ST

Anderson et al. (1969), foram os primeiros a investigar a associação de problemas da audição com a ST. Entretanto, apenas recentemente essa associação se tornou foco de interesse crescente, tanto na literatura audiológica como endocrinológica (BECKMAN; CONWAY; CADGE, 2004; GÜNGÖR et al., 2000).

Gawlik e Malecka-Tendera (2013) classificaram a deficiência auditiva como um importante problema associado a ST. As pesquisas realizadas por esses autores revelaram que, na população de jovens mulheres com ST (média de idade de 17,3 anos), cerca de metade tinha história de OMA recorrente e 20% eram portadoras de alguma anomalia auricular. Verificou-se que a qualidade de vida foi significativamente menor nas pacientes com distúrbios otológicos afetando até 70% das pacientes, e levando à deficiência auditiva até 90% das pacientes adultas (CAREL et al., 2005).

As perdas auditivas podem ser classificadas em: condutiva, sensorineural e mista (BATCH, 2002; STENBERG et al., 2004). As orelhas externa, média e interna são afetadas e problemas auditivos e malformação de orelha se correlacionam com o cariótipo das pacientes com ST (BATCH, 2002).

PERDA AUDITIVA CONDUTIVA (PAC)

Existe uma elevada prevalência de otite média (OM) que pode resultar de uma relação anormal entre a tuba auditiva e a orelha média, proveniente da anatomia anormal da base craniana. Como resultado da OM, a perda auditiva condutiva é comum em meninas com ST (BONDY et al., 2007). Durante a adolescência, essas meninas têm sofrido de otite média por um período de tempo maior do que é comum entre as crianças propensas à doença. Mesmo que esses problemas de orelha sejam tratados meticulosamente, algumas orelhas desenvolvem otite média crônica (HULTCRANTZ, 2003). Em pacientes mais jovens, a PAC ocorreu em 38%, e a otite média secretora persistente em 55% (GAWLIK; MALECKA-TENDERA, 2013).

As malformações mais frequentes são a orientação horizontal anormal e o menor comprimento da tuba auditiva, facilitando o acesso de microrganismos da parte nasal da faringe à orelha média (ROUSH; DAVENPORT; CARLSON-SMITH, 2000; MORIMOTO et al., 2006). Isso faz com que as otites médias sejam mais comuns nas pacientes com ST do que na população em geral (BECKMAN; CONWAY; CADGE, 2004). Segundo Parkin e Walker (2009), as disfunções da tuba auditiva e otite média afetam até 88% dos pacien-

tes com ST. As perdas auditivas condutivas são relatadas em até 70% dos casos. Quanto a esse aspecto, Gawlik e Malecka-Tendera (2013), através de exame otoscópico, identificaram anormalidades timpânicas em 45% das pacientes, com miringoesclerose sendo a condição mais comum.

A prevalência da PAC na ST varia de 10 a 47% (DHOOGHE et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2013). A etiologia da PAC na ST é multifatorial, sendo causada principalmente por otites médias crônicas ou de repetição. Essas, por sua vez, são consequência de malformações do sistema auricular, levando a disfunção da tuba auditiva, a pneumatização pobre das mastoídes e a alterações relacionadas à perda parcial ou completa de um cromossomo X (BERGAMASCHI et al., 2008; GÜNGÖR et al., 2000; HSIEH et al., 2009; ROUSH; DAVENPORT; CARLSON-SMITH, 2000).

IDADE

A perda auditiva condutiva é mais prevalente em crianças e adolescentes do que em adultos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2003; BATCH, 2002; STENBERG et al., 2004). Na infância, as meninas com ST costumam ter limiares auditivos normais, os quais podem evoluir para PAC devido a otites médias recorrentes e (ou) otite média crônica (FISH et al., 2009; ROUSH; DAVENPORT; CARLSON-SMITH, 2000). A frequência de infecções auditivas diminui com a idade e crescimento das estruturas faciais, enquanto os distúrbios de orelha média continuam ao longo da adolescência ou até mesmo na fase adulta (BECKMAN; CONWAY; CADGE, 2004).

COLESTEATOMA

A incidência de colesteatoma é mais alta nas crianças com ST do que na população geral, sendo bilateral em 90% dos casos (BERGAMASCHI et al., 2008). O crescimento contínuo da massa tumoral pode levar à corrosão de partes da orelha média e de seus ossículos (martelo, bigorna e estribo), invadindo a mastoide porção pneumatizada do osso temporal do crânio, no qual a orelha está inserida. Se esse crescimento não for detido, podem ocorrer complicações como: perda auditiva, labirintopatia, paralisia facial e, a mais rara e séria de todas, invasão da cavidade craniana pelo tumor. Essa invasão, por sua vez, favorece o aparecimento de meningites e abscessos cerebrais. Devido à maior frequência dessa associação na infância, o colesteatoma tem efeito mais agressivo nessa fase que na fase adulta (AQUINO; CRUZ FILHO; AQUINO, 2006).

Disfunções imunológicas, com predisposição a infecções recorrentes na orelha não foram documentadas em pacientes com ST (BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSSEN; HANSON, 2000).

CARIÓTIPO

Pacientes com monossomia 45,X apresentam perda auditiva mais severa e maior ocorrência de anomalias auriculares e OMA recorrente quando comparadas a pacientes com

mosaicismo e deleções estruturais (BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSSEN; HANSON, 2000; KING et al., 2007). De fato, pacientes com ST têm três vezes mais probabilidade de ter PAC se tiverem cariótipo 45,X ou isocromossomo do que se tiverem mosaicismo ou uma anormalidade estrutural. Isso indica que o cariótipo pode ser utilizado como um prognóstico para futuros problemas de otite média (BARRENÄS; NYLÉN; HANSON, 1999).

Infecções da orelha média, malformações da orelha externa e PAC também estão relacionadas com o grau de supressão do braço curto (p) do cromossomo X (KING et al., 2007; MORIMOTO et al., 2006). A audição deteriora-se mais rapidamente com o aumento da idade em mulheres com supressão total do braço curto (p), em comparação com mulheres com supressão parcial do braço curto (p) ou mosaicismo. Dessa forma, mulheres com supressão total do braço curto (p) apresentam capacidade auditiva inferior àquela obtida a partir de amostra aleatória da população feminina. Assim, quanto menor o número de cópias do braço curto (p) dos genes, tais como SHOX, maior a prevalência de problemas de otite média e malformação auricular (BARRENÄS; NYLÉN; HANSON, 1999).

MALFORMAÇÕES CRANIOFACIAIS

Pacientes com ST apresentam maior incidência de fenda palatina que indivíduos da população feminina em geral. Os sinais da ST incluem outras dismorfias palatais como palato estreito, altamente arqueado ou ogival, ou combinação dessas morfologias (MAKISHIMA et al., 2009). Pacientes sindrômicos, com e sem fenda palatina, frequentemente desenvolvem disfunção da tuba auditiva e doença da orelha média (O'MALLEY et al., 2007).

Anormalidades da orelha média e do osso temporal facilitam o desenvolvimento de problemas auditivos. Especificamente, Windle-Taylor et al. (1982 *apud* HALL; RICHTER; CHOO, 2009) descreveram a malformação de Mondini como uma dilatação apical no giro basal da cóclea, levando à obstrução da orelha média. Outros autores observaram anormalidades na orientação do meato acústico externo (MAE) e no desenvolvimento do primeiro arco branquial. A variação fenotípica das anormalidades faciais, como fissura ou palato ogival, pode contribuir para a anatomia anormal da tuba auditiva e levar a uma maior incidência de doenças da orelha média nessas pacientes (HALL; RICHTER; CHOO, 2009).

A sintomatologia otorrinolaringológica é evidente em momentos distintos. Primeiramente, a orelha externa da paciente com ST pode apresentar diferentes anormalidades morfológicas para a fusão anômala da cruz superior e inferior da anti-hélix, perda da fossa triangular e hipertrofia da concha. Além disso, pode apresentar anomalias de posição, rotação e inclinação; em geral, é possível ver uma posição baixa, com tamanho maior, com lóbulo da orelha pequeno e eixo longitudinal orientado mais obliquamente para baixo e para frente, se comparado com o normal. Dessa forma, o ângulo vertical é maior que 10°. Essas características podem estar associadas à presença de meato acústico externo tortuoso e restrito, o que proporciona acúmulo de cerume. A alta prevalência de fenômenos inflamatórios da orelha média tende a evoluir para doença crônica supurativa e (ou) colesteatomatosa (SERRA et al., 2003).

Pacientes com fenótipos da ST leves geralmente apresentam otite média, perda auditiva, ou ambos, antes que o diagnóstico da ST seja estabelecido. Por essa razão, no processo de avaliação otorrinolaringológica, a investigação da presença de dismorfismo palatal, especialmente morfologia ogival, é tarefa importante para o diagnóstico da ST. Vale ressaltar que o pronto reconhecimento dessas manifestações acelera o diagnóstico da síndrome e a implementação dos cuidados médicos apropriados (MAKISHIMA et al., 2009).

HORMÔNIO DO CRESCIMENTO E IGF-1

Uma vez que a baixa estatura faz parte das manifestações clínicas da ST, pacientes não tratadas atingem uma altura final em torno de 142 a 148cm (LYON; PREECE; GRANT, 1985). O crescimento já é deficiente na vida intrauterina e tende a desacelerar a partir dos 5 a 7 anos (DAVENPORT et al., 2002). O estirão puberal é ausente, mesmo naquelas meninas que têm desenvolvimento puberal espontâneo.

A secreção do hormônio do crescimento (GH) é relatada como anormal em alguns estudos e normal em outros. No entanto, é consenso que a reposição de hormônio de crescimento (GH) é capaz de, praticamente, normalizar a altura final dessas pacientes. Por essa razão, o GH é um dos medicamentos que têm indicação formal para pacientes com ST, mesmo que tais pacientes não tenham deficiência comprovada desse hormônio (CAREL et al., 1998). Por outro lado, o uso de GH em pacientes com ST pode, em tese, aumentar o risco de diabetes *mellitus* tipo 2, otite média e distúrbios articulares (STEPHURE et al., 2005).

O uso do GH foi associado com um aumento na frequência da otite média (CAREL et al., 2005). Resultados semelhantes foram obtidos em um estudo canadense, no qual se constatou que o tratamento com GH predispôs a disfunções auditivas, otite média e procedimentos cirúrgicos otorrinolaringológicos, o que pode ser explicado por um aumento de tonsilas palatinas e faríngeas durante o uso do GH. Não houve diferenças na acuidade auditiva entre pacientes em uso de GH e pacientes controle (GAWLIK; MALECKA-TENDERA 2013). Quanto a esse aspecto, observou-se também que a diminuição da concentração sérica do IGF-1 (fator de crescimento insulíniforme tipo 1) tem sido associada a uma maior ocorrência de otite média nas pacientes com ST (BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSSEN; HANSON 2000).

Sabe-se que pacientes com ST podem apresentar alterações do eixo GH. Concentrações de IGF-1 podem ser menores do que o normal desde a infância até a idade adulta (OSTBERG et al., 2004). O tratamento com GH não aumenta a ocorrência de problemas de orelha em meninas com ST (DAVENPORT et al., 2010).

DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO)

As mulheres com ST têm uma alta incidência de deficiência auditiva, o que, por sua vez, pode contribuir para um aumento do risco de fratura óssea, devido ao desequilíbrio postural associado a sintomas otoneurológicos. Além da deficiência auditiva, particular-

mente do tipo condutiva, mulheres com ST também apresentam baixa DMO, o que aumenta, ainda mais, o risco de fraturas ósseas nessas pacientes (HAN; CADGE; CONWAY, 2006).

Outras explicações para o maior risco de fraturas podem incluir o aumento da displasia óssea na ST, afetada pelo uso de estrógeno ou hormônio de crescimento na infância. Portanto, o aumento da densidade mineral óssea e a melhora da capacidade auditiva são fatores importantes para reduzir o risco de fraturas nessas pacientes (HAN; CADGE; CONWAY, 2006).

PERDA AUDITIVA SENSORIONEURAL (PASN)

Segundo Hultcrantz e Sylvé (1997), as pacientes com ST têm um envelhecimento precoce da audição (presbiacusia), que se deteriora rapidamente (ANDERSON et al., 1969; BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSSEN; HANSON, 2000; HULTCRANTZ; SYLVÉN; BORG, 1994). Na ST, o aumento da PASN deve-se não apenas às anomalias estruturais da cóclea, mas também à sua degeneração. Essa degeneração começa na infância e afeta, sobretudo, a parte basal da cóclea, que é responsável pelas perdas auditivas sensorioneurais de médias e altas frequências (SERRA et al., 2003).

A prevalência de perdas auditivas sensorioneurais é de difícil determinação devido às diferentes formas de categorização e análise de dados do audiograma (BERGAMASCHI et al., 2008; PARKIN; WALKER, 2009).

A porcentagem das pacientes com PASN (9%), com idade entre 7 e 37 anos, analisados por Oliveira et al. (2013) diferiu dos achados de Barrenäs, Nylén e Hanson (1999) que estudaram 115 pacientes com ST, com idades entre 4 e 60 anos, e relataram uma incidência de PASN de 50 a 90%. A porcentagem mais elevada da PASN pode ser explicada pela presença de presbiacusia associada a pacientes que apresentam idades avançadas.

Observa-se, que pacientes com ST, com idades entre cinco e nove anos, apresentam perda auditiva para as médias frequências. Por outro lado, sabe-se que a prevalência de PASN tende a aumentar com a idade. Embora esse tipo de perda auditiva seja um achado comum em adultos, ele também pode ser consequente do processo de envelhecimento prematuro da cóclea ou de seqüela oriunda de otite média recorrente (BARRENÄS; NYLÉN; HANSON, 1999). Outro estudo demonstra que mais de 60% das pacientes com ST apresentaram perda auditiva sensorioneural para alta frequência (8kHz) (GAWLIK; MALECKA-TENDERA, 2013). Embora a PASN progressiva com declínio na faixa de 1,5 a 2 kHz e (ou) perda para alta frequência (4, 6 e 8kHz) seja a questão mais importante na vida adulta das pacientes com ST, essa perda também pode estar precocemente presente na infância, com determinação do uso de prótese auditiva (BONDY et al., 2007).

Mulheres com ST comumente desenvolvem um declínio sensorioneural da audição para médias frequências, desde a infância até no início da idade adulta. Esse declínio é mais prevalente em mulheres com cariótipos 45,X ou 46,XiXq. Nesses cariótipos, o braço curto (p) do cromossomo X é único ou ausente. Segundo Barrenäs, Nylén e Hanson (1999), esse

fato sugere que o locus de deficiência auditiva está situado no braço curto (p) do cromossomo X. Esses mesmos autores ainda afirmam que há uma relação dose resposta entre o grau de perda do braço curto (p) e o grau da perda auditiva em ST.

Com o aumento da idade, as pacientes com ST apresentam aumento gradual de perda auditiva para altas frequências, mantendo a audição preservada apenas para as frequências baixas. Quando a perda auditiva das pacientes chega a esse nível, as medidas de reabilitação são normalmente necessárias.

Não há indícios da existência de correlação entre o declínio da audição para alta frequência e o cariótipo (HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009b). Por outro lado, Hederstierna, Hultcrantz e Rosenhall (2009b), demonstraram que as mulheres com ST apresentam perda auditiva progressiva que aumenta muito rapidamente na idade adulta, independentemente do cariótipo, da idade na qual a deficiência auditiva começou a se instalar ou do nível de audição inicial.

IDADE

As pacientes com ST comumente apresentam perda auditiva sensorineural a partir dos 20 anos de idade (BATCH, 2002; STENBERG et al., 2004). Entretanto, como relatado acima, uma parcela significativa das mulheres com ST desenvolve PASN de média frequência, na infância mesmo antes da puberdade (HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009a).

Frequentemente, pacientes de 40 anos de idade com ST apresentam audição comparável à de mulheres de 60 anos sem ST. Por essa razão, aproximadamente 27% das mulheres acima de 40 anos com ST usam aparelho auditivo. Assim, enquanto a prevalência de uso de aparelho auditivo em pacientes com idade inferior a 35 anos com ST é de 5%, essa taxa é de 3% em mulheres acima de 60 anos sem ST (HULTCRANTZ; SYLVÉN, 1997).

A taxa de progressão da perda auditiva em jovens e mulheres de meia idade com ST é comparável àquela observada em mulheres normais com idade entre 70 e 89 anos. Os baixos níveis de estrógeno em mulheres com ST podem ser uma das causas que contribuem para o declínio rápido e progressivo da audição (HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009b). Quanto a esse aspecto, Gawlik e Malecka-Tendera (2013) confirmaram que a prevalência de PASN aumenta com a idade.

CARIÓTIPO

Monossomia e isocromossomo

As descobertas de Hamelin et al. (2006) a respeito de um suposto efeito do cromossomo X na PASN sugerem que um gene expresso a partir da origem materna (cromossomo X) pode prevenir o gradual declínio da audição.

Em pacientes com monossomia 45,X ou isocromossomia 46,X,i(Xq), a PASN ocorre tanto para médias, quanto para altas frequências (BECKMAN; CONWAY; CADGE, 2004). No entanto, quando comparados a outros cariótipos, as pacientes com ST apresentam maior

prevalência de PASN para altas frequências (BARRENÄS; NYLÉN; HANSON, 1999, BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSSEN; HANSON, 2000; DHOOGHE et al., 2005; FISH et al., 2009). Tal fato sugere que a perda auditiva parece ser causada por um efeito dose, ligado ao X, haja vista que a audição deteriora mais rapidamente nas pacientes com monossomia completa para o braço Xp. Dessa forma, as pacientes com ST com cariótipos 45,X e 46,X,i(Xq) podem ser comparadas com aquelas com mosaïcismo, incluindo uma linhagem celular normal 46,XX (HAMELIN et al., 2006).

Quanto aos achados audiométricos em relação ao cariótipo, descobriu-se que os limiares auditivos em geral foram cerca 10dB piores em adultos com uma monossomia completa Xp em comparação com aqueles com uma monossomia parcial Xp. Isso está de acordo com os achados anteriores em crianças e adultos com ST. Esses resultados suportam a hipótese de que os genes localizados no braço curto do cromossomo X (Xp) são importantes para a audição (VERVER et al., 2014).

Supressão do Xp

Embora haja relação entre a supressão Xp (braço curto do cromossomo X) e perda de audição, a maioria das pacientes com deleção total do braço “p” apresenta monossomia 45,X, na qual ambos os braços “p” (curto) e “q” (longo) estão ausentes. Essa ausência dificulta o mapeamento da perda auditiva para um ou ambos os braços dos cromossomos (KING et al., 2007).

Herança do X paterno

Pacientes que herdaram o X intacto de sua mãe apresentaram maior média de altura em resposta à reposição do hormônio do crescimento (rGH) e foram menos propensas a ter PASN do que aquelas com X paterno. Esses achados sugerem que um gene (ou genes) expresso a partir do Xmat (cromossomo X materno) pode prevenir o declínio gradual da audição. Curiosamente, as pacientes com cariótipo 46,X,i(Xq) têm a maior incidência de perda auditiva sensorineural, talvez devido à preponderância de Xpat (cromossomo X paterno) nesses indivíduos (HAMELIN et al., 2006).

ESTRÓGENOS

O papel direto de hormônios sexuais no processamento sensorial, incluindo o sistema auditivo, tem sido escassamente estudado. O estrógeno e outras substâncias esteroides gonadais podem ter efeitos diretos sobre a cóclea e várias vias do sistema auditivo central, que poderiam influenciar o processamento central indiretamente, através de outras vias, e modular o fluxo sanguíneo na cóclea e no cérebro (COLEMAN et al., 1994).

A influência do estrógeno sobre a orelha e audição ainda não foi totalmente investigada. A síndrome de Turner, distúrbio cromossômico (45,X) associado à perda da produção

de estrógeno, faz com que as mulheres geralmente desenvolvam uma presbiacusia precoce (STENBERG et al., 1999).

Em estudo realizado por Ostberg et al. (2004) foi possível demonstrar que há flutuações na audição durante o ciclo menstrual. Assim, constatou-se a existência de associação entre a perda auditiva e baixos níveis séricos de estradiol em mulheres pós-menopausa. Em estudos posteriores, Han, Cadge e Conway (2006) afirmaram não ser possível determinar se a perda auditiva associada à deficiência de estrógeno era devida à deficiente mineralização da cápsula coclear ou à falta de estimulação de receptores de estrógeno, resultando em um desenvolvimento anormal da orelha interna.

A função auditiva em mulheres com diferentes níveis de estrógeno, na síndrome de Turner (45,X) está associada a frequentes problemas na audição. Uma perda de estrógeno devida à disgenesia ovariana é uma das principais características dessa síndrome. Além de otites médias frequentes na infância, uma perda sensorineural é encontrada na faixa de médias frequências, a qual está correlacionada com o cariótipo e progride ao longo do tempo. A perda auditiva de alta frequência (presbiacusia) é, depois, adicionada à perda auditiva sensorineural, aos 35 anos de idade, levando a uma perda de audição rápida e a um problema de audição social (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006).

Latências do PEATE mais longas também são encontradas nas pacientes com ST. Desde o início da década de 1980, as meninas com síndrome de Turner são tratadas com hormônio de crescimento para aumentar a altura e com estrógeno para desenvolver características sexuais femininas secundárias (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006).

Quando comparadas pacientes com ST que fizeram substituição de estrógeno antes e depois da idade de 13 anos, observou-se que a perda de audição sensorineural foi maior no grupo que fez a substituição depois da idade de 13 anos (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006). Da mesma forma, quando comparados os grupos de mulheres que apresentaram deficiência de estrógeno por dois anos com período menor, verificou-se que aquelas submetidas à deficiência por dois anos também apresentavam maior risco de desenvolver perda de audição sensorineural (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006). Portanto, a idade mostrou associação independente com perda da audição sensorineural (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006).

Hoje, ainda há um problema quando se avalia o efeito do uso de estrógenos sobre perda auditiva sensorineural em mulheres com ST, uma vez que a progressão mais grave começa aos 35 anos de idade, e primeiras pacientes a receber o atual regime de hormônio estão prestes a chegar a essa idade. Portanto, ainda se tem de esperar mais alguns anos para avaliar o efeito hormonal em mulheres idosas com síndrome de Turner (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006).

Mulheres na menopausa que utilizam a terapia de reposição hormonal (TRH) têm uma audição um pouco melhor do que aquelas que não utilizam essa terapia, o que sugere que a terapia com estrógeno pode retardar a perda de audição. Essa hipótese não foi verificada, mas também não foi contrariada, no estudo realizado por Kim et al. (2002) en-

volvendo 1830 mulheres pós-menopáusicas. Eles verificaram que níveis mais baixos de estradiol sérico podem aumentar significativamente o risco de perda de audição. O número de mulheres que receberam TRH, nesse estudo, foi muito baixo ($n = 56$) para que qualquer efeito significativo da TRH sobre a audição fosse encontrado. Na síndrome de Turner, fetos humanos com deleção de um cromossomo também mostram a presença de receptor de estrógeno (ER) e, por conseguinte, a perda de audição não parece ser devida à perda de um receptor (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006).

Bergamaschi et al. (2008) sugeriram que o estrógeno influencia na função auditiva, desempenhando um efeito protetor sobre a audição. Estudos complementares realizados por Fish et al. (2009) chegaram à conclusão de que meninas com ST, nas quais a falta de estrógeno é uma das principais características, comumente desenvolvem presbiacusia precoce. Dessa forma, é possível afirmar que estrógenos podem ter efeito sobre a perda da audição em pacientes com ST (GAWLIK; MALECKA-TENDERA, 2013). Na população normal, homens idosos têm uma perda auditiva pior, 10 a 25dB, nas frequências altas do que as mulheres da mesma idade (HULTCRANTZ, 2003).

Recentemente, Baxter e Agrawal (2014) realizaram uma pesquisa envolvendo mulheres suecas com síndrome de Turner e constataram que apenas 13% das mulheres com 40 anos de idade ou mais tinham limiares auditivos normais. Embora a perda auditiva condutiva tenha sido atribuída à otite média recorrente na infância, a perda auditiva sensorioneural ainda não pôde ser compreendida, tanto no aspecto coclear quanto naqueles envolvendo os componentes de processamento central (BAXTER; AGRAWAL, 2014).

O estrógeno foi associado tanto ao aspecto coclear quanto ao central, e sua presença foi considerada como um fator de proteção auditiva. Nesse estudo, as mulheres sem síndrome de Turner geralmente apresentaram muito menos perda de audição e menores latências no PEATE do que os homens da mesma idade. Vale ressaltar que a variação de exposições ocupacionais não conseguiu explicar essas diferenças. Portanto, concluiu-se que a síndrome de Turner, caracterizada por disgenesia gonadal e a ausência de estrógeno, pode levar tanto a presbiacusia precoce quanto a respostas mais longas do potencial evocado auditivo de tronco encefálico (BAXTER; AGRAWAL, 2014).

HORMÔNIO DO CRESCIMENTO E IGF-1

O hormônio do crescimento (GH) e o fator de crescimento insulíniforme tipo 1 (IGF-1) podem regular o crescimento proliferativo do primórdio ótico, durante o desenvolvimento normal, exercendo um papel importante no aprimoramento das conexões sinápticas ou mielinização. Tal observação levou à hipótese de que a redução dos níveis séricos do IGF-1 ou a dessensibilização das suas vias de sinalização poderiam afetar o crescimento e desenvolvimento do sistema auditivo, conduzindo a uma perda auditiva sensorioneural (ROUSH; DAVENPORT; CARLSON-SMITH, 2000).

Barrenäs, Landin-Wilhelmsen e Hanson (2000) mostraram que as alterações auditivas na ST foram relacionadas não só com genótipo, mas também com concentrações séricas

de IGF-1. Ademais, tanto as infecções de orelha média como a PASN foram relacionadas a níveis baixos de IGF-1. Os citados autores ainda demonstraram haver correlação positiva entre a estatura e as concentrações séricas de IGF-1 com a função auditiva.

ANORMALIDADES DA CÓCLEA E VESTÍBULO

A PASN resulta da perda de células ciliadas da cóclea ou de lesão neurológica. Fish et al. (2009) não encontraram um padrão consistente de malformações cocleares para explicar a ocorrência precoce de perda auditiva sensorineural nas pacientes com ST.

Acredita-se que o envelhecimento prematuro da orelha interna pode ser o resultado de um defeito genético desconhecido. Investigação de possíveis anormalidades morfológicas da cóclea em pacientes com ST pode ajudar a esclarecer a patogênese da perda auditiva sensorineural nessas pacientes. Com base em evidências morfológicas, realizadas através de microscopia, acredita-se que a perda auditiva sensorineural possa estar relacionada com uma deformidade nas células ciliadas externas (CCE) da espira basal da cóclea (FISH et al., 2009).

Hultcrantz, Sylvén e Borg (1994) sugerem que uma deformidade genética é a responsável pelo envelhecimento precoce da cóclea de pacientes com ST em relação a mulheres do grupo controle com idades semelhantes. Os supracitados autores afirmam ainda que tal deformidade poderia explicar as razões pelas quais a PASN tem sido encontrada em crianças e mulheres com ST, particularmente aquelas com cariótipos 45,X e 45,X/46,X,i(Xq).

A ressonância magnética, realizada por El-Mansoury et al. (2009), mostrou alterações morfológicas nos ossos parietal e occipital e regiões do cerebelo, especialmente em indivíduos com cariótipo 45,X. A deficiência auditiva na ST provavelmente constitui um sinal indireto de danos na orelha interna. Esses danos incluem um comprometimento do sinal do sistema vestibular para o sistema nervoso central, o que, por sua vez, afeta articulações e músculos reflexos, tônus muscular, propriocepção e equilíbrio corporal (EL-MANSOURY et al., 2009).

PERDA AUDITIVA MISTA (PAM)

A associação da ST com a perda auditiva do tipo mista ainda não está clara. Os estudos incluem diversas perdas auditivas sem fazer qualquer distinção relacionada aos componentes condutivos e sensorineurais (PARKIN; WALKER, 2009). Quanto a esse aspecto, Hultcrantz, Sylvén e Borg (1994) relatam perda auditiva mista permanente como resultado de otite média recorrente em 12%, em mulheres adultas com ST, enquanto Hultcrantz e Sylvén (1997) relatam taxas de 7,5% de PAM em pacientes com ST.

Visando melhor caracterizar as causas morfológicas e fisiológicas da perda auditiva, Hultcrantz et al. (2000) decidiram utilizar um modelo animal adequado, objetivando desenvolver novas terapias que pudessem melhorar a audição e (ou) retardar a perda auditiva progressiva. Os mesmos autores também estabeleceram como importante a realização de

estudos sobre a influência de diferentes tratamentos médicos no sistema auditivo. Tratamentos semelhantes também podem ser aplicados e experimentados em camundongo Turner. Uma vez que os camundongos Turner demonstram muitas características da síndrome de Turner humana (ou seja, otite média e perda auditiva de alta frequência progressiva), eles proporcionam uma excelente oportunidade para a triagem de agentes terapêuticos adequados.

As pacientes com ST frequentemente apresentam perda auditiva condutiva, perda auditiva sensorineural e também podem apresentar alteração central. Essas pacientes costumam ter as orelhas avaliadas apenas com o uso de métodos subjetivos, normalmente com base na audiometria tonal. Portanto, torna-se imprescindível ampliar os estudos dos distúrbios relacionados às síndromes genéticas através de métodos objetivos, de modo a permitir uma avaliação mais completa das vias auditivas (GAWRON et al., 2008; HULTCRANTZ et al., 2000).

POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE TRONCO ENCEFÁLICO E EMISSÕES OTOACÚSTICAS

POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE TRONCO ENCEFÁLICO (PEATE)

Várias siglas têm sido utilizadas para designar os potenciais evocados auditivos de tronco encefálico: BSER (*brainstem evoked response*), BAEP (*brainstem auditory evoked potential*), BAER (*brainstem auditory evoked response*). A mais aceita internacionalmente é ABR (*auditory brainstem response*). No Brasil, as mais usadas são PEATE (potencial evocado auditivo de tronco encefálico) e a sigla BERA (*brainstem evoked response audiometric*) (FIGUEIREDO; CASTRO JÚNIOR, 2003).

PEATE é definido como um conjunto de respostas elétricas geradas em vários sítios anatômicos mediante um estímulo auditivo externo. Essa estimulação acústica gera respostas pela ativação sequencial e sincronizada das fibras nervosas ao longo da via auditiva. O PEATE também pode ser definido como um método objetivo e eletrofisiológico de avaliação das vias auditivas (CASALI; SANTOS, 2010; MATAS et al., 2005; ROSA et al., 2014; SOARES et al., 2010). Para realizar o exame, é utilizado um equipamento eletrônico composto por um computador mediador, gerador de sinal acústico, amplificador e registrador. As respostas acontecem após uma estimulação sonora, apresentada por meio de fones de ouvido ou vibrador ósseo (SOARES et al., 2010).

O PEATE consiste no registro da atividade elétrica que ocorre no sistema auditivo, da orelha interna até o tronco encefálico, decorrente de um estímulo acústico. É um exame objetivo, simples e não invasivo para avaliação da função do nervo e tronco. Esse exame consiste na geração de uma série de sete ondas que surgem nos primeiros 10 milissegundos (ms) após a apresentação do estímulo sonoro (CASALI; SANTOS, 2010; ESTEVES et al., 2009; ROSA et al., 2014; SOARES et al., 2010). Dentre os métodos objetivos de avaliação

da audição, o potencial evocado auditivo de tronco encefálico é considerado o potencial precoce mais utilizado na prática clínica (MATAS et al., 2005).

Os principais objetivos clínicos do PEATE são: determinação do nível mínimo de resposta auditiva eletrofisiológica, caracterização do tipo de perda auditiva, avaliação da maturação do sistema auditivo central em neonatos, localização topográfica da lesão em nervo auditivo ou em tronco encefálico, monitorização de cirurgias de fossa posterior e monitorização de pacientes em Centro de Terapia Intensiva (CASALI; SANTOS, 2010; ESTEVES et al., 2009; MATAS et al., 2005).

O PEATE avalia a atividade elétrica da via auditiva ascendente que reside ao longo de todo o caminho do tronco cerebral, segmento responsável pela maioria das funções vitais do organismo. O exame é simples, rápido, objetivo, não invasivo, e não é alternado com hipotermia moderada nem com altas doses de barbitúricos e outros depressores do sistema nervoso central (JARDIM; PERSON; RAPOPORT, 2008). Ele avalia a integridade da via auditiva desde o nervo auditivo até o tronco encefálico e ocorre durante os primeiros 10ms a partir do início da estimulação acústica (MATAS et al., 2005).

Cada onda do PEATE é gerada pela ativação de um componente subcortical da via auditiva. Essas ondas são geradas por ativação sequencial de estruturas da via auditiva e podem ser captadas por eletrodos de superfície posicionados na frente ou no vértex e nos lóbulos ou mastoídes do paciente (ROSA et al., 2014).

O PEATE é composto por sete ondas, sendo as ondas I, III e V as mais visíveis e de maiores valores clínicos. Quanto aos sítios geradores dessas ondas, a classificação mais utilizada atualmente é: I - porção distal do nervo auditivo ao tronco encefálico; II - porção proximal do nervo auditivo ao tronco encefálico; III - núcleo coclear; IV - complexo olivar superior; V - lemnisco lateral; VI - colículo inferior e VII - corpo geniculado medial (ESTEVES et al., 2009; SOUSA et al., 2008).

As ondas que compõem esse potencial apresentam um intervalo de tempo entre o estímulo sonoro e a resposta, denominado latência absoluta. Por sua vez, o intervalo de tempo entre as ondas é denominado intervalo ou latência interpico (ROSA et al., 2014). Clinicamente, o registro desse potencial pode ser analisado por diversos parâmetros: morfologia; latência absoluta e amplitude das ondas I, III e V; latências dos intervalos interpicos I-III, III-V e I-V; relação da amplitude e latência I-V e diferença interaural do intervalo I-V ou da latência absoluta da onda V entre as orelhas. As medidas de latências absolutas e intervalos interpicos são as mais extensivamente utilizadas para os propósitos clínicos (ESTEVES et al., 2009; SOARES et al., 2010).

A onda de maior amplitude é a onda V, podendo ser identificada em intensidades próximas ao limiar audiológico do indivíduo. Sua latência também varia sistematicamente com a intensidade, ou seja, quando a intensidade do estímulo é reduzida, sua latência aumenta (MATAS et al., 2005).

Vários autores investigaram a interferência de alguns fatores fisiológicos sobre o registro do PEATE. Tem-se estabelecido que algumas características relacionadas ao próprio

indivíduo, como idade, sexo e alteração hormonal, devem ser levadas em consideração. O prolongamento das latências das ondas em pessoas acima de 60 anos tem sido observado em alguns estudos, mas não em outros (ESTEVEES et al., 2009). O PEATE mostra boa correspondência com os limiares psicoacústicos nas frequências de 2000Hz e 4000Hz (HATTON; JANSSEN; STAPPELLS, 2012).

Cada serviço deve estabelecer seus valores de normalidade, uma vez que as latências absolutas das ondas dependem de fatores como o parâmetro de estímulo, o equipamento utilizado e as características populacionais (ROSA et al., 2014).

EMISSÕES OTOACÚSTICAS (EOA)

As EOA são energias sonoras de fraca intensidade que refletem as propriedades micromecânicas e ativas do órgão de Corti, podendo ser captadas no meato acústico externo de forma espontânea ou evocada por estímulo acústico (KEMP, 1978). Foram descobertas em 1978 pelo professor de biofísica da audição do *University College*, em Londres, Dr. David T. Kemp. Podem ser classificadas em: espontâneas, são captadas no MAE na ausência de estimulação acústica; evocadas, quando há captação de energia no MAE em resposta a um estímulo acústico (VASCONCELOS; SERRA; ARAGÃO, 2008).

As Emissões Otoacústicas Evocadas (EOAE) classificam-se em: transitórias ou transitientes (EOAET), quando evocadas por um estímulo acústico breve, normalmente um clique, de espectro amplo que abrange um gama de frequências; produto de distorção (EOA-EPD), quando evocadas por dois tons puros simultâneos (f_1 e f_2) que, por intermodulação, produzem como resposta um produto de distorção ($2f_1 - f_2$); estímulo-frequência (EOAE-EF), quando evocadas por sinal contínuo de fraca intensidade na frequência do estímulo apresentado. Essas últimas são menos usadas clinicamente em decorrência de o seu registro oferecer muitas dificuldades técnicas e o tempo de exame ser maior (VASCONCELOS; SERRA; ARAGÃO, 2008).

As EOAE são registradas na grande maioria dos indivíduos que apresentam audição normal sem alteração de orelha média, independentemente de idade e sexo. Sua presença indica a integridade do mecanismo coclear, podendo estabelecer se a resposta acústica obtida em determinada orelha está dentro dos limites da normalidade. A triagem com emissões otoacústicas apresenta menor número de falsos positivos e falsos negativos. Por sua rapidez, seu caráter não invasivo e sua fidedignidade, as EOAE são consideradas como um teste ideal para programas de triagem (VASCONCELOS; SERRA; ARAGÃO, 2008).

PRINCIPAIS ACHADOS ELETROFISIOLÓGICOS NA SÍNDROME DE TURNER

POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE TRONCO ENCEFÁLICO

Pesquisas envolvendo mulheres com ST e com deficiência sensorineural demonstraram que as elevações de limiares de tons puros tinham origem coclear. Outros estudos

revelaram que, submetidas à imitanciometria, essas pacientes apresentaram recrutamento objetivo de Metz¹ (ANDERSON et al., 1969).

Assim, Stenberg et al. (1999) resolveram estudar o “camundongo Turner” (X,0) e observaram que, nesse modelo animal, as latências aumentaram e a audição diminuiu precocemente, em comparação com o camundongo controle. A morfologia mostrou a perda das células ciliadas externas (CCE) e das células ciliadas internas (CCI) patológicas em “camundongo Turner”. Esses fatos sugeriram a possibilidade de haver correlação direta entre as latências aumentadas, a audição diminuída e os fatores genéticos associados ou não à falta de estrógeno.

Em um estudo posterior, também ao investigar “camundongo Turner” (39,X), a coloração de receptores de estrógeno alfa (ER α) foi praticamente idêntica àquela encontrada em camundongos normais (STENBERG et al., 2001, 2002). Porém os receptores de estrógeno beta (ER β) mostraram uma fraca ou nenhuma coloração nas células sensoriais (STENBERG et al., 2001, 2002). Concluiu-se que o *down regulation* dos receptores de estrógeno podem ser a causa desses resultados, haja vista que os camundongos Turner carecem desse hormônio. Além disso, sabe-se que, após a ovariectomia em ratas, os receptores de estrógeno são *down regulated* no útero. Esses camundongos apresentam latências de PEATE mais longas, semelhantes àsquelas encontradas em pacientes com ST. Esse fato pode indicar um componente central, além de danos nas células ciliadas (HULTCRANTZ et al., 2000).

Uma vez que a perda dos ER β com a idade aumentam a degeneração neuronal no cérebro, os efeitos auditivos centrais devem ser considerados (WANG et al., 2001). Em um dos fetos Turner, uma cóclea encurtada foi vista. Isso poderia reforçar a hipótese de que as deficiências auditivas na ST podem estar relacionadas com os distúrbios de crescimento das pacientes (BARRENÄS; LANDIN-WILHELMOSEN; HANSON, 2000).

Ninhada de camundongo 39,X apresentou limiares auditivos similares em função da idade, assim como o camundongo CBA/Ca. Os camundongos Turner 39,X mostraram uma diferença no padrão de sensibilidade auditiva em comparação com os camundongos CBA/Ca. Essa diferença foi particularmente evidente na região de alta frequência. Com cinco meses de idade, os camundongos Turner apresentaram mudança de limiar normal. Ao comparar esses camundongos com animais de um ano de idade, decréscimos adicionais na sensibilidade foram encontrados no camundongo Turner. Nessa idade, esses camundongos mostraram uma mudança de limiar de cerca de 20dB nas frequências mais altas, no entanto as frequências mais baixas não foram tão fortemente afetadas. Com o aumento da idade, foram encontradas mais perdas do tronco encefálico (HULTCRANTZ et al., 2000).

Os camundongos Turner com 18 meses de idade mostraram uma mudança no limiar nas frequências altas de 30 a 50dB e mudança no limiar nas frequências mais baixas de 20 a 30dB.

1 O recrutamento objetivo de Metz, é definido como sendo a diferença entre o limiar da via aérea e o reflexo acústico estapediano contralateral que resulta em 60dB ou menos em pacientes com perda auditiva sensorioneural (LINARES, 2011). Gelfand (1989), Jerger S. e Jerger J. (1989) *apud* Conselhos Federal e Regionais de Fonoaudiologia (2013) consideram como reflexos presentes diminuídos quando a diferença entre o reflexo contralateral e o limiar auditivo for de 65dB ou menos.

Essas descobertas demonstraram claramente uma perda da sensibilidade auditiva dependente da idade, de acordo com as avaliações realizadas através do PEATE. Durante o primeiro ano de vida, a perda auditiva progrediu rapidamente nas regiões de altas e médias frequências em comparação com o camundongo CBA/Ca. A progressão da perda auditiva continuou em um ritmo substancial ao longo do ano seguinte de vida (HULTCRANTZ et al., 2000).

Coleman et al. (1994) relataram que as ratas ovariectomizadas tinham PEATE com latências médias mais longas, especialmente entre as ondas I e II, e que o prolongamento foi revertido através de tratamento com estrógeno. Esses resultados estão de acordo com as latências mais longas nos camundongos Turner, que não têm estrógeno naturalmente (HULTCRANTZ et al., 2000).

As latências da primeira onda do PEATE foram determinadas para jovens camundongos CBA/Ca e camundongos Turner de idades diferentes. A latência para os camundongos CBA/Ca a 40dBNPS (decibel nível de pressão sonora) foi de 3,1ms, e a latência diminuiu para 2,4ms a 90dBNPS. As latências obtidas a partir dos camundongos Turner foram divididas em duas populações. A primeira era constituída de três camundongos que mostravam um aumento moderado nos limiares do PEATE (entre 55 e 60dBNPS) e as medidas de latências que foram um pouco atrasadas variando entre 2,9 e 2,6ms em seus respectivos valores limites do PEATE (HULTCRANTZ et al., 2000).

O PEATE do camundongo Turner mostrou uma perda auditiva progressiva na região de alta frequência maior que a perda auditiva encontrada nos camundongos controle, além de terem apresentado latências aumentadas da onda I (HULTCRANTZ et al., 2000). A perda das CCE foi aparente na espira basal da cóclea dos camundongos Turner. Esses resultados indicam que problemas de audição no camundongo Turner parecem ser de origem coclear com um componente do nervo auditivo (VIII par craniano). Vale ressaltar que esse modelo de camundongo Turner parece apresentar problemas auditivos bastante semelhantes àqueles encontrados em seres humanos, e pode, portanto, ser utilizado como modelo no estudo da patologia auditiva relacionada a essa síndrome (HULTCRANTZ et al., 2000).

Güngör et al. (2000) realizaram PEATE em 70 orelhas de pacientes Turner. Eles observaram que as latências da onda I e III em pacientes ST foram significativamente maiores do que as dos controles normais ($p < 0,05$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as latências interpicos I-III, III-V, IV e o pico médio de latência da onda V dos pacientes e controles ($p > 0,05$).

Nas ratas, as latências prolongadas do PEATE foram observadas após a ovariectomia, com uma reversão após reposição com estrógeno (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006). Esses autores propuseram que o estrógeno altera a atividade, tanto da estrutura auditiva periférica quanto da estrutura auditiva central. Eles também sugeriram que existe uma faixa ótima para a redução da latência originária do tratamento com estrógeno.

Em um camundongo naturalmente deficiente de estrógeno, o “camundongo Turner” (39,X), perda auditiva precoce e latências do PEATE mais longas também têm sido observadas (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006). O conteúdo dos receptores de

estrógeno foi investigado nesse camundongo, e uma coloração geralmente fraca das células ciliadas internas do órgão de Corti foi encontrada. Esse fato demonstra que há diferença entre o “camundongo Turner” (39,X) e camundongos normais (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006).

Em um grupo de pacientes com ST, onde a perda auditiva sensorioneural foi constatada (quatro pacientes), os resultados obtidos no PEATE também mostraram um aumento da onda I em duas pacientes. Não obstante, nenhuma variabilidade do intervalo temporal foi encontrada nas quatro pacientes examinadas (SERRA et al., 2003). Por outro lado, Hultcrantz (2003) observou que é comum encontrar um declínio sensorioneural para as frequências médias em garotas jovens com ST, mas isso raramente leva à perda auditiva. Ao longo do tempo, o declínio se torna mais largo e profundo, levando a problemas de audição e consequentes problemas sociais decorrentes dessa perda.

Recentemente, foi demonstrado que ratas ovariectomizadas tratadas com estrógeno mostraram mudanças das latências do PEATE (HULTCRANTZ, 2003). Estudos em animais mostraram que ER estão presentes na orelha interna de camundongo ST (o qual não produz estrógeno), o rato β nocauteado (que falta um ER) e o ovariectomizado, ratos tratados com estrógeno. Isso pode indicar que, pelo menos, alguns dos problemas relacionados com a audição na ST não são causadas por falta de ER. Embora existam indícios de que o estrógeno pode ter um efeito benéfico sobre a audição, são necessárias novas investigações (HULTCRANTZ, 2003).

Os camundongos Turner mostraram a perda de resposta auditiva de tronco encefálico com aumento da idade, o que pode estar relacionado com a falta de estrógeno (GAWRON et al., 2008). Essa hipótese havia sido confirmada por Coleman et al. (1994), que mostraram melhora nos valores de latências do PEATE em camundongos ovariectomizadas, após tratamento com reposição hormonal.

Gawron et al. (2008) apontaram que todas as latências do PEATE foram significativamente prolongadas em pacientes com ST, quando comparadas às do grupo controle. A morfologia da resposta foi alterada em 14,7% dos casos. O percentual dos distúrbios na cóclea e em partes superiores da via auditiva ao tronco encefálico em pacientes com mosaïcismo, foi 45,4 e 40,9%, enquanto que, em pacientes com monossomia, foi 68,9 e 62%. Além dos resultados que refletem diferentes distúrbios cocleares, os resultados do PEATE revelaram diminuição da função do nervo coclear. Acredita-se que essa diminuição de função esteja relacionada a um tipo de distúrbio neuropático (GAWRON et al., 2008).

Em 2001, Stenberg et al. mapearam receptores com estrógenos imunohistoquímicos na orelha interna humana e, em 2002, também fizeram esse mapeamento em ratas com Turner. Em 2003, esses autores, estudaram um efeito de estrógenos e antiestrógenos em receptores de estrógeno na cóclea de ratas ovariectomizadas. No entanto, no estudo realizado por Bergamaschi et al. (2008) nenhuma associação significativa entre terapia com reposição de estrógeno e PASN foi encontrada.

Doenças otológicas e perda auditiva são muito frequentes em pacientes com ST. Portanto, ressalta-se que a ST não é apenas um fator de risco para doenças de orelha média

crônica que podem começar na primeira infância, mas é também uma condição de danos auditivos e, subsequente desabilidade, que pode aparecer precocemente ou durante a puberdade. Assim sendo, as pacientes com ST devem ser submetidas a acompanhamento audiológico e otológico regular e adequado pelo menos uma vez ao ano. Se essas pacientes apresentarem problemas otológicos, os acompanhamentos devem acontecer com maior frequência (BERGAMASCHI et al., 2008).

Em se tratando de pacientes com ST, é preciso começar a terapia adequada para as doenças de orelha média e para identificar perdas auditivas em estágios precoces, visando assim, a reduzir o impacto em funções sociais, acadêmicas e realizações de trabalho. Pacientes com idade pré-escolar devem ser cuidadosamente examinadas uma vez que a perda auditiva pode ser percebida nessa idade, e pode ser confundida com problemas como retardo mental e déficit de aprendizado (BERGAMASCHI et al., 2008).

Gawron et al. (2008) realizaram estudo envolvendo pacientes com ST e identificaram alteração no PEATE em 53 (52,0%) orelhas, a maioria dos distúrbios abrangeu alongamento das latências absolutas, onda I estava alongada em 25 (24,5%) orelhas, latência isolada da onda V em 1 caso e todas as latências absolutas em 27 (26,5%) casos (GAWRON et al., 2008). Todas as latências absolutas do PEATE foram prolongadas com significância estatística em pacientes com ST na comparação com o grupo controle. A morfologia da resposta foi distorcida em 15 (14,7%) orelhas. Os distúrbios auditivos em relação ao genótipo das pacientes foram avaliados. Além dos resultados que refletem diferentes distúrbios cocleares, os resultados do PEATE revelaram que a função do nervo coclear estava prejudicada no nível do tronco cerebral. Esse prejuízo pode ser causado por um tipo de distúrbio neuropático (GAWRON et al., 2008).

Em pesquisa realizada por Hederstierna, Hultcrantz e Rosenhall (2009b), PEATE foi registrado. Eles observaram que em casos de PASN, as latências das ondas do PEATE, que estão dentro dos intervalos observados em indivíduos com audição normal, ou com um aumento moderado da onda de latência V de 0,1ms ou menos por 10dB de perda auditiva em 4kHz, excedendo 50dBNA, são fortes indicativos de perda auditiva coclear. Esses autores demonstraram ainda que a perda auditiva retrococlear, por exemplo, devido a *schwannoma* vestibular, faz com que haja significativo prolongamento das ondas do PEATE. Lesões de tronco encefálico causam perda ou prolongamentos de latência e distúrbios de configuração das ondas do PEATE. Neuropatia auditiva também provoca severa anormalidade das respostas do PEATE.

Hederstierna, Hultcrantz e Rosenhall (2009b) desenvolveram estudos nos quais as ondas do PEATE de latência V estavam dentro da referência média +2DP (desvio padrão) em 27 de 30 mulheres com ST. Vinte desses casos tiveram ligeira a moderada deficiência na audição, declínios de média frequência, ou deficiência isolada para alta frequência. Nesse estudo, três casos apresentaram registros do PEATE anormais. Uma mulher apresentou latência da onda V simetricamente prolongada em ambas às orelhas. Não houve diferença na latência interaural; os índices de reconhecimento de fala no ruído foram normais em ambas

às orelhas, assim como os resultados audiométricos. Nesse caso, com razoável segurança isso exclui a neuropatia auditiva, patologia retrococlear e lesão de tronco encefálico.

Como já foi mencionado, as latências médias do PEATE nos casos de ST não foram significativamente prolongadas em comparação aos controles. Pelo contrário, as ondas do PEATE de latências V foram um pouco menores no grupo com ST em relação ao grupo controle, e a diferença foi estatisticamente significativa para a onda V (HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009b). Esse achado intrigante pode ser explicado pelas diferenças anatômicas relacionadas com o comprimento mais curto do nervo coclear. No entanto, há relatos contraditórios na literatura sobre o conceito de que as diferenças de tamanho de estruturas anatômicas pode ser a base para as diferenças de gênero nas latências do PEATE. Em estudos anteriores envolvendo “ratos Turner” com perda profunda de audição, latências prolongadas em onda I foram encontradas. Em mulheres com ST, latências absolutas do PEATE prolongadas têm sido relatadas (HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009b).

O PEATE anormal pode sugerir função coclear prejudicada, nesse caso, pode ser causado por um distúrbio neuropático ou defeito no gânglio espiral. De fato, “camundongos Turner” apresentam uma perda de potencial evocado auditivo com o aumento da idade. Tem-se especulado que os estrógenos possuem um efeito protetor sobre a audição. Pesquisas demonstram que um camundongo com receptor de estrógeno- β nocauteado (BERKO) desenvolve hipocelularidade neural no córtex somatossensorial. Por outro lado, camundongos BERKO são mais suscetíveis a problemas de audição. Estudos apontam, como foi relatado, que há melhora do PEATE em ratas ovariectomizadas, após reposição de estrógeno (STENBERG et al., 2002). No entanto, estudos demonstram que o risco de desenvolver PASN na ST foi maior quando a reposição de estrógeno começou depois dos 13 anos de idade, ou quando as mulheres apresentavam deficiência de estrógeno por mais de dois anos (HAN; CADGE; CONWAY, 2006; MELTSER et al., 2008; WANG et al., 2001).

Não se sabe se a deficiência auditiva associada à carência de estrógeno é devida à pobre mineralização da cápsula coclear ou à falta de estimulação dos receptores de estrógeno, resultando em um desenvolvimento anormal da orelha interna. Esse efeito protetor do estrógeno sobre a audição não pôde ser confirmado por estudos envolvendo pacientes com ST (ALVES; OLIVEIRA, 2014; HAN; CADGE; CONWAY, 2006; MELTSER et al., 2008; WANG et al., 2001).

Em pacientes com ST, Bergamaschi et al. (2008) recomendam que sejam adotados os seguintes procedimentos: realização de um exame de PEATE com varredura neonatal; uma primeira avaliação com audiometria de respostas condicionadas de 18 a 24 meses de vida; e um acompanhamento anual com avaliações otorrinolaringológica e audiológica.

EMISSÕES OTOACÚSTICAS EVOCADAS

Serra et al. (2003), após submeterem 21 pacientes com ST a EOAET, verificaram a presença de resposta em seis pacientes (12 orelhas) e a ausência em 15 pacientes (28 orelhas).

Gawron et al. (2008) realizaram estudos envolvendo pacientes com ST e identificaram que distúrbios na EOAEPD estavam presentes em 32 (41,4%) orelhas; esses resultados corresponderam quase completamente com a audiometria tonal.

As amplitudes das EOAET, em mulheres com ST, não diferiram das referências quando o limiar auditivo foi de 30dBNA ou melhor. Todas as mulheres com ST e com EOAET identificáveis apresentaram resultados normais no PEATE, eliminando, assim, a probabilidade de neuropatia auditiva (HEDERSTIERNA, HULTCRANTZ E ROSENHALL, 2009b).

ACOMPANHAMENTO AUDIOLÓGICO, EVOLUÇÃO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O acompanhamento audiológico de todas as pacientes com ST é fundamental, independentemente de apresentarem ou não uma história de audição normal (OSTBERG et al., 2004). A única forma de reduzir a perda auditiva em mulheres com ST está relacionada com o diagnóstico e o tratamento precoce dos problemas otorrinolaringológicos, principalmente no período da infância das pacientes (OSTBERG et al., 2004). Dada à alta prevalência da ST, fonoaudiólogos e outros profissionais de saúde devem estar bem informados acerca dos prognósticos e resultados potenciais de tratamentos envolvendo suas pacientes. A informação é ferramenta indispensável não só na identificação precoce dos problemas otorrinolaringológicos, como também no processo de escolha e implementação da intervenção adequada (DHOOGHE et al., 2005).

Deve ser dada maior prioridade aos cuidados dos problemas otológicos na infância de pacientes com ST, assim como na prevenção das consequências desses problemas, em longo prazo, na vida adulta (CAREL et al., 2005). O aumento da vigilância por efusões de orelha média deve ocorrer em meninas com ST até pelo menos de 7 a 8 anos de idade, e por mais tempo para aquelas com um histórico de OM. A avaliação deve incluir otoscopia, de preferência otoscopia pneumática, imitanciometria, ou ambas pelo menos anualmente (BONDY et al., 2007).

A terapia para otite média em meninas com ST deve ser administrada de forma agressiva, devido ao significativo impacto que a perda auditiva pode gerar na fala, no desenvolvimento da linguagem e no risco de formação de colesteatoma naquelas com otorreia persistente. Meninas com ST devem ser avaliadas quanto à persistência de fluido da orelha média durante o período de aproximadamente 6 a 10 semanas após um episódio de OM aguda para documentar se a efusão foi eliminada. Meninas que têm efusões de orelha média, persistentes por mais de três meses ou episódios recorrentes de OM aguda (supurativa) devem ser encaminhadas para um especialista em otorrinolaringologia. Cirurgias comuns para OM recorrentes e problemas nas vias aéreas incluem a colocação de tubo de ventilação, amigdalectomia e adenoidectomia (BONDY et al., 2007).

A remoção das adenoides pode agravar a disfunção palatal e influenciar negativamente a qualidade da fala e, portanto, esses são fatores que devem ser levados em consideração

antes da cirurgia. Meninas ou mulheres com diagnóstico de ST em idade mais avançada devem ser encaminhadas para um fonoaudiólogo, no momento do diagnóstico. Para aquelas com história de OM ou perda auditiva, as avaliações audiológicas são recomendadas anualmente ou de acordo com o fonoaudiólogo responsável. Nas meninas mais velhas e mulheres com ST sem história de perda auditiva, a vigilância audiológica deve ser garantida a cada dois ou três anos. O tratamento assíduo de problemas de orelha, nariz e garganta na infância e o ato de evitar possíveis lesões adicionais à orelha interna podem reduzir o risco de perda de audição (BONDY et al., 2007).

Devido à complexidade e à multiplicidade de manifestações clínicas relacionadas à síndrome de Turner, o tratamento das pacientes deve envolver uma equipe multidisciplinar (MORGAN, 2007). Dessa maneira, os profissionais da área de saúde devem saber diferenciar as principais características das PAC e das PASN na síndrome de Turner. A partir da compilação de vários estudos foi possível listar as principais características das perdas auditivas presentes na síndrome de Turner (Quadro 3) (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2003; ASHA, 2005; BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSSEN; HANSON, 2000; BECKMAN; CONWAY; CADGE, 2004; DHOOGHE et al., 2005; FISH et al., 2009; HALL; RICHTER; CHOO, 2009; HAMELIN et al., 2006; HAN; CADGE; CONWAY, 2006; HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009a, 2009b; HULTCRANTZ; SYLVÉN, 1997; HSIEH et al., 2009; KING et al., 2007; SERRA et al., 2003).

Quadro 3 - Características das perdas auditivas condutiva e sensorineural na síndrome de Turner.

Características	PAC	PASN
Idade	Pacientes mais jovens	Pacientes mais velhas
Alterações da orelha média	Sim	Não
Alterações da orelha interna	Não	Sim
Malformações craniofaciais	Sim	Não
(Genótipo) Monossomia 45,X	Sim	Sim
Otites médias	Sim	Não
Diminuição do nível sérico do IGF-1	Sim	Sim
Caráter progressivo	Não	Sim
Diminuição do nível sérico de estrógenos	Não	Sim
Diminuição da densidade mineral óssea	Sim	Não
Herança do X paterno	Não	Sim
Deleção do braço curto "p" do cromossomo X	Sim	Sim
Deleção do braço longo "q" do cromossomo X	Não	Sim
Alterações do nervo vestibulococlear (nervo auditivo)	Não	Sim
Prevalência	10 a 47%	50-90%
Diagnóstico	Avaliação audiológica	Avaliação audiológica

Por outro lado, as pacientes devem ser informadas a respeito das otites e suas consequências. Crianças com otite média recorrente precisam ser acompanhadas em intervalos regulares, visando a minimizar as sequelas. Pacientes com deficiências auditivas devem ser instruídas a usar aparelho auditivo com o objetivo de reduzir os efeitos deletérios da perda auditiva na sua vida social (HULTCRANTZ; SYLVÉN, 1997). É recomendável que as pacientes mais velhas, portadoras de PASN, sejam orientadas de forma a ter consciência da importância de se submeter aos exames audiométricos a cada intervalo de três ou cinco anos (BARRENÄS; NYLÉN; HANSON, 1999).

A perda auditiva em mulheres com ST não é um sinal clinicamente evidente na maioria dos casos (GAWRON et al., 2008), o que reforça a necessidade de avaliação auditiva completa regularmente.

Exame otológico regular é essencial, uma vez que 17% dos adolescentes e 60% dos adultos com ST desenvolvem PASN. Em pacientes mais jovens, a PAC foi mais comum. Diretrizes recentes recomendam a triagem pelo menos a cada dois ou três anos em todos os pacientes assintomáticos, e, mais frequentemente, em pessoas com perda auditiva diagnosticada ou novos sintomas de problemas auditivos (GAWLIK; MALECKA-TENDERA, 2013).

A imitanciometria é indicada para verificar a condição da orelha média (por exemplo, a continuidade da membrana timpânica, a pressão da orelha média, a presença de reflexo do músculo estapédio); a tomografia computadorizada de osso temporal é indicada para pacientes com doença da orelha média progressiva e colesteatoma; o PEATE deve ser solicitado quando há necessidade de investigar danos nas vias auditivas centrais; e as EOAE podem ser indicadas para avaliar se as células ciliadas externas estão funcionando corretamente (ALVES; OLIVEIRA, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças otológicas e consequentes perdas auditivas são frequentes em pacientes com ST. Os distúrbios da orelha média começam na infância e a perda auditiva tem início na primeira década de vida. A deficiência auditiva pode determinar deficits na linguagem, no desenvolvimento cognitivo, intelectual, cultural e social, o que aumenta o risco de isolamento e depressão dessas pessoas. Além disso, o comprometimento da audição pode causar desequilíbrio postural, que aumenta o risco de fratura óssea.

Por outro lado, os procedimentos diagnósticos e terapêuticos precoces ajudam a minimizar as consequências das complicações decorrentes das perdas auditivas. Esses procedimentos devem ser realizados por fonoaudiólogos e outros profissionais de saúde capazes de identificar as principais características das PAC e das PASN. Desta forma, os prognósticos das pacientes com ST tornam-se mais precisos e os seus tratamentos mais adequados.

Existe correlação entre a alta prevalência de otite média e as perdas auditivas condutivas em pacientes com ST. No entanto, até o presente momento não foi encontrado um padrão consistente de malformações cocleares que explique a ocorrência precoce de perda

auditiva sensorineural nas pacientes avaliadas. Por conseguinte, sugere-se que sejam investigadas possíveis anormalidades morfológicas da cóclea, de modo a esclarecer a patogênese da perda auditiva sensorineural em pacientes com Síndrome de Turner.

REFERÊNCIAS

- ALVES, C.; OLIVEIRA, C. S. Hearing loss among patients with Turner's syndrome: literature review. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, São Paulo, v. 80, n. 3, p. 257-263, 2014.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Health supervision for children with Turner syndrome. *Pediatrics*. Springfield, v. 111, n. 3, p. 692-702, 2003.
- AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION. *Type, degree, and configuration of hearing loss*. Rockville, 2005.
- ANDERSON, H. et al. Hearing impairment in Turner's Syndrome. *Acta oto-laryngologica*, Lund, v. 247, p.1-26, 1969. Supplementum.
- AQUINO, J. E. A. P.; CRUZ FILHO, N. A.; AQUINO, J. N. P. Tratamento cirúrgico do colesteatoma em crianças e adolescentes. Análise de 200 pacientes. *Arq. Int. Otorrinolaringol.*, São Paulo, v. 10, n. 1, p. 55-61, 2006.
- ALWAN, A. et al. Turner Syndrome Genotype and phenotype and their effect on presenting features and timing of Diagnosis. *Int. J. Health Sciences*. Qassim, v. 8, n. 2, p. 195-202, 2014.
- BARROS, L. E. M. de. *Estudo de prevalência de gênero e causas da surdez nos alunos do instituto nacional de educação de surdos-INES-RJ*. 2009.72 f. Dissertação (Mestrado Profissionalizante em Fonoaudiologia) - Fonoaudiologia, Universidade Veiga de Almeida, Rio de Janeiro, 2009.
- BATCH, J. Turner syndrome in childhood and adolescence. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metabol.*, Amsterdam, v. 16, n. 3, p. 465-482, 2002.
- BAKALOV, V. K. et al. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Springfield, v. 89, p. 3516-3520, 2004.
- BARRENÄS, M. L.; LANDIN-WILHELMSEN, K.; HANSON, C. Ear and hearing in relation to genotype and growth in Turner syndrome. *Hear. Res.*, Amsterdam, v. 144, n. 1/2, p. 21-28, 2000.
- BARRENÄS, M. L.; NYLÉN, O.; HANSON, C. The influence of karyotype on the auricle, otitis media and hearing in Turner syndrome. *Hear. Res.* Amsterdam, v. 138, n. 1/2, p. 163-170, 1999.
- BAXTER, M.; AGRAWAL, Y. Vestibular dysfunction in Turner syndrome: a case report. *Otol. Neurotol.*, Hagerstown, v. 35, n. 2, p. 294-296, 2014.
- BECKMAN, A.; CONWAY, G. S.; CADGE, B. Audiological features of Turner's syndrome in adults. *Int. J. Audiol.*, Hamilton, v. 43, n. 9, p. 533-544, 2004.
- BERGAMASCHI, R. et al. Hearing loss in Turner syndrome: results of a multicentric study. *J. Endocrinol. Invest.*, Milano, v. 31, n. 9, p. 779-783, 2008.
- BERTELLONI, S. et al. Volumetric bone mineral density in young women with Turner's syndrome treated with estrogens or estrogens plus growth hormone. *Hear. Res.*, Amsterdam, v. 53, p. 72-76, 2000.
- BONDY, C. A. et al. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, Springfield, v. 92, n. 1, p. 10-25, 2007.
- CAREL, J. C. et al. Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, Springfield, v. 83, n. 5, p. 1462-1466, 1998.
- CAREL, J. C. et al. Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, Springfield, v. 90, n. 4, p. 1992-1997, 2005.
- CARVALHO, M. F. P.; RIBEIRO, F. A. Q. As deficiências auditivas relacionadas às alterações do DNA mitocondrial. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, Rio de Janeiro, v. 68, n. 2, p. 268-275, 2002.
- CASALI, R. L.; SANTOS, M. F. C. dos. Auditory Brainstem Evoked Response: response patterns of fullterm and premature infants. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, São Paulo, v. 76, n. 6, p. 729-738, 2010.

- COLEMAN, J. R. et al. Auditory brainstem responses after ovariectomy and estrogen replacement in rat. *Hear. Res.*, Amsterdam, v. 80, n. 2, p. 209-215, 1994.
- CORDTS, E. B. et al. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review. *Arch. Gynecol. Obstet.*, München, v. 283, p. 635-643, 2011.
- DAVENPORT, M. L. et al. Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome. *Hear. Res.*, Amsterdam, v. 57, n. 5-6, p. 157-164, 2002.
- DAVENPORT, M. L. Approach to the Patient with Turner Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, Springfield, v. 95, p. 1487-1495, 2010.
- DAVENPORT, M. L. et al. Growth hormone treatment does not affect incidences of middle ear disease or hearing loss in infants and toddlers with Turner syndrome. *Horm. Res. Paediatr.*, Basel, v. 74, n. 1, p. 23-32, 2010.
- DHOOGHE, I. J. M. et al. Otologic disease in turner syndrome. *Otology and Neurotology.* Hagerstown, v. 26, n. 2, p. 145-150, 2005.
- DONALDSON, M. D. C. et al. Optimizing management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. *Arch. Dis. Child.*, London, v. 96, p. 513-520, 2006.
- DUMANCIC, J. et al. Characteristics of the craniofacial complex in Turner syndrome. *Arch. Oral Biol.*, Oxford, v. 55, p. 81-88, 2010.
- ELKIND-HIRSCH, K. et al. Cyclic steroid replacement alters auditory brainstem responses in young women with premature ovarian failure. *Hear. Res.*, Amsterdam, v. 64, n.1, p. 93-98, 1992.
- EL-MANSOURY, M. et al. Hypothyroidism is common in Turner syndrome: results of five-year follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, Springfield, v. 90, p. 2131-2135, 2005.
- EL-MANSOURY, M. et al. Impaired body balance, fine motor function and hearing in women with Turner syndrome. *Clin. Endocrinol.*, Oxford, v. 71, p. 273-278, 2009.
- ESTEVEZ, M. C. B. N. et al. Estudo das latências das ondas dos potenciais auditivos de tronco encefálico em indivíduos normo-ouvintes. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, São Paulo, v. 75, n. 3, p. 420-425, 2009.
- FISH, J. H. 3rd et al. Morphology studies of the human fetal cochlea in turner syndrome. *Ear Hear.*, Baltimore, v. 30, n. 1, p. 143-146, 2009.
- FOUDILA, T.; SÖDERSTRÖM-ANTTILA, V.; HOVATTA, O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum. Reprod.*, Oxford, v.14, n. 2, p. 532-535, 1999.
- GAWRON, W. et al. Evaluation of hearing organ in patients with Turner syndrome. *Int. J. Pediat. Otorhinolaryngol.*, Amsterdam, v. 72, n. 5, p. 575-579, 2008.
- GAWLIK, A. MALECKA-TENDERA, E. Transitions in endocrinology treatment of Turner's syndrome during transition. *Eur. J. Endocrinol.*, Oslo, v. 170, n. 2, p. R57-74, 2013.
- GRAVHOLT, C. H. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur. J. Endocrinol.*, Oslo, v. 151, n. 6, p. 57-87, 2004.
- GRAVHOLT, C. H. Clinical practice in Turner syndrome. *Nat. Clin. Prac. Endocrinol. Metab.*, London, v. 1, n. 1, p. 41-52, 2005.
- GÜNGÖR, N. et al. High frequency hearing loss in Ullrich-Turner syndrome. *Eur. J. Pediatr.*, Berlin, v. 159, n. 10, p. 740-744, 2000.
- HAGEN, C. P. et al. FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype: longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty. *Hum. Reprod.*, Oxford, v. 25, n. 12, p. 3134-3141, 2010.
- HALL, J. E.; RICHTER, G. T.; CHOO, D. I. Surgical management of otologic disease in pediatric patients with Turner syndrome. *Int. J. Pediat. Otorhinolaryngol.*, Amsterdam, v. 73, n. 1, p. 57-65, 2009.
- HAMELIN, C. E. et al. Genomic imprinting in Turner syndrome: effects on response to growth hormone and on risk of sensorineural hearing loss. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, Springfield, v. 91, n. 8, p. 3002-3010, 2006.
- HAN, T. S.; CADGE, B.; CONWAY, G. S. Hearing impairment and low bone mineral density increase the risk of bone fractures in women with Turner's syndrome. *Clin. Endocrinol.*, London, v. 65, n. 5, p. 643-647, 2006.
- HATTON, J. L., JANSSEN, R. M.; STAPPELLS, D. R. Auditory brainstem responses to bone-conducted brief tones in young children with conductive or sensorineural hearing loss. *Int. J. Otolaryngol.*, New York, v. 2012, p. 1-12, 2012.

- HEDERSTIERNA, C.; HULTCRANTZ, M.; ROSENHALL, U. A longitudinal study of hearing decline in women with Turner syndrome. *Acta OtoLaryngol.*, Stockholm, v. 27, p. 1-8, 2009a.
- HEDERSTIERNA, C.; HULTCRANTZ, M.; ROSENHALL, U. Estrogen and hearing from a clinical point of view; characteristics of auditory function in women with Turner syndrome. *Hear. Res.*, Amsterdam, v. 252, p. 3-8, 2009b.
- HSIEH, D. L. et al. Hearing in noise test in subjects with conductive hearing loss. *J. Formos. Med. Assoc.*, Taipei, v. 108, n. 12, p. 937-942, 2009.
- HULTCRANTZ, M. et al. Characterization of hearing in an X,0 'Turner mouse'. *Hear. Res.*, Amsterdam, v. 143, n. 1-2, p. 182-188, 2000.
- HULTCRANTZ, M. Ear and hearing problems in Turner's syndrome. *Acta Oto-Laryngologica*. Stockholm, v. 123, n. 2, p. 253-257, 2003.
- HULTCRANTZ, M.; SIMONOSKA, R.; STENBERG, A. E. Estrogen and hearing: a summary of recent investigations. *Acta Oto-Laryngologica*. Stockholm, v. 126, n. 1, p. 10-14, 2006.
- HULTCRANTZ, M.; SYLVÉN, L.; BORG, E. Ear and hearing problems in 44 middle-aged women with Turner's syndrome. *Hear. Res.*, Amsterdam, v. 76, n. 1/2, p. 127-132, 1994.
- HULTCRANTZ, M.; SYLVÉN, L. Turner's syndrome and hearing disorders in women aged 16-34. *Hear. Res.*, Amsterdam, v. 103, n. 1/2, p. 69-74, 1997.
- JARDIM, M.; PERSON, O. C.; RAPOPORT, P. B. Brainstem auditory evoked potentials as a method to assist the diagnosis of brain death. *Pró-Fono.*, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 123-128, 2008.
- JERGER, J.; JOHNSON, K. Interactions of age gender, and sensorineural hearing loss on ABR latency. *Ear Hear.*, Baltimore, v. 9, n. 4, p. 168-176, 1988.
- JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING. Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics*, Springfield, v. 120, n. 4, p. 898-921, 2007.
- KING, K. A. et al. Analysis of auditory phenotype and karyotype in 200 females with Turner syndrome. *Ear Hear.*, Baltimore, v. 28, n. 6, p. 831-841, 2007.
- LYON, A. J.; PREECE, M. A.; GRANT, D. B. Growth curves for girls with Turner syndrome. *Arch. dis. child.*, London, v. 60, n. 10, p. 932-935, 1985.
- MAKISHIMA, T. et al. Otolaryngologic markers for the early diagnosis of Turner syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, Amsterdam, v. 73, n. 11, p. 1564-1567, 2009.
- MANDELLI, S. A.; ABRAMIDES, D. V. M. Manifestações clínicas e fonoaudiológicas na síndrome de Turner: estudo bibliográfico. *Rev. Cefac.*, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 146-155, 2012.
- MARZELLI, M. J. et al. Neuroanatomical spatial patterns in Turner syndrome. *Neuroimage*, Orlando, v. 55, p. 439-447, 2011.
- MATAS, C. G. et al. Brainstem Auditory Evoked Potential in Individuals with conductive and sensorineural hearing losses. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, São Paulo, v. 9, n. 4, p. 280-286, 2005.
- MORGAN, T. Turner Syndrome: Diagnosis and Management. *Am. Fam. Physician*. Kansas City, v. 76, n. 3, p. 405-410, 2007.
- MORIMOTO, N. et al. Hearing loss in Turner syndrome. *J. Pediatr.*, St. Louis, v. 149, n. 5, p. 697-701, 2006.
- NATHWANI, N. C. et al. Blood pressure and Turner syndrome. *Clin. Endocrinol.*, Oxford, v. 52, p. 363-370, 2000.
- OLIVEIRA, C. S.; ALVES, C.. The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner Syndrome. *Endocrinol. Nutr.*, Barcelona, v. 58, n. 8, p. 433-442, 2011.
- OLIVEIRA, C. S. et al. Audiological abnormalities in patients with Turner syndrome. *Am. J. Audiol.*, Rockville, v. 22, n. 2, p. 226-232, 2013.
- O'MALLEY, M. R. et al. Chronic ear surgery in patients with syndromes and multiple congenital malformations. *Laryngoscope.*, St. Louis, v. 117, n. 11, p. 1993-1998, 2007.
- OSTBERG, J. E. et al. Oestrogen deficiency and growth hormone treatment in childhood are not associated with hearing in adults with turner syndrome. *Horm. Res.*. Basel, v. 62, n. 4, p. 182-186, 2004.
- PARKER, K. L. et al. Screening girls with Turner syndrome: the National Cooperative Growth Study experience. *J. Pediatr.*, St. Louis, v. 143, n. 1, p. 133-135, 2003.

- PARKIN, M.; WALKER, P. Hearing loss in Turner syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, Amsterdam, v. 73, n. 2, p. 243-247, 2009.
- PASQUINO, A. M. et al. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Springfield, v. 82, n. 6, p. 1810-1813, 1997.
- REYES, T. M. E. et al. Estudio preliminar sobre el tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante en el síndrome de Turner. *Rev. cuba. endocrinol.*, v. 24, n. 2, p. 161-175, 2013.
- ROSA, L. A. C. et al. Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico: valores de referência em relação à idade. *CoDAS*, São Paulo, v. 26, n. 2, p. 117-121, 2014.
- ROSENHALL, U.; PEDERSEN, K.; SVANBORG, A. Presbycusis and noise-induced hearing loss. *Ear Hear.*, Baltimore, v. 11, n. 4, p. 257-263, 1990.
- ROULOT, D. et al. Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. *Hepatology*, Bondy, v. 39, n. 1, p. 239-247, 2004.
- ROUSH, J.; DAVENPORT, M.L.; CARLSON-SMITH, C. Early-onset sensorineural hearing loss in a child with Turner syndrome. *J. Am. Acad. Audiol.*, Burlington, v. 11, n. 8, p. 446-453, 2000.
- SAVENDAHL, L.; DAVENPORT, M.L. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J. Pediatr.*, St. Louis, v. 137, n. 4, p. 455-459, 2000.
- SERRA, A. et al. Audiological range in Turner's syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. Amsterdam, v. 67, n. 8, p. 841-845, 2003.
- SIMÕES, A. M.; GUERRA, M.; TREVAS, A. A surdez evitável: predominância de fatores ambientais na etiologia da surdez neurosensorial profunda. *J. Pediatr.*, v. 68, p. 254-257, 1992.
- SOARES, I. A. et al. Padronização do potencial evocado auditivo de tronco encefálico utilizando um novo equipamento. *Pró-Fono.*, São Paulo, v. 22, n. 4, p. 421-426, 2010.
- STENBERG, A. E. et al. Otological problems in children with Turner's syndrome. *Hear. Res.*, Amsterdam, v. 124, p. 85-90, 1998.
- STENBERG, A. E. et al. Mapping of estrogen receptors alpha and beta in the inner ear of mouse and rat. *Hear. Res.*, Amsterdam, v. 136, n. 1/2, p. 29-34, 1999.
- STENBERG, A. E. et al. Estrogen receptors in the normal adult and developing human inner ear and in Turner's syndrome. *Hear. Res.*, Amsterdam, v. 157, n. 1-2, p. 87-92, 2001.
- STENBERG, A. E. et al. Estrogen receptors α and β in the inner ear of the 'Turner mouse' and an estrogen receptor β knockout mouse. *Hear. Res.*, Amsterdam, v. 166, n. 1/2, p. 1-8, 2002.
- STENBERG, A. E. et al. Effect of estrogen and antiestrogens on the estrogen receptor content in the cochlea of ovariectomized rats. *Hear. Res.*, Amsterdam, v. 182, n. 1/2, p. 19-23, 2003.
- STENBERG, A. E. et al. Immunological parameters in girls with Turner syndrome. *J. Negat. Results BioMed.*, London, v. 3, n. 6, p. 1-5, 2004.
- STEPHURE, D. K.; Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Springfield, v. 90, n. 6, p. 3360-3366, 2005.
- TÜRPEL, J. C.; ALPASLAN, C.; GERDS, T. Is there a greater mandibular movement capacity towards the left? Verification of an observation from 1921. *J. Oral Rehabil.*, Oxford, v. 32, n. 4, p. 242-247, 2005.
- VASCONCELOS, R. M.; SERRA, L. S. M.; ARAGÃO, V. M. F. Emissões otoacústicas evocadas transientes e por produto de distorção em escolares. *Rev.Bras. Otorrinolaringol.*, São Paulo, v. 74, n. 4, p. 503-507, 2008.
- VENTURA, D. P.; GUEDES, A. P. de S. Avaliação auditiva – testes básicos. In: _____. *Conhecimentos essenciais para entender uma avaliação auditiva básica*. São José dos Campos: Pulso, 2003. p. 15-24.
- VERVER, E. J. et al. Karyotype-Specific Ear and Hearing Problems in Young Adults With Turner Syndrome and the Effect of Oxandrolone Treatment. *Otol. Neurotol.*, Hagerstown, v. 35, n. 9, p. 1577-1584, 2014.
- WANG, L. et al. Morphological abnormalities in the brains of estrogen receptor β knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Washington, v. 98, n. 5, p. 2792-2796, 2001.
- ZENATY, D. et al. Turner Syndrome: what's new in medical care? *Arch. pédiatr.*, Paris, v. 18, n. 12, p. 1343-1347, 2011.

AZULEJOS DA REITORIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



Apolo e Diana choram a morte de sua mãe, Latona. A cena sugere que ela tenha sido envenenada pela serpente Piton, enviada por Juno, para vingar-se de sua rival.

OBESIDADE INFANTIL E DESENVOLVIMENTO DENTÁRIO

*Eduardo Gomes Ferraz
Luciana Rodrigues Silva
Viviane Almeida Sarmiento*

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A obesidade é definida como o acúmulo corporal de tecido adiposo, devido à ingestão calórica excessiva, associada ao gasto insuficiente de energia. Diversos estudos têm demonstrado que o excesso de peso observado em um grande número de crianças ocorre principalmente devido as mudanças nos hábitos alimentares, como exemplo da ingestão de alimentos altamente calóricos ao invés de frutas e vegetais, associados às condutas relacionados com a diminuição da atividade física (BAFTI et al., 2015; LUMENG et al., 2015; PAES; MARINS; ANDREAZZI, 2015).

A obesidade representa um dos mais graves problemas de saúde pública, tanto na infância, quanto nos adultos. Além disso, as crianças obesas muitas vezes se tornam adultos obesos e com riscos graves à saúde a curto e longo prazo (ARANCETA-BARTRINA, 2013; CUNNINGHAM; KRAMER; VENKAT-NARAYAN, 2014; ROY et al., 2015).

Atualmente considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma epidemia, principalmente na população infantil, alguns fatores etiológicos como os genéticos e ambientais, sedentarismo, doenças endócrinas e metabólicas e os hábitos alimentares inadequados iniciados nesta fase da vida são responsáveis pelo aumento na incidência da obesidade (GUNJALLI et al., 2014; LAUSTEN-THOMSEN et al., 2013; WOLFSON et al., 2015).

O estilo de vida da sociedade moderna ocasionou mudanças nos padrões alimentares, ou seja, os alimentos ricos em fibras e nutrientes foram substituídos por aqueles com alto teor de gorduras e açúcares. Esses hábitos quando iniciados na infância podem resultar em consequências metabólicas importantes, tais como a associação entre o excesso de peso nas primeiras décadas de vida e uma alta taxa de comorbidade nos adultos (FINKELSTEIN; GRAHAM; MALHOTRA, 2014; MIRANDA et al., 2015; POETA et al., 2013).

A obesidade infantil está associada a uma variedade de complicações como a hipertensão arterial, diabetes e hipercolesterolemia, já amplamente estudados (LEGLER et al., 2015; LOPEZ-DICASTILLO; GRANDE; CALLERY, 2013). Porém há algum tempo pesquisas foram realizadas nesta população, avaliando possíveis alterações relacionadas ao excesso de massa corporal, como exemplo da presença de erosão dentária (FERRAZ et al., 2013), dos

hábitos de higiene bucal (FERRAZ et al., 2014b), alterações nos tecidos gengivais (FERRAZ et al., 2014a; FRANCHINI et al., 2011), presença de cáries (QADRI et al., 2015; SÁNCHEZ-PÉREZ; IRIGOYEN; ZEPEDA, 2010) e o grau de desenvolvimento dentário (HEDAYATI; KHALAFINEJAD, 2014; MACK et al. 2013).

DESENVOLVIMENTO DENTÁRIO

A erupção dentária é definida como um conjunto de movimentos em que cada unidade dentária realiza com o objetivo de ocupar o espaço que lhe corresponde, na maxila ou mandíbula, para realizar as suas funções. Este processo eruptivo é cronologicamente diferente para determinada unidade dentária e está diretamente relacionada com a odontogênese, embora representem processos distintos (Figura 1). Assim, quando a porção coronária do dente surge na cavidade oral, a porção radicular desenvolveu aproximadamente metade ou dois terços, ou seja, a sua formação completa ocorrerá posteriormente (COSTA; PAIVA; FERREIRA, 2006).

O processo de formação dos dentes é amplamente utilizado para avaliar a maturidade e prever a idade, uma vez que esta informação na clínica odontológica auxilia no diagnóstico e no plano de tratamento. A estimativa da idade também desempenha um papel importante na medicina forense, na endocrinologia pediátrica e na arqueologia (MABER; LIVERSIDGE; HECTOR, 2006).

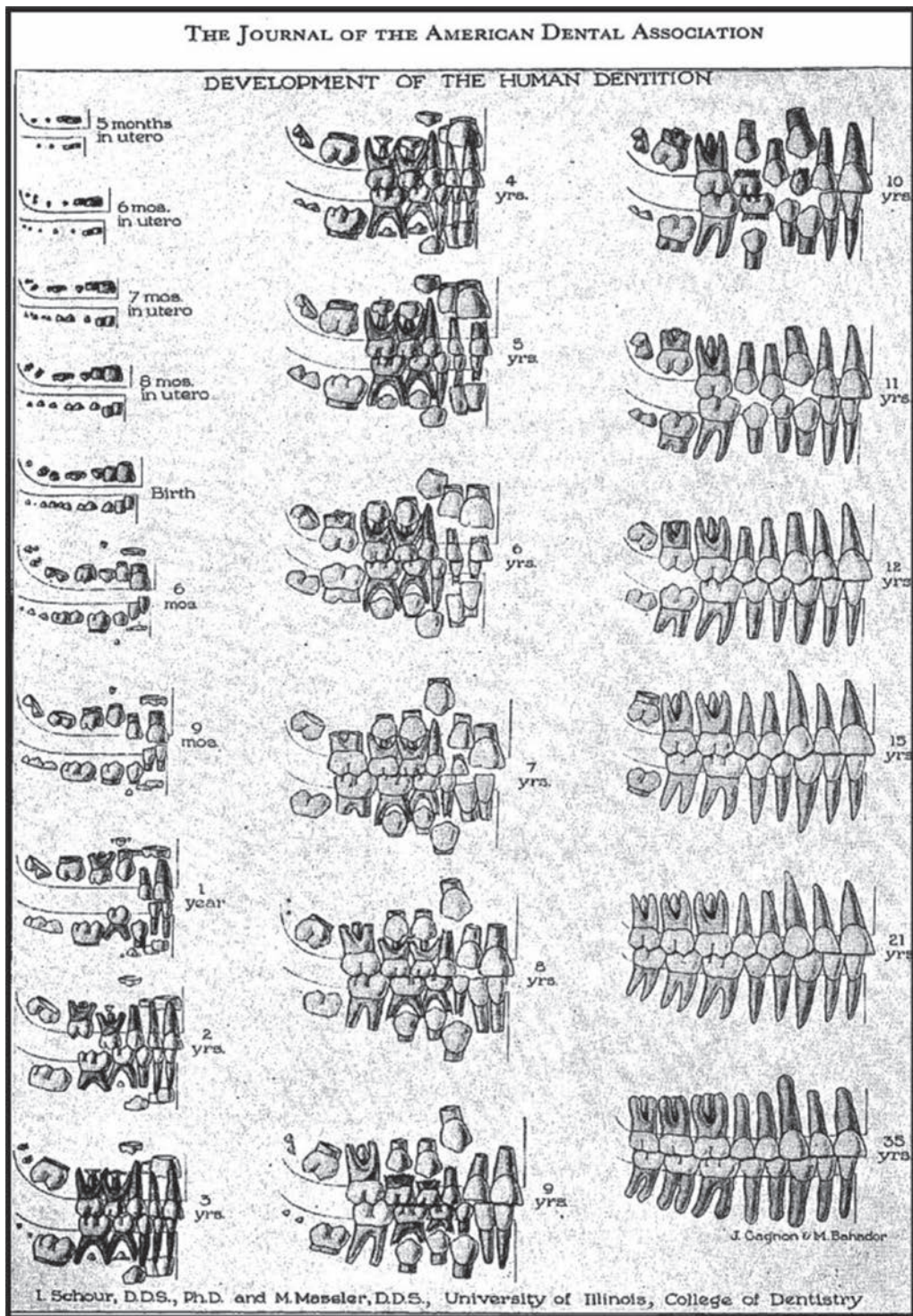
Durante o crescimento de um indivíduo, métodos de avaliação esquelética, dentária, antropológica e psicológica permitem uma determinação aproximada da idade. Alguns dos métodos mais precisos de estimativa da idade em adolescentes e adultos jovens baseiam-se na avaliação do grau de desenvolvimento dentário (BAGHERIAN; SADEGHI, 2011; CRUZ-LANDEIRA et al., 2010).

Pacientes pediátricos apresentam constante crescimento e desenvolvimento crânio-facial, o qual se estende até o período da adolescência. Dessa forma estes pacientes podem ser acompanhados e monitorados pelo profissional com auxílio de radiografias panorâmicas. Além disso, a estimativa da idade dentária assim como o acompanhamento da época do surto de crescimento puberal também são dados obtidos mediante a aplicação desta técnica (OLIVEIRA; CORREIA; BARATA, 2006).

Neste contexto, a radiografia panorâmica (Figura 2) permite determinar o estágio de desenvolvimento dos dentes, além de ser utilizada em vários campos científicos com o objetivo de avaliar o grau de maturação e a idade dentária (DI LORENZO et al., 2015; ZANGOUEI-BOOSHEHRI et al., 2011). Na odontologia clínica, informações sobre a idade dentária pode ser utilizada no diagnóstico, no plano de tratamento e em situações onde não há informações suficientes sobre a identificação da data de nascimento, podem auxiliar na determinação da idade do indivíduo (ZANGOUEI-BOOSHEHRI et al., 2011).

A avaliação da idade dentária baseia-se em dois métodos: de acordo com o estado do surgimento dos dentes na cavidade bucal e a partir da observação dos estágios de formação

Figura 1 - Desenvolvimento da dentição humana



Fonte: Schour e Massler (1941).

dos dentes em radiografias (BAGHERIAN; SADEGHI, 2011; TUNC; KOYUTURK, 2008). O primeiro método não é o de escolha, porque não pode ser utilizado em crianças com dentição decídua completa e que ainda não chegaram a uma dentição mista. Por outro lado, o segundo método pode ser usado durante longos períodos de tempo, além de ser menos afetado por fatores locais, como a perda prematura dos dentes decíduos, anquilose ou nos casos de deficiência no tamanho dos arcos na dentição permanente (BAGHERIAN; SADEGHI, 2011).

Figura 2 - Radiografia panorâmica de um paciente na fase de dentição mista dentes decíduos e permanentes)

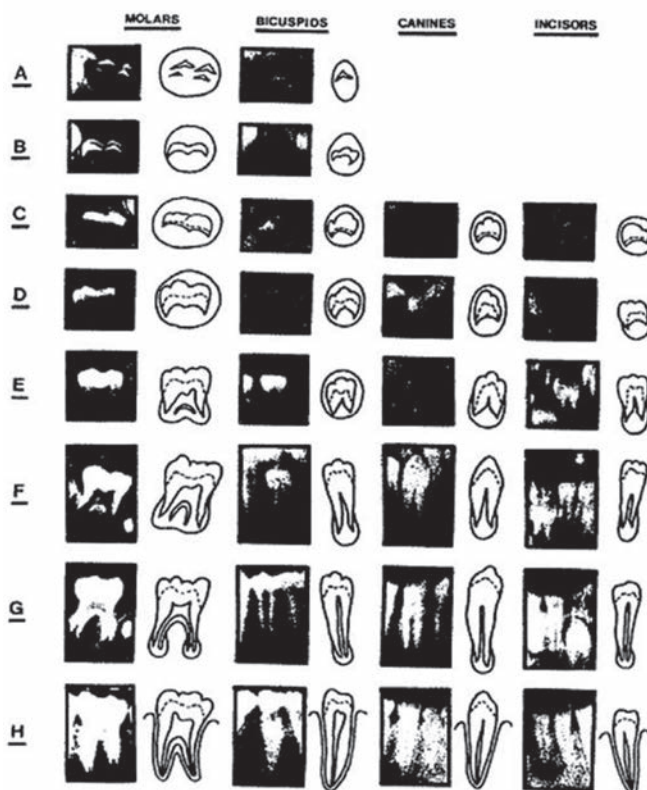


Os métodos de avaliação dos estágios de desenvolvimento dos dentes são amplamente utilizados para avaliar a maturidade, prever a idade (GUNGOR et al., 2015) e na clínica odontológica estas informações pode auxiliar no diagnóstico e planejamento do tratamento (MABER; LIVERSIDGE; HECTOR, 2006).

Um método de avaliação do desenvolvimento dentário frequentemente utilizado em diferentes grupos populacionais é o de Demirjian, descrito pela primeira vez em 1973 (Figura 3) com base em estudos de um grande número de crianças francesas e canadenses (BAGHERIAN; SADEGHI, 2011; BLENKIN, EVANS, 2010).

Em 1976, houve uma adaptação deste método que determina avaliação de sete dentes inferiores permanentes em uma radiografia panorâmica, a partir da classificação de acordo com oito estágios (Quadro 1) do desenvolvimento dentário (CHEN et al., 2010; TUNC; KOYUTURK, 2008). Em cada estágio é atribuído um valor numérico de acordo com tabelas elaboradas separadamente para meninos e meninas. O valor obtido indica a idade dentária do paciente, que é derivado a partir de tabelas padrão ou gráficos de percentis do estudo original (BAGHERPOUR et al., 2010; LIVERSIDGE, 2010; RÓŻYŁO-KALINOWSKA; KOLASA-RĄCZKA; KALINOWSKI, 2011).

Figura 3 - Estágios de desenvolvimento da dentição permanente



Fonte: DEMIR-JIAN; GOLDSTEIN; TANNER, 1973.

Durante uma avaliação, a diferença entre a idade dentária e idade cronológica conhecida é de interesse, indicando um avanço ou atraso em relação ao padrão de maturação dentária (TUNC; KOYUTURK, 2008; CHEN et al., 2010).

Quadro 1 - Sistema de classificação pelo método de Demirjian. Oito estágios de desenvolvimento para os molares e pré-molares permanentes (estágio A ao H) e seis estágios para caninos e incisivos permanentes (estágio C ao H)

Estágio	Descrição
A	Calcificação inicial
B	1/3 da coroa formada
C	2/3 da coroa formada
D	Coroa quase completa
E	Coroa completa
F	1/3 de raiz formada
G	2/3 de raiz formada
H	Raiz completa

Fonte: Demirjian, Goldstein e Tanner (1973).

Uma das vantagens do método de Demirjian, o qual utiliza um sistema de escores a partir das fases de desenvolvimento dentário, é que a determinação da idade dentária é relativamente precisa, uma vez que não se baseia no processo de erupção dos dentes. O emprego da erupção dos dentes como um método de estimativa da idade dentária apresenta algumas limitações, como exemplo a influência dos fatores ambientais na disponibilidade de espaço no arco dentário, a perda precoce de dentes decíduos, ou até mesmo a impactação dos dentes. Dessa forma, um método que avalie a estimativa da idade dentária a partir dos estágios de desenvolvimento é mais vantajoso, já que os fatores ambientais exercem menor influência no desenvolvimento dentário (WILLEMS et al., 2001).

Outro método utilizado na avaliação do desenvolvimento dentário refere-se aos estudos de Nolla (1960), cujo objetivo foi desenvolver um método para a avaliação do desenvolvimento da dentição permanente através de radiografias. A análise radiográfica de pacientes de diferentes idades fornecia dados da calcificação dos dentes mais confiáveis para a determinação da idade dentária. Assim, neste estudo longitudinal 50 radiografias foram obtidas anualmente e a evolução dentária, analisada radiograficamente, foi então graduada numa escala de 0 a 10 (Quadro 2), demonstrando a mineralização dos dentes em diferentes estágios (NOLLA, 1960).

Quadro 2 - Sistema de classificação pelo método de Nolla (1960)

Estágio	Descrição
0	Ausência de cripta
1	Presença de cripta
2	Calcificação inicial
3	1/3 da coroa formada
4	2/3 da coroa formada
5	Coroa quase completa
6	Coroa completa
7	1/3 de raiz formado
8	2/3 de raiz formado
9	Raiz quase completa (ápice radicular aberto)
10	Ápice radicular completo

Fonte: Nolla (1960).

Durante a estimativa da idade, a radiografia deve ser comparada aos desenhos relativos aos estágios de Nolla, e a cada dente é dado um escore de desenvolvimento de acordo com o desenho do qual ele mais se aproxima. Caso ocorra dúvida entre dois estágios, a avaliação é indicada com um valor 0,5. Como exemplo, se um dente apresentar entre os estágios 7 (1/3 de raiz formado) e 8 (2/3 de raiz formado), registra-se valor 7,5. Assim, a calcificação dos dentes pode ser utilizada como critério para determinar não apenas a idade dentária, mas também a idade fisiológica do indivíduo (NOLLA, 1960).

DENSEVOLVIMENTO DENTÁRIO EM CRIANÇAS OBESAS

Uma característica descrita a partir da literatura consultada refere-se ao desenvolvimento dentário acelerado observado em crianças com obesidade (ALMONAITIENE; BALCIUNIENE; TUTKUVIENE, 2010; GUNJALLI et al., 2014; HEDAYATI; KHALAFINEJAD, 2014; ZANGOUEI-BOOSHEHRI et al., 2011).

Alguns estudos demonstraram uma associação positiva entre o IMC e o surgimento do dentes na cavidade bucal, ou seja, crianças mais altas ou com maior peso corporal apresentam a dentição mais precoce enquanto que no nanismo (crescimento linear retardado) observam-se erupções dentárias tardias (ALMONAITIENE; BALCIUNIENE; TUTKUVIENE, 2010). Há evidências de que o excesso de gordura corporal é responsável por alterações hormonais associadas ao metabolismo e ao crescimento, o que de certa forma influenciariam uma modificação no padrão de erupção dentária (SÁNCHEZ-PÉREZ; IRIGOYEN; ZEPEDA, 2010).

A leptina, um hormônio produzido pelos adipócitos, é responsável pelo controle do apetite e pelo acúmulo de reservas sob a forma de tecido adiposo. Este hormônio pode estar diretamente envolvido no processo do crescimento esquelético, pois acelera a produção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) no hipotálamo, que por sua vez tem um efeito sobre adeno-hipófise, e como consequência acelera o desenvolvimento puberal. Como os pacientes obesos apresentam níveis mais elevados de leptina, esta característica poderia influenciar no aparecimento de maloclusões (GIUCA et al., 2015).

Ao avaliarem o desenvolvimento craniofacial em 50 adolescentes obesos, Sadeghianrizi et al. (2005) observaram que este grupo demonstrou um desenvolvimento dentário mais avançado comparados ao grupo controle de idade correspondente. Além disso, os adolescentes obesos têm maior atividade de crescimento craniofacial comparada aos eutróficos com idade correspondente. De acordo com os autores, em obesos há uma redução significativa na secreção do hormônio de crescimento. Essas descobertas indicam que não apenas os níveis do hormônio de crescimento, mas a presença de outros fatores como a hiperinsulinemia e os altos níveis séricos do Fator de Crescimento semelhante à Insulina tipo 1 (IGF-1), podem ser a causa da dimensão craniofacial aumentada observada nos adolescentes obesos.

Hilgers et al. (2006) estudaram a relação entre a obesidade e o desenvolvimento dentário a partir da avaliação da radiografia panorâmica de 104 crianças pelo método Demirjian. O cálculo do IMC foi normal em 63 casos, ao passo que 23 e 18 indivíduos estavam com sobrepeso e obesidade respectivamente. De acordo com os resultados, os autores demonstraram que com o aumento do IMC o desenvolvimento dentário acelera significativamente.

Zangouei-Booshehri et al. (2011) avaliaram a relação entre o IMC e o desenvolvimento dentário acelerado em radiografias panorâmicas de 100 crianças com idade entre 8 e 12 anos pelo método de Demirjian. De acordo com os resultados, houve uma associação significativa entre o desenvolvimento dentário acelerado em crianças obesas comparadas às

crianças com peso normal ($p < 0,01$). Os autores do estudo destacam que esta variável deve ser considerada quando do planejamento de tratamento ortodôntico em crianças obesas.

Mack et al. (2013) avaliaram a associação entre o desenvolvimento dentário, o IMC e a maturação esquelética em 540 radiografias de pacientes ortodônticos de 8 a 17 anos pelo método de Demirjian. Os resultados demonstraram que os pacientes com maior valor do IMC apresentaram um desenvolvimento dentário mais acelerado ($p < 0,001$), assim como uma maturação esquelética precoce ($p < 0,001$). De acordo com os autores, um percentual significativo dos pacientes ortodônticos está com sobrepeso ou obesidade. Neste contexto, os profissionais de saúde devem alertar aos pais e responsáveis sobre os problemas da obesidade na infância e adolescência.

Os distúrbios das glândulas endócrinas normalmente têm consequências sobre o corpo inteiro, além de causar efeitos sobre a dentição, como no hipopituitarismo, no hipotireoidismo, no hipoparatiroidismo, e no pseudohipoparatiroidismo, os quais representam os distúrbios endócrinos mais comuns associados com o atraso na erupção dos dentes permanentes. Já o desenvolvimento dentário acelerado tem sido observado em associação com o aumento da secreção dos andrógenos pelas glândulas adrenais, ao passo que é menos provável o efeito do excesso dos hormônios de crescimento e da tireóide sobre o desenvolvimento dentário (ALMONAITIENE; BALCIUNIENE; TUTKUVIENE, 2010).

Hedayati e Khalafinejad (2014) avaliaram a associação entre o desenvolvimento dentário, o IMC e a maturação esquelética em 95 radiografias de pacientes ortodônticos iranianos na faixa etária de 6 a 15 anos pelo método de Demirjian. De acordo com os resultados, os pacientes com sobrepeso e obesidade apresentaram um desenvolvimento dentário mais acelerado ($p = 0,002$), entretanto não houve relação significativa entre o percentil de IMC e a maturação esquelética. De acordo com os autores do estudo, o aumento do IMC acelera a idade de desenvolvimento dentário e exerce influência no tempo das abordagens terapêuticas, como exemplo da perda precoce de dentes e a dificuldade de manutenção do espaço, uma vez que na falta dos cuidados de higiene bucal nas crianças obesas, a incidência de cárie pode aumentar consideravelmente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aumento da incidência de casos de obesidade infantil e a sua associação com o risco de diversas condições mórvidas na vida adulta evidenciam a importância de estratégias de prevenção na infância, através de medidas educativas voltadas para as práticas de vida e alimentação saudáveis.

O excesso de peso e gordura corporal, quando iniciada na infância, é responsável por alterações hormonais que de sobremaneira atuam no padrão de crescimento e do desenvolvimento dentário, e conseqüentemente, influenciam no plano de tratamento e na realização de intervenções cada vez mais precoces.

Neste contexto, os odontopediatras devem considerar a relação entre a composição corporal e o grau de desenvolvimento dentário dos pacientes, além de exercer o papel de orientação aos pais sobre os cuidados necessários logo nos estágios iniciais da vida.

REFERÊNCIAS

- ALMONAITIENE, R.; BALCIUNIENE, I.; TUTKUVIENE, J. Factors influencing permanent teeth eruption. Part one – general factors. *Stomatologija*, Kaunas, v. 12, n. 3, p. 67-72, 2010.
- ARANCETA-BARTRINA, J. Public health and the prevention of obesity: Failure or success? *Nutr. Hosp.*, Madrid, v. 28, supl. 5, p. 128-137, Sept. 2013.
- BAFTI, L. S. et al. Relationship between Body Mass Index and Tooth Decay in a Population of 3–6-Year-Old Children in Iran. *Int. J. Dent.*, Cairo, 5 p., 2015. DOI: 10.1155/2015/126530.
- BAGHERIAN, A.; SADEGHI M. Assessment of dental maturity of children aged 3.5 to 13.5 years using the Demirjian method in an Iranian population. *J. Oral Sci.*, Tokyo, v. 53, n. 1, p. 37-42, Mar. 2011.
- BAGHERPOUR, A. et al. Dental age assessment among Iranian children aged 6–13 years using the Demirjian method. *Forensic Sci. Int.*, Lausanne, v. 197, n. 1/3, p. 121.e1-121.e4, Apr. 2010.
- BLENKIN, M. R. B.; EVANS, W. Age Estimation from the Teeth Using a Modified Demirjian System. *J. Forensic Sci.*, Chicago, v. 55, n. 6, p. 1504-1508, Nov. 2010.
- CHEN, J. W. et al. Assessment of dental maturity of western Chinese children using Demirjian's method. *Forensic Sci. Int.*, Lausanne, v. 197, n. 1/3, p. 119.e1-119.e4, Apr. 2010.
- COSTA, A. L. M.; PAIVA, E.; FERREIRA, L. P. Saúde oral infantil: uma abordagem preventiva. *Rev. Port. Clin. Geral*, Lisboa, v. 22, n. 3, p. 337-346, 2006.
- CRUZ-LANDEIRA, A. et al. Dental age estimation in Spanish and Venezuelan children. Comparison of Demirjian and Chaillet's scores. *Int. J. Legal Med.*, Heidelberg, v. 124, n. 2, p. 105-112, Mar. 2010.
- CUNNINGHAM, S. A.; KRAMER, M. R.; VENKAT-NARAYAN, K. M. Incidence of childhood obesity in the United States. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 370, n. 5, p. 403-411, Jan. 2014.
- DEMIRJIAN, A.; GOLDSTEIN, H.; TANNER, J. M. A new system of dental age assessment. *Hum. Biol.*, Detroit, v. 45, n.2, p. 211-227, May 1973.
- DI LORENZO, P. et al. On the comparison of age determination methods based on dental development radiographic studies in a sample of Italian population. *Dent. Cadmos*, Milano, v. 83, n. 1, p. 38-45, Jan. 2015.
- FERRAZ, E. G. et al. Association between childhood obesity and oral hygiene status. *Nutr. Hosp.*, Madrid, v. 30, n. 2, 253-259, Aug. 2014a.
- FERRAZ, E. G. et al. Avaliação dos hábitos de higiene bucal em pacientes pediátricos obesos. *Pediatr. mod.*, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 69-74, fev. 2014b.
- FERRAZ, E. G. et al. Obesidade e erosão dentária: relato de caso clínico em adolescente. *R. Ci. méd. biol.*, Salvador, v.12, n. 2, p. 255-259, mai./ago. 2013.
- FINKELSTEIN, E. A.; GRAHAM, W. C.; MALHOTRA, R. Lifetime direct medical costs of childhood obesity. *Pediatrics*, Springfield, v. 133, n. 5, p. 854-862, May 2014.
- FRANCHINI, R. et al. Poor oral hygiene and gingivitis are associated with obesity and overweight status in paediatric subjects. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 38, n. 11, p. 1021-1028, Nov. 2011.
- GIUCA, M. R. et al. Index of orthodontic treatment need in obese adolescents. *Int. J. Dent.*, Cairo, 7p., 2015. DOI: 10.1155/2015/876931.
- GUNGOR, O. E. et al. Validity of the Demirjian method for dental age estimation for Southern Turkish children. *Niger. J. Clin. Pract.*, Lagos, v. 18, n. 5, p. 616-619, Sept./Oct. 2015.
- GUNJALLI, G. et al. Total Salivary Anti-oxidant Levels, Dental Development and Oral Health Status in Childhood Obesity. *J. Int. Oral Health*, India, v. 6, n. 4, p. 63-67, July 2014.

HEDAYATI, Z.; KHALAFINEJAD, F. Relationship between Body Mass Index, Skeletal Maturation and Dental Development in 6- to 15- Year Old Orthodontic Patients in a Sample of Iranian Population. *J. Dent. Shiraz*, Iran, v. 15, n. 4, p. 180-186, Dec. 2014.

HILGERS, K. K. et al. Childhood Obesity and Dental Development. *Pediatr. Dent.*, Chicago, v. 28, n. 1, p. 18-22, Jan./Feb. 2006.

LAUSTEN-THOMSEN, U. et al., Neonatal anthropometrics and correlation to childhood obesity—data from the Danish Children's Obesity Clinic. *Eur. J. Pediatr.*, Berlin, v. 172, n.6, p. 747-751, June 2013.

LEGLER, J. et al. Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Springfield, v. 100, n. 4, p. 1278-1288, Apr. 2015.

LIVERSIDGE, H. M. Interpreting group differences using Demirjian's dental maturity method. *Forensic Sci. Int.*, Lausanne, v. 201, n. 1-3, p. 95-101, Sept. 2010.

LOPEZ-DICASTILLO, O.; GRANDE, G.; CALLERY, P. School children's own views, roles and contribution to choices regarding diet and activity in Spain. *Child Care Health Dev.*, Oxford, v. 39, n. 1, p. 109-117, Jan. 2013.

LUMENG, J. C. et al. Prevention of obesity in infancy and early childhood: a National Institutes of Health workshop. *JAMA Pediatr.*, Chicago, v. 169, n. 5, p. 484-490, May 2015.

MABER, M.; LIVERSIDGE, H. M.; HECTOR, M. P. Accuracy of age estimation of radiographic methods using developing teeth. *Forensic Sci. Int.*, Lausanne, v. 159, supl. 1, p. S68-73, May 2006.

MACK, K. B. et al. Relationship between body mass index percentile and skeletal maturation and dental development in orthodontic patients. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, St. Louis, v. 143, n. 2, p. 228-234, Feb. 2013.

MIRANDA, J. M. Q. et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade infantil em instituições de ensino: públicas vs. privadas. *Rev. Bras. Med. Esporte*, São Paulo, v. 21, n. 2, p. 104-107, mar/abr. 2015.

NOLLA, C. M. The development of the permanent teeth. *J. Dent. Child.*, Fulton, v. 27, n. 4, p. 254-266, 1960.

OLIVEIRA, M. M. N.; CORREIA, M. F.; BARATA, J. S. Aspectos Relacionados ao Emprego da Radiografia Panorâmica em Pacientes Infantis. *R. Fac. Odontol. Porto Alegre*, Porto Alegre, v. 47, n.1, p. 15-19, abr. 2006.

PAES, S. T.; MARINS, J. C. B.; ANDREAZZI, A. E. Metabolic effects of exercise on childhood obesity: a current view. *Rev. Paul. Pediatr.*, São Paulo, v. 33, n. 1, p. 122-129, Jan./Mar. 2015.

POETA, L. S. et al. Interdisciplinary intervention in obese children and impact on health and quality of life. *J. Pediatr. (Rio J)*, Porto Alegre, v. 89, n. 5, p. 499-504, Sept./Oct. 2013.

QADRI, G. et al. Overweight and dental caries: the association among German children. *Int. J. Paediatr. Dent.*, Oxford, v. 25, n. 3, p. 174-182, May 2015.

ROY, S. M. et al. Body mass index (BMI) trajectories in infancy differ by population ancestry and may presage disparities in early childhood obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Springfield, v. 100, n. 4, p. 1551-1560, Apr. 2015.

RÓŻYŁO-KALINOWSKA, I.; KOLASA-RĄCZKA, A.; KALINOWSKI, P. Relationship between dental age according to Demirjian and cervical vertebrae maturity in Polish children. *Eur. J. Orthod.*, London, v. 33, n.1, p. 75-83, Feb. 2011.

SADEGHIANRIZI, A. et al. Craniofacial development in obese adolescents. *Eur. J. Orthod.*, London, v. 27, n. 6, p. 550-555, Dec. 2005.

SÁNCHEZ-PÉREZ, L.; IRIGOYEN, M.; ZEPEDA, M. Dental caries, tooth eruption timing and obesity: a longitudinal study in a group of Mexican schoolchildren. *Acta Odontol. Scand.*, London, v. 68, n. 1, p. 57-64, Jan. 2010.

SCHOUR, I.; MASSLER, M. The development of the human dentition. *J. Am. Dent. Ass.*, Chicago, v. 28, n. 7, p. 1153-1160, July 1941.

TUNC, E. S.; KOYUTURK, A. E. Dental age assessment using Demirjian's method on northern Turkish children. *Forensic Sci. Int.*, Limerick, v. 175, n. 1, p. 23-26, Feb. 2008.

WILLEMS, G. et al. Dental Age Estimation in Belgian Children: Demirjian's Technique Revisited. *J. Forensic Sci.*, Chicago, v. 46, n. 4, p. 893-895, July 2001.

WOLFSON, J. A. et al. The role of parents in public views of strategies to address childhood obesity in the United States. *Milbank Q.*, New York, v. 93, n. 1, p. 73-111, Mar. 2015.

ZANGOUËI-BOOSHEHRI, M. et al. Assessment of the relationship between body mass index (BMI) and dental age. *Health*, Irvine, v. 3, n. 5, p. 253-257, May 2011.

AZULEJOS DA REITORIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



O criado protege com pára-sol o seu senhor que, vestido em requintado hábito oriental, olha com atenção algo que se passa adiante.

CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE – ATUALIDADES EM DIAGNÓSTICO

Joaquim Custódio da Silva
Júnior Helton Estrela Ramos

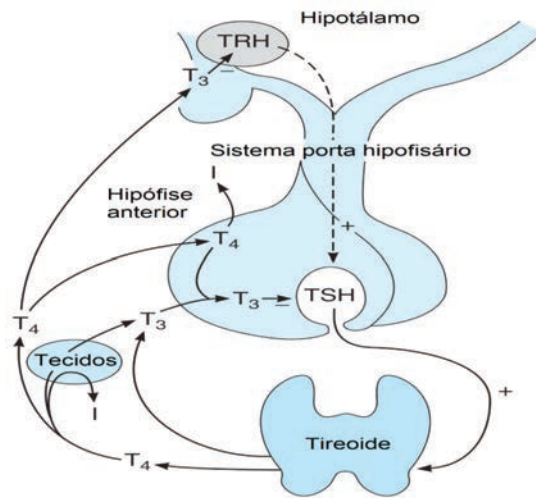
A tireoide é uma glândula endócrina situada na região cervical anterior do pescoço, com massa de aproximadamente 15 a 20 gramas, composta por tecido de origem predominantemente epitelial. Os tireócitos têm por característica grande avidéz pelo iodo, o que não se evidencia em outras células do organismo humano. O iodo, por sua vez, constitui elemento essencial para a formação dos hormônios tireoidianos, incluindo as formas metabolicamente ativas, denominadas de T3 (triiodotironina) e T4 (tetraiodotironina ou tiroxina). Estes hormônios regulam diversas ações metabólicas do organismo, tais como gasto calórico basal, ritmo cardíaco, desenvolvimento neurológico, dentre outras; praticamente todas as células do corpo humano possuem receptores de hormônios tireoidianos, localizados dentro do núcleo celular (SALVATORE et al., 2011). A síntese dos hormônios tireoidianos envolve diversas etapas, desde a captação do iodeto pelo tireócito, a oxidação do iodo pela enzima tireoperoxidase (TPO) e a posterior organificação, etapa dependente de proteína exclusiva da tireoide, a tireoglobulina (Tg).

Além das células foliculares produtoras de T3 e T4, a tireoide também é composta pelas células parafoliculares (também chamadas de células C), embriologicamente distintas (originárias da crista neural) e produtoras de calcitonina, hormônio que participa do metabolismo do cálcio e do fósforo (MACIEL, 2007).

O equilíbrio dos hormônios tireoidianos é mantido por um sistema de retroalimentação (*feedback*) que envolve a glândula hipófise (que, dentre outros hormônios, produz o TSH – hormônio estimulante da tireoide) e o núcleo paraventricular do hipotálamo (que produz o TRH – hormônio liberador de tireotrofina). Este sistema permite manter níveis estáveis de hormônio tireoidiano circulante, mesmo em situações de oscilação da ingesta de iodo (Figura 1) (SALVATORE et al., 2011). Alterações deste equilíbrio caracterizam as disfunções de aumento da produção de hormônios tireoidianos (hipertireoidismo) ou queda de sua síntese (hipotireoidismo).

A glândula tireoide possui grande plasticidade, podendo aumentar várias vezes de tamanho, sob influência de estímulos como a ação do TSH ou de anticorpo que simula a ação deste hormônio (denominado de TRAb – anticorpo anti-receptor do TSH). O crescimento focal e anormal de um grupo de células da tireoide é denominado de nódulo tireoidiano (SCHLUMBERGER; FILETTI; HAY, 2011).

Figura 1 - Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide



Fonte: Adaptado de Cooper, Greenspan, e Ladenson (2007).

ASPECTOS GERAIS DA TUMORIGÊNESE TIREOIDIANA

O entendimento sobre a prevalência do nódulo tireoideano na população em geral mudou consideravelmente nos últimos anos, especialmente com o advento da ultrassonografia. Do ponto de vista do exame clínico (inspeção e palpação), são detectados nódulos tireoideanos em cerca de 4% das mulheres e 1% dos homens em idade adulta, em regiões onde há adequada ingestão de iodo (ROSARIO et al., 2013). Entretanto, estudos utilizando ultrassonografia demonstram prevalências variando de 19% a até 67% da população estudada (COOPER et al., 2009). Estes dados demonstram um importante impacto da tumorigênese tireoideana sobre as políticas públicas de saúde, haja vista que a grande maioria destes nódulos requer investigação adicional, dado que 5% a 15% destes nódulos apresentam critérios para malignidade, conforme a população estudada (MORRIS et al., 2013).

Atualmente, acredita-se que o surgimento do nódulo tireoideano decorre da combinação entre estímulos ambientais (dentre eles, o nível de consumo de iodo da população) e aspectos genéticos. O consumo deficiente de iodo tem o potencial de estimular a secreção hipofisária de TSH; por sua vez, o TSH é considerado um dos principais estímulos para o crescimento do tecido tireoideano. Entretanto, a maioria dos indivíduos com bócio nodular apresenta níveis normais de TSH, o que sugere a participação de outros fatores de crescimento TSH-independentes na patogênese destes nódulos (SCHLUMBERGER; FILETTI; HAY, 2011). Um aspecto que contribui para o surgimento de nódulos em alguns pacientes é a baixa concentração intracelular de iodo, em virtude de fatores que impedem sua adequada captação pelo tireócito. Por exemplo, a alteração na expressão de TGF- β (fator de crescimento tumoral beta), que tem papel inibitório sobre a proliferação celular do tireócito e outros tecidos epiteliais; mecanismos de resistência à ação de TGF- β parecem favorecer a tumorigênese tireoideana (KIMURA;

MATSUO; RICARTE-FILHO, 2007). Outro mecanismo envolve a ação do tiocianato derivado do consumo do tabaco por fumantes (KROHN et al., 2005).

O Brasil, atualmente, tem sido considerado área com excesso de consumo de iodo, tendo por base estudos realizados principalmente no Sul-Sudeste do País (PEARCE; ANDERSSON; ZIMMERMANN, 2013). Entretanto, estudos de autópsia confirmam elevada prevalência de nódulos tireoidianos na população brasileira, com taxas em torno de 54% (MATOS; FERREIRA; WARD, 2006). O consumo excessivo de iodo tem o potencial de aumentar a incidência de tireoidite (processo inflamatório da tireoide de caráter crônico), mas a relação entre tireoidite e surgimento de nódulos tireoidianos e câncer permanece incerta (JANKOVIC; LE; HERSHMAN, 2013). Estudo de Veiga et al. demonstrou maior incidência de câncer de tireoide na população da cidade de São Paulo em comparação a casuística representativa da população dos Estados Unidos da América; o consumo excessivo de iodo na população paulistana pode ser um fator contribuinte para este dado (VEIGA et al., 2013).

A maior prevalência dos nódulos tireoidianos e câncer de tireoide na população feminina tem sido objeto de investigação, com o estradiol (hormônio feminino) sendo identificado como um potente fator de crescimento para tecidos benignos e malignos de tireoide. Os mecanismos envolvem ativação de vias genômicas clássicas e não-genômicas, com efeitos na cascata de sinalização de MAPK e PI3K (DERWAHL; NICULA, 2014).

Tabela 1 - Classificação histológica dos tumores primários da tireoide

Classificação histológica dos tumores primários da tireoide
Carcinomas da Tireoide:
Carcinoma papilífero
Carcinoma folicular
Carcinoma pouco diferenciado
Carcinoma indiferenciado (anaplásico)
Carcinoma de células escamosas
Carcinoma mucoepidermoide
Carcinoma mucoepidermoide esclerosante com eosinofilia
Carcinoma mucinoso
Carcinoma medular da tireoide
Carcinoma misto de células medulares e foliculares
Tumor de células fusiformes com diferenciação semelhante ao timo
Carcinoma de tireoide com diferenciação semelhante ao timo
Adenomas da tireoide e tumores relacionados:
Adenoma folicular
Tumor trabecular hialinizante
Outros tumores da tireoide:
Teratoma
Linfoma primário e plasmocitoma
Timoma ectópico
Angiossarcoma
Tumores de músculo liso
Tumores periféricos de bainha nervosa
Paraganglioma
Tumor fibroso solitário
Tumor folicular de células dendríticas
Histiocitose de células de Langerhans

Fonte: Adaptado de Delellis et al. (2004).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica os tumores de tireoide em carcinomas, adenomas e outros tumores da tireoide (Tabela 1) (DELELLIS et al., 2004). A utilização do termo “carcinoma diferenciado da tireoide” (CDT) engloba as variantes papilífera e folicular, que juntas perfazem 95% dos casos de câncer de tireoide (COOPER et al., 2009).

CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE – EPIDEMIOLOGIA, CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO

O carcinoma de tireoide representa a mais comum das neoplasias endócrinas (SCHLUMBERGER; FILETTI; HAY, 2011). Sua incidência vem crescendo de forma importante nos últimos anos, sendo o terceiro tipo de câncer com maior aumento de diagnóstico nos Estados Unidos da América (MORRIS et al., 2013). No Brasil, o câncer de tireoide ocupa o quinto lugar dentre as neoplasias mais diagnosticadas em mulheres. Para o ano de 2014, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima a ocorrência de 9.200 novos casos de câncer de tireoide no Brasil, sendo 360 casos no Estado da Bahia (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014). Atribui-se esta expansão do diagnóstico do câncer de tireoide à maior disponibilidade de exames diagnósticos, em especial a ultrassonografia, embora a influência ambiental não possa ser totalmente descartada (DAVIES; WELCH, 2006; MORRIS et al., 2013). Estudo recém-publicado revisou a influência de outros fatores na tumorigênese tireoidiana, dentre eles: mecanismos relacionados à resistência insulínica, ação de vírus, bem como disruptores endócrinos, tais como xenobióticos utilizados como pesticidas (MARCELLO et al., 2014). Em 95% dos casos, o diagnóstico do câncer de tireoide revela um carcinoma diferenciado da glândula (ROSARIO et al., 2013).

Alguns aspectos clínicos, tais como sexo masculino, histórico de irradiação cervical, idade menor que 20 ou maior que 70 anos, histórico familiar de câncer de tireoide ou síndromes genéticas associadas à doença (por exemplo: neoplasia endócrina múltipla tipo 2, síndrome de Cowden), nódulos de crescimento rápido ou endurecido à palpação, aumentam a chance de malignidade do nódulo tireoidiano. A ultrassonografia permite avaliar a composição, tamanho e características do nódulo, bem como o comprometimento de estruturas adjacentes à tireoide e linfonodos cervicais. Achados como acentuada hipocogenicidade, presença de microcalcificações, margens irregulares, vascularização predominantemente ou exclusivamente central ao Doppler são sugestivos de malignidade (ROSARIO et al., 2013).

O método de escolha para o diagnóstico da neoplasia maligna de tireoide é a punção aspirativa por agulha fina (PAAF), cuja evolução qualitativa contribuiu para reduzir o número de cirurgias consideradas desnecessárias (CIBAS; ALI, 2009). Segundo o Consenso Brasileiro de Nódulo tireoidiano e Câncer Diferenciado de Tireoide, a PAAF está indicada em nódulos tireoidianos com diâmetro maior ou igual a 10 mm ao ultrassom, ou com diâmetro entre 5 e 10 mm associado a características clínicas ou ultrassonográficas que aumen-

tem a suspeita de malignidade (ROSARIO et al., 2013); mais recentemente, a Diretriz da Associação Americana de Tireoide (ATA) sugeriu não puncionar qualquer nódulo abaixo de 10 mm (HAUGEN et al., 2016). Com o advento da classificação de Bethesda (Tabela 2), a descrição citopatológica tornou-se mais consensual entre os diversos centros, possibilitando maior uniformidade de condutas (CIBAS; ALI, 2009). Considera-se que citologia tireoidiana com padrão Bethesda II tem risco estimado de malignidade entre 0 a 3%, enquanto que citologias com padrão Bethesda V e VI têm, respectivamente, risco de malignidade de 60-75% e 97-99% (CIBAS; ALI, 2009). Em 15 a 30% dos casos, o laudo citopatológico indica resultado inconclusivo para malignidade (categorias III e IV) (ALEXANDER et al., 2012). Nestes casos, a análise de dados clínicos ou realização de exames adicionais (por exemplo: cintilografia) podem auxiliar na decisão terapêutica. O uso de técnicas de imuno-histoquímica e/ou testes moleculares envolvendo pesquisa de mutações ou rearranjos gênicos têm ganhado espaço neste contexto de dúvida diagnóstica (ROSARIO et al., 2013).

Tabela 2 - Sistema de Bethesda para laudo citopatológico da tireoide: risco de malignidade e manejo clínico recomendado

Sistema de Bethesda para laudo citopatológico da tireoide		
Categorias Diagnósticas	Risco de Malignidade (%)	Conduta usual ¹
I. Não-diagnóstica ou insatisfatória	1-4%	Repetir PAAF, guiada por USG
II. Benigna	0-3%	Seguimento clínico
III. Atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado	5-15%	Repetir PAAF
IV. Neoplasia folicular ou suspeita de neoplasia folicular	15-30%	Lobectomia
V. Nódulo suspeito de malignidade	60-75%	Tireoidectomia total ou quase-total ou lobectomia
VI. Nódulo maligno	97-99%	Tireoidectomia total ou quase-total

Fonte: Adaptado de Cibas e Ali (2009).

A abordagem cirúrgica da glândula é considerada o tratamento inicial de escolha para o carcinoma diferenciado de tireoide (CDT). Ainda que exista alguma controvérsia na literatura, advoga-se atualmente a tireoidectomia total na maioria dos casos, com opções cirúrgicas que preservam parte da glândula (lobectomia) reservadas para casos excepcionais (HAUGEN et al., 2016; ROSARIO et al., 2013). A retirada completa da glândula tem a vantagem de permitir o uso da tireoglobulina como marcador prognóstico do CDT, e da pesquisa de corpo inteiro (PCI) com radioiodo como método diagnóstico no seguimento clínico (HAUGEN et al., 2016).

¹ A conduta pode variar conforme outros fatores (características clínicas e/ou ultrassonográficas), além da citologia.

O estadiamento do câncer de tireoide proposto pelo *American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (AJCC/UICC)*, conhecido como sistema TNM (*tumor, node and metastasis*; tumor, linfonodo e metástase), permite adequada predição da mortalidade pela doença; entretanto, não tem boa correlação com a recorrência da neoplasia (Tabela 3) (HAUGEN et al., 2016). O MACIS (*Metastases, Age, Complete Resection, Invasion, Size* – Metástase, Idade, Ressecção Completa, Invasão, Tamanho) da Mayo Clinic (EUA) (HAY et al., 1993) é outro sistema utilizado para avaliação prognóstica.

Tabela 3 - Sistema TNM de Classificação para o Carcinoma Diferenciado de Tireoide

Sistema TNM de Classificação para o Carcinoma Diferenciado de Tireoide		
Tumor Primário (T) (todas as categorias podem ser subdivididas em (s) tumor solitário e (m) tumor multifocal; neste caso, o maior tumor determina a classificação) T0 sem evidência de tumor primário T1a tumor de 1 cm ou menos (maior diâmetro), limitado à tireoide T1b tumor maior que 1 cm mas até 2 cm (maior diâmetro), limitado à tireoide T2 tumor maior que 2 cm mas até 4 cm (maior diâmetro), limitado à tireoide T3 tumor maior que 4 cm (maior diâmetro) limitado à tireoide ou tumor de qualquer tamanho, com mínima extensão extratireoidiana (ex.: músculo esternotireoideo ou tecidos peritireoidianos) T4a doença moderadamente avançada - tumor de qualquer tamanho, com extensão além da cápsula tireoidiana e invadindo tecidos subcutâneos, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laringeo recorrente. T4b doença muito avançada - tumor invadindo fáscia prevertebral, envolvendo a artéria carótida ou vasos mediastinais TX tumor primário não pode ser avaliado		Linfonodos Regionais (N) N0 sem metástases para linfonodos regionais N1a metástase para o nível VI (compartimento central) N1b metástase para o compartimento cervical lateral (níveis I, II, III, IV ou V) unilateral, bilateral ou contralateral ou para linfonodos mediastinais superiores (nível VII) NX linfonodos regionais não podem ser avaliados
		Metástase à Distância (M) M0 ausência de metástase à distância M1 presença de metástase à distância
Estádio Clínico	Idade Abaixo de 45 Anos	Idade Maior ou Igual a 45 Anos
Estádio I	Qualquer T Qualquer N M0	T1 N0 M0
Estádio II	Qualquer T Qualquer N M1	T2 N0 M0
Estádio III		T3 N0 M0
		T1 N1a M0
		T2 N1a M0
		T3 N1a M0
Estádio IVA		T4a N0 M0
		T4a N1a M0
		T1 N1b M0
		T2 N1b M0
		T3 N1b M0
		T4a N1b M0
Estádio IVB		T4b Qualquer N M0
Estádio IVC		Qualquer T Qualquer N M1

Fonte: Adaptado (AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER, 2010).

Tabela 4 - Comparação dos sistemas de estratificação de risco de doença recorrente/persistente

Risco	ATA (Associação Americana de Tiroide)	ETA (Associação Europeia de Tiroide)	LATS (Sociedade Latinoamericana de Tiroide)	SBEM (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia)
Muito baixo	-	<ul style="list-style-type: none"> Todos os seguintes critérios: Unifocal < 1 cm N0M0, sem extensão extra-tireoidiana 	<ul style="list-style-type: none"> Todos os seguintes critérios: Unifocal < 1 cm N0M0, sem extensão extra-tireoidiana 	<ul style="list-style-type: none"> Todos os seguintes critérios: ≤ 1 cm sem extensão extra-tireoidiana (pT1a) ou 1-2 cm unifocal sem extensão extra-tireoidiana (pT1b) Ressecção tumoral completa Sem subtipo histológico agressivo[§] Sem invasão vascular cN0^{§§}M0
Baixo	<ul style="list-style-type: none"> Todos os seguintes critérios: Qualquer tamanho, intratireoidiano, N0M0 Ressecção tumoral macroscópica completa Sem extensão extra-tireoidiana (ETE) ou mínima invasão capsular Sem subtipo histológico agressivo[§] Sem invasão vascular ou tumor folicular com mínima invasão (<4 focos) Sem captação fora do leito tireoidiano do I¹³¹ na PCI pós-dose, se realizada cN0 ou cN1 com ≤ 5 LN com < 0,2 cm 	<ul style="list-style-type: none"> Todos os seguintes critérios: Unifocal ou multifocal, 1-4 cm, intratireoidiano N0M0 Sem extensão extra-tireoidiana Sem subtipo histológico agressivo[§] Sem invasão vascular Sem captação fora do leito tireoidiano do I¹³¹ na PCI pós-dose, se realizada 	<ul style="list-style-type: none"> Todos os seguintes critérios: 1-4 cm, intratireoidiano N0M0 	<ul style="list-style-type: none"> Uma das combinações abaixo: ≤ 4 cm sem extensão extra-tireoidiana + cN0^{§§} ≤ 2 cm sem extensão extra-tireoidiana (pT1) + N1a (máx. 3 LN) ≤ 2 cm com extensão extra-tireoidiana mínima (pT3) + cN0^{§§} Associada a todos os seguintes critérios: M0 Sem subtipo histológico agressivo[§] Ressecção tumoral completa Sem invasão vascular Sem captação fora do leito tireoidiano do I¹³¹ na PCI pós-dose, se realizada
Intermediário	<ul style="list-style-type: none"> Qualquer dos seguintes critérios: cN1 ou pN1 (>5 LN, todos < 3 cm) Extensão extra-tireoidiana mínima Tumor com subtipo histológico agressivo[§] Invasão vascular Captação fora do leito tireoidiano do I¹³¹ na PCI pós-dose, se realizada Microcarcinoma multifocal com ETE e mutação BRAF^{V600E} (se testado) 	-	-	<ul style="list-style-type: none"> Uma das combinações abaixo: ≤ 4 cm com extensão extra-tireoidiana mínima (pT3) + N1a (máx. 3 LN) 2-4 cm sem extensão extra-tireoidiana (pT2) + N1a (máx. 3 LN) 2-4 cm com extensão extra-tireoidiana mínima (pT3) + cN0^{§§} Ou presença de pelo menos um dos seguintes critérios: > 4 cm 4-10 LN acometidos ou 1-3 LN com extensão extra-capsular Tumor com subtipo histológico agressivo[§] Captação cervical ectópica do I¹³¹ na PCI pós-dose
Alto	<ul style="list-style-type: none"> Qualquer dos seguintes critérios: Ressecção tumoral incompleta ETE macroscópica pN1 com qualquer LN > 3 cm Metástases à distância Tireoglobulina pós-operatória elevada Tumor folicular com > 4 focos de invasão vascular 	<ul style="list-style-type: none"> Qualquer dos seguintes critérios: N1 > 4 cm Extensão extra-tireoidiana (T3-T4) Metástases à distância 	<ul style="list-style-type: none"> Qualquer dos seguintes critérios: N1 > 4 cm (> 45 anos de idade) Extensão extra-tireoidiana (> 45 anos de idade) Metástases à distância Tumor com subtipo histológico agressivo[§] 	<ul style="list-style-type: none"> Qualquer dos seguintes critérios: Invasão extra-tireoidiana extensa (pT4) > 10 LN acometidos ou > 3 LN com extensão extra-capsular ou LN metastático > 3 cm Ressecção tumoral incompleta Metástases à distância

Fonte: Adaptado de (HAUGEN et al., 2016); (MOMESSO; TUTTLE, 2014); (ROSARIO et al., 2013).

[§] São considerados subtipos histológicos agressivos: variante de células altas, variante insular, carcinoma de células colunares.

^{§§} cN0: sem metástases em USG pré e avaliação perioperatória, com (pN0) ou sem (pNx) dissecação eletiva.

Diversos sistemas de predição de recorrência do câncer de tireoide, como o da Associação Americana de Tireoide (ATA) (HAUGEN et al., 2016), o da Associação Europeia de Tireoide (ETA) (PACINI et al., 2006), o da Sociedade Latinoamericana de Tireoide (LATS) (PITOIA et al., 2009) e o do Consenso Brasileiro de Tireoide (ROSARIO et al., 2013) têm sido propostos, sem evidências, até o momento, de superioridade de um sobre o outro (Tabela 4) (WONG; BRESEE; BRAUNSTEIN, 2013).

Para a maioria dos casos, está indicada a complementação terapêutica, após a abordagem cirúrgica, através da ablação com I^{131} (iodo radioativo). Em casos selecionados de muito baixo risco de recorrência, a radioiodoterapia pode ser dispensada (ROSARIO et al., 2013). A pesquisa de corpo inteiro (PCI), realizada após a ablação com I^{131} , auxilia na complementação do estadiamento dos pacientes com CDT (HAUGEN et al., 2016).

A terapia de reposição com doses elevadas de levotiroxina, visando a supressão do TSH, objetiva limitar o trofismo do TSH sobre eventuais remanescentes tireoidianos; esta estratégia comprovadamente reduz a recorrência a longo prazo, devendo ser iniciada logo após a tireoidectomia, caso não haja contra-indicações (ROSARIO et al., 2013). Indica-se supressão mais importante (TSH abaixo de 0,1 mU/L) em pacientes com risco elevado ou intermediário de recorrência da doença e níveis mais brandos (TSH entre 0,1 e 0,5 mU/L) em pacientes de baixo risco (HAUGEN et al., 2016). Entretanto, atualmente sugere-se que pacientes com evolução clínica favorável tenham a indicação da terapia supressiva reavaliada constante ao longo do seguimento, haja vista evidências de aumento de risco de comprometimento da massa óssea (ROSARIO et al., 2013) e de alterações cardiovasculares a longo prazo (KLEIN HESSELINK et al., 2013). O impacto combinado da abordagem cirúrgica associada à ablação com I^{131} e à supressão do TSH na redução de mortalidade já foi demonstrado em seguimento de longo prazo (MAZZAFERRI; JHIANG, 1994).

A despeito das taxas crescentes de diagnóstico do carcinoma diferenciado de tireoide, a mortalidade relacionada à doença permanece estável, o que indica que a maior parte dos casos detectados atualmente corresponde a neoplasias de baixa agressividade, com evolução subclínica na maior parte dos pacientes (ESSERMAN; THOMPSON; REID, 2013). Entretanto, mesmo carcinomas diferenciados inicialmente estratificados como de baixo risco (por exemplo: microcarcinomas) podem evoluir com comportamento mais agressivo (NIKIFOROV, 2011). Neste contexto, o avanço das técnicas de Biologia Molecular abre um novo campo na estratégia diagnóstica e terapêutica do CDT.

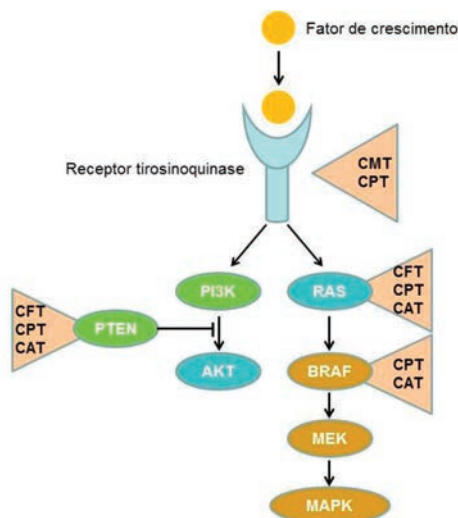
BASES MOLECULARES DO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE

O advento das técnicas de Biologia Molecular abriu um novo e amplo leque de possibilidades diagnósticas e terapêuticas no campo da Oncologia. O avanço no conhecimento do genoma humano e das estratégias de sua manipulação trouxe consigo significativa mudança na forma de entender os fenômenos responsáveis pela oncogênese nos diferentes tecidos,

bem como possibilitou melhor individualização do tratamento (MCDERMOTT; DOWNING; STRATTON, 2011).

Em relação ao CDT, as evidências atuais indicam que 70% dos tumores originam-se de alterações relacionadas com a via de sinalização da MAPK (proteína quinase de ativação por mitógenos) (Figura 2) (NIKIFOROV, 2008).

Figura 2 - Principais sítios de alterações de vias de sinalização intracelular relacionadas com os diferentes tipos histológicos de câncer de tireoide



Fonte: Adaptado de (CARLOMAGNO; SANTORO, 2011).

O clássico trabalho de Kimura et al. demonstrou o papel da mutação V600E do gene *BRAF* (quinase RAF do tipo B), um potente ativador da via da MAPK, no desenvolvimento do carcinoma diferenciado de tireoide (KIMURA et al., 2003). A mutação T1799A do *BRAF*, levando à alteração V600E da cadeia de aminoácidos (troca do aminoácido valina pelo glutamato), é encontrada em 40% dos carcinomas papilíferos de tireoide (Tabela 5). Na proteína *BRAF* nativa, em estado desfosforilado, as interações hidrofóbicas entre a alça de ativação e o sítio de ligação de ATP mantém a proteína em conformação inativa. A substituição V600E altera este estado e permite a formação de novas interações, que mantém a proteína em conformação apta para o processo catalítico, resultando em contínua fosforilação de MEK (NIKIFOROV, 2008).

Esta alteração foi associada em diversos estudos a maior agressividade tumoral, maior recorrência de doença, refratariedade ao radioiodo e pior prognóstico clínico, incluindo aumento de mortalidade (XING et al., 2013). Estes dados têm levado à valorização da mutação *BRAF*^{V600E} como marcador prognóstico e possível alvo terapêutico (XING, 2010). Entretanto, recente metanálise indicou que a correlação entre a positividade para a mutação *BRAF*^{V600E} e o prognóstico tumoral ainda carece de estudos melhor desenhados, que tragam mais evidên-

cias que possibilitem o uso seguro deste dado na prática clínica (LI et al., 2012). Além disso, vêm surgindo questionamentos na literatura sobre o uso isolado da mutação BRAF^{V600E} como marcador de prognóstico, sugerindo que outros fatores ainda não elucidados podem interferir na ação tumorigênica do BRAF (CIAROCCHI; CAVUTO; PIANA, 2013; GANDOLFI et al., 2013; LI et al., 2013; SANCISI et al., 2012; SHIMAMURA et al., 2013).

Outra alteração molecular muito frequente no carcinoma diferenciado de tireoide é a da família de genes *RAS* (acrônimo para “*rat sarcoma*” - sarcoma de rato), que inclui *H-RAS*, *K-RAS* e *N-RAS* (NIKIFOROV, 2008). Estes genes codificam proteínas G, que estão localizadas na porção interior da membrana celular, desempenhando papel central na transdução intracelular de sinais originados de receptores de membrana com atividade tirosinoquinase e receptores acoplados à proteína G. Em seu estado inativo, a proteína *RAS* está ligada ao GDP (guanosina difosfato). Ao ser ativada, ela libera o GDP e liga-se ao GTP (guanosina trifosfato), ativando *MAPK* e outras vias de sinalização, como *PI3K/AKT*. Normalmente, a proteína *RAS-GTP* torna-se rapidamente inativada devido à sua atividade intrínseca de *GTPase* (guanosina trifosfatase) e pela ação de proteínas citoplasmáticas com atividade *GTPase*, que catalisam a conversão da forma ativa ligada ao GTP para a forma inativa ligada ao GDP. Em humanos, mutações pontuais ocorrem em diferentes sítios do gene *RAS*, levando tanto a aumento da afinidade pelo GTP (mutações nos códons 12 e 13) ou inativação da função *GTPase* autocatalítica (mutações no códon 61). Como resultado, a proteína mutada mantém-se permanentemente na forma ativada, estimulando constitutivamente as vias posteriores (*downstream*) de sinalização (NIKIFOROV, 2008).

A mutação do gene *RAS* ocorre em até 45% dos casos de carcinoma folicular de tireoide; no carcinoma papilífero, sua frequência é menor, por volta de 10% dos casos, mas está associada, em alguns estudos, a maior agressividade tumoral, incluindo presença de metástases à distância (HOWELL; HODAK; YIP, 2013). Mutações do gene *RAS* podem predispor à desdiferenciação tumoral, visto que são encontradas frequentemente em carcinomas anaplásicos (indiferenciados) da tireoide. Isto pode dever-se ao efeito da proteína *RAS* mutada promover instabilidade cromossômica, o que já foi documentado em estudos *in vitro*. Mutações do gene *RAS*, entretanto, não são específicas de malignidade tireoidiana e também ocorrem em adenomas foliculares benignos (NIKIFOROV, 2008).

Outras alterações genéticas relacionadas com o CDT (Tabela 5) incluem: a) o rearranjo *RET/PTC* (fusão do domínio tirosinoquinase do gene *RET* com porções 5' de genes heterólogos no CDT), presente em 25% dos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide – os mais comuns são o rearranjo *RET/PTC1* (fusão do domínio tirosinoquinase com a região 5'-terminal do gene *H4*, também chamado *CCDC6*) e *RET/PTC3* (fusão do domínio tirosinoquinase com o gene *NCOA4*) (FUSCO; SANTORO, 2007; NIKIFOROV, 2011); b) o rearranjo *PAX8/PPAR γ* , que leva à fusão dos genes *PAX8* e *PPAR γ* , com a formação de nova proteína denominada *PPFP* (proteína de fusão *PAX8-PPAR γ*), já caracterizada *in vitro* e *in vivo* como oncoproteína (RAMAN; KOENIG, 2014); c) mutação do gene *PTEN*, que atua como supressor tumoral ao inibir a via *PI3K/AKT* (Figura 2). Apesar de infrequente

na casuística geral de CDT (menos de 10% dos casos), portadores da chamada Síndrome de Cowden (relacionada com a mutação *PTEN*, caracterizada pelo desenvolvimento de hamartomas em diferentes partes do corpo, além de pólipos intestinais e neoplasias de mama) têm risco elevado de desenvolvimento de carcinoma folicular de tireoide (NAGY et al., 2011; NGEOW et al., 2014).

Recentemente, mutações do gene *TERT* (transcriptase reversa da telomerase) foram descritas como novos preditores de agressividade tumoral em câncer de tireoide, com prevalência estimada em 7,5% dos carcinomas papilíferos, 17,1% dos carcinomas foliculares e até 33,3% dos carcinomas pouco diferenciados e anaplásicos. A presença de mutação do gene *TERT* correlacionou-se com doença persistente e aumento de mortalidade em CDT (MELO et al., 2014).

Tabela 5 - Prevalência Média de Mutações no Carcinoma Diferenciado de Tireoide

Tipo Histológico de Tumor	Alteração Genética	Prevalência (em %)
Carcinoma Papilífero	Mutação <i>BRAF</i>	45%
	Rearranjo <i>RET/PTC</i>	25%
	Mutação <i>RAS</i>	10%
	Mutação <i>TERT</i>	7,5%
	Mutação <i>TRK</i>	< 5%
Carcinoma Folicular	Mutação <i>RAS</i>	45%
	Rearranjo <i>PAX8/PPARγ</i>	35%
	Mutação <i>TERT</i>	17%
	Mutação <i>PIK3CA</i>	< 10%
	Mutação <i>PTEN</i>	< 10%

Fonte: Adaptado de (MELO et al., 2014); (NIKIFOROV, 2011).

O melhor entendimento das alterações genéticas relacionadas ao câncer de tireoide vem possibilitando o desenvolvimento de novas abordagens diagnósticas e terapêuticas. Um exemplo é o desenvolvimento de painéis genéticos que permitem melhor predição do risco de neoplasia maligna em pacientes submetidos à PAAF de tireoide, cujo resultado não foi conclusivo (classificação de Bethesda III, IV e V). O conceito de sistema de classificação gênica (GEC, na sigla em inglês) foi elaborado a partir da necessidade de melhor definição da conduta terapêutica em pacientes cujo resultado da PAAF mostra-se inconclusivo, mas com baixa probabilidade pré-teste de malignidade (categorias de Bethesda III e IV); para esta situação, o ideal seria o desenvolvimento de testes com alto valor preditivo negativo, visando evitar cirurgias consideradas desnecessárias (MON; HODAK, 2014).

Alexander et al. desenvolveram um sistema baseado em GEC (Afirma[®], Veracyte, Inc., San Francisco, CA) composto por análise de mRNA de 167 genes, que demonstrou alta sensibilidade e valor preditivo negativo, com potencial de redução de pelo menos 1/3 (um terço) das cirurgias usualmente realizadas nesta condição clínica (ALEXANDER et al.,

2012). Já Nikiforov et al. desenvolveram um painel com base em 7 mutações e rearranjos preditores de malignidade (H-RAS, K-RAS, N-RAS, BRAF^{V600E}, RET/PTC1, REC/PTC3, PAX8/PPAR γ) com alta especificidade para a confirmação de malignidade em citologias previamente consideradas indeterminadas (miRInformThyroid[™], InterPaceDiagnostics, Parsippany, NJ) (NIKIFOROV, 2011). Este painel foi ampliado com a inclusão da pesquisa da mutação do gene *TERT* e outras alterações gênicas (*AKT1*, *PTEN*, *GNAS*, *CTNNB1*, *PIK3CA*), permitindo melhor acurácia diagnóstica (ThyroSeq[®] v.2, CBLPath, Inc., Ocala, FL) (NIKIFOROV et al., 2014). Recente Diretriz da ATA sugere o manejo terapêutico nos casos de uso de testes moleculares (FERRIS et al., 2015) (Tabela 6).

Tabela 6 – Probabilidade de Malignidade Baseada no Uso de Testes Moleculares e Sugestão de Manejo Terapêutico

Categoria de Bethesda	Teste Molecular	Resultado do Teste	Valor Preditivo Positivo	Conduta Recomendada
III (atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado)	Afirma [*]	Suspeito	38%	Lobectomia diagnóstica
		Benigno	5%	Vigilância ativa
	Painel de 7 Genes	Positivo	88%	Tireoidectomia oncológica
		Negativo	6%	Vigilância ativa ou lobectomia diagnóstica
IV (neoplasia folicular ou suspeita de neoplasia folicular)	Afirma [*]	Suspeito	37%	Lobectomia diagnóstica
		Benigno	6%	Vigilância ativa
	Painel de 7 Genes	Positivo	87%	Tireoidectomia oncológica
		Negativo	14%	Lobectomia diagnóstica
	ThyroSeq [®] v.2	Positivo	87%	Tireoidectomia oncológica
		Negativo	5%	Observação
V (nódulo suspeito de malignidade)	Afirma [*]	Suspeito	76%	Tireoidectomia oncológica
		Benigno	15%	Lobectomia diagnóstica
	Painel de 7 Genes	Positivo	95%	Tireoidectomia oncológica
		Negativo	28%	Lobectomia diagnóstica

Fonte: Adaptado de (FERRIS et al., 2015).

CONCLUSÃO

Os avanços das técnicas de diagnóstico do carcinoma diferenciado de tireoide incluem a melhora da avaliação ultrassonográfica, o aprimoramento da citologia oncológica e o uso, ainda incipiente em nosso meio, das técnicas de diagnóstico molecular. Pesquisas futuras terão o potencial aprimorar estas ferramentas diagnósticas, de forma a permitir a distinção das neoplasias de evolução relativamente benigna daquelas de maior agressividade, permitindo um melhor planejamento terapêutico específico para cada caso.

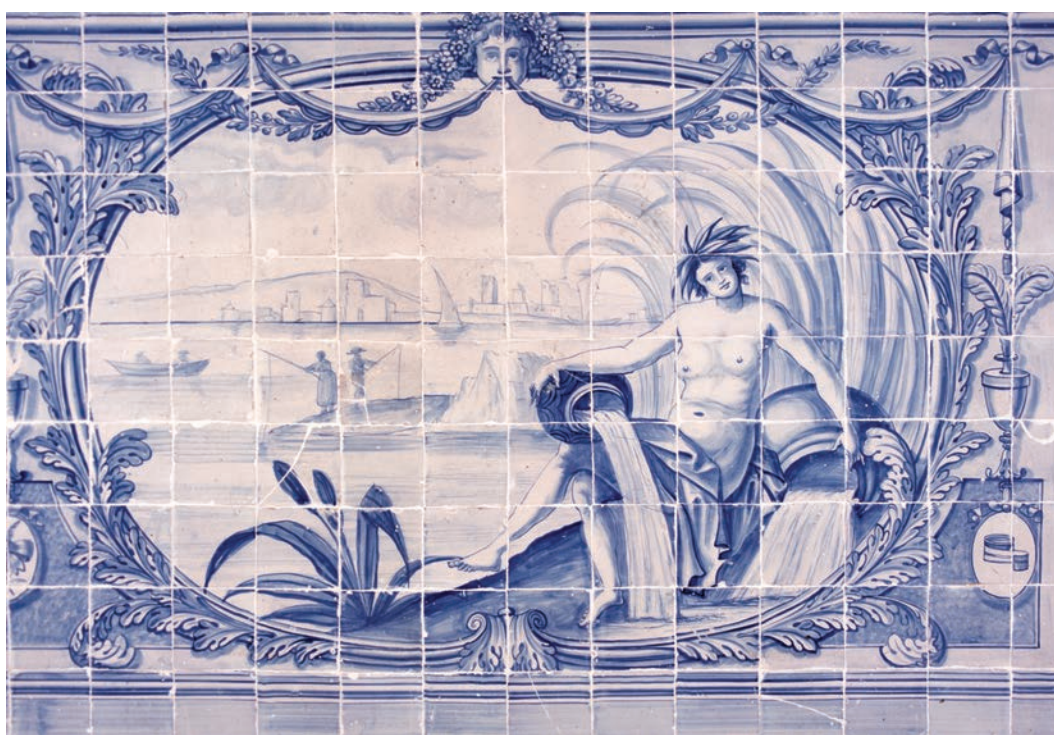
REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, E. K. et al. Preoperative Diagnosis of Benign Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 367, n. 8, p. 705-715, Aug. 2012.
- AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. Thyroid. In: AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7 ed. Chicago:Springer, 2010. p. 89.
- CARLOMAGNO, F.; SANTORO, M. Thyroid cancer in 2010: a roadmap for targeted therapies. *Nat. Rev. Endocrinol.*, London, v. 7, n. 2, p. 65-67, Feb. 2011.
- CIAROCCHI, A.; CAVUTO, S.; PIANA, S. BRAF V600E mutation and papillary thyroid cancer. *J. Am. Med. Assoc.*, Chicago, v. 310, n. 5, p. 534, Aug. 2013.
- CIBAS, E.S.; ALI, S.Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*, New York, v. 19, n.11, p. 1159-1165, Nov. 2009.
- COOPER, D. S.; GREENSPAN, F. S.; LADENSON, P.W. The Thyroid Gland. In: GARDNER, D.G.; SHOBACK, D. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 8 ed. New York, p. 209-280, 2007.
- COOPER, D. S. et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, New York, v. 19, n. 11, p. 1167-1214, Nov. 2009.
- DAVIES, L.; WELCH, H. G. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. *J. Am. Med. Assoc.*, Chicago, v. 295, n. 18, p. 2164-2167, May 2006.
- DELELLIS, R. A. et al. Thyroid cancer - World Health Organization (WHO) classification. In: DELELLIS, R. A. et al. *World Health Organization Classification of Tumours - Tumours of Endocrine Organs*. Lyon: IARC Press, 2004. p. 50.
- DERWAHL, M.; NICULA, D. Estrogen and its role in thyroid cancer. *Endoc. Relat. Cancer*, Woodlands, v. 21, n. 5, p. T273-283, Oct. 2014.
- ESSERMAN, L. J.; THOMPSON JR., I. M.; REID, B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement. *J. Am. Med. Assoc.*, Chicago, v. 310, n. 8, p. 797-798, Aug. 2013.
- FERRIS, R. L. et al. American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: Current Impact on Perioperative Decision Making. *Thyroid*, New York, v. 25, n. 7, p. 760-768, July 2015.
- FUSCO, A.; SANTORO, M. 20 years of RET/PTC in thyroid cancer: clinico-pathological correlations. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 51, n. 5, p. 731-735, July 2007.
- GANDOLFI, G. et al. Allele Percentage of the BRAF V600E Mutation in Papillary Thyroid Carcinomas and Corresponding Lymph Node Metastases: No Evidence for a Role in Tumor Progression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Springfield, v. 98, n. 5, p. E934-E942, May 2013.
- HAUGEN, B. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, New York, v. 26, n. 1, p. 1-133, Jan. 2016.
- HAY, I.D. et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*, St. Louis, v. 114, n. 6, p. 1050-1057, Dec. 1993.
- HOWELL, G. M.; HODAK, S. P.; YIP, L. RAS mutations in thyroid cancer. *Oncologist*, Dayton, v. 18, n. 8, p. 926-932, Aug. 2013.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo, exceto pele não melanoma. In: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: Inca, 2014. p. 55.
- JANKOVIC, B.; LE, K. T.; HERSHMAN, J. M. Hashimoto's Thyroiditis and Papillary Thyroid Carcinoma: Is There a Correlation? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Springfield, v. 98, n. 2, p. 474-482, Feb. 2013.
- KIMURA, E. T. et al. High Prevalence of BRAF Mutations in Thyroid Cancer: Genetic Evidence for Constitutive Activation of the RET/PTC-RAS-BRAF Signaling Pathway in Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer Res.*, Baltimore, v. 63, n. 7, p. 1454-1457, Apr. 2003.
- KIMURA, E. T.; MATSUO, S. E.; RICARTE-FILHO, J. C. [TGFbeta, activin and SMAD signalling in thyroid cancer]. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 51, n. 5, p. 683-689, July 2007.

- KLEIN HESSELINK, E. N. et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study. *J. Clin. Oncol.*, New York, v. 31, n. 32, p. 4046-4053, Nov. 2013.
- KROHN, K. et al. Molecular Pathogenesis of Euthyroid and Toxic Multinodular Goiter. *Endocr. Rev.*, Baltimore, v. 26, n. 4, p. 504-524, June 2005.
- LI, C. et al. BRAF V600E mutation and Its Association with Clinicopathological Features of Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Springfield, v. 97, n. 12, p. 4559-4570, Dec. 2012.
- LI, C. et al. Does BRAF V600E mutation predict aggressive features in papillary thyroid cancer? Results from four endocrine surgery centers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Springfield, v. 98, n. 9, p. 3702-3712, Sept. 2013.
- MACIEL, R. M. Tiróide: Fisiologia e Avaliação Diagnóstica. In: SAAD, M. J. A. *Endocrinologia*, São Paulo: Atheneu, 2007. p. 299-329
- MARCELLO, M. A. et al. The influence of the environment on the development of thyroid tumors: a new appraisal. *Endoc. Relat. Cancer*, Woodlands, v. 21, n. 5, p. T235-T254, Oct. 2014.
- MATOS, P. S.; FERREIRA, A. P.; WARD, L. S. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. *Endocr. Pathol.*, Cambridge, v. 17, n. 2, p. 165-173, Summer 2006.
- MAZZAFERRI, E. L.; JHIANG, S. M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am. J. Med.*, New York, v. 97, n. 5, p. 418-428, Nov. 1994.
- MELO, M. et al. TERT Promoter Mutations Are a Major Indicator of Poor Outcome in Differentiated Thyroid Carcinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Springfield, v. 99, n. 5, p. E754-E765, May 2014.
- MCDERMOTT, U.; DOWNING, J. R.; STRATTON, M. R. Genomics and the Continuum of Cancer Care. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 364, n. 4, p. 340-350, Jan. 2011.
- MOMESSO, D. P.; TUTTLE, R. M. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 43, n. 2, p. 401-421, June 2014.
- MON, S. Y.; HODAK, S. P. Molecular diagnostics for thyroid nodules: the current state of affairs. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 43, n. 2, p. 345-365, June 2014.
- MORRIS, L. T. G. et al. The Increasing Incidence of Thyroid Cancer: The Influence of Access to Care. *Thyroid*, New York, v. 23, n. 7, p. 885-891, July 2013.
- NAGY, R. et al. Frequency of Germline PTEN Mutations in Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, New York, v. 21, n. 5, p. 505-510, May 2011.
- NGEOW, J. et al. Germline alterations in RASAL1 in Cowden syndrome patients presenting with follicular thyroid cancer and in individuals with apparently sporadic epithelial thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Springfield, v. 99, n. 7, p. E1316-E1321, July 2014.
- NIKIFOROV, Y. E. Thyroid carcinoma: molecular pathways and therapeutic targets. *Mod. Pathol.*, Baltimore, v. 21, supl. 2, p. S37-S43, May 2008.
- NIKIFOROV, Y. E. Molecular analysis of thyroid tumors. *Mod. Pathol.*, Baltimore, v. 24, supl. 2, p. S34-S43, Apr. 2011.
- NIKIFOROV, Y. E. et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer*, Philadelphia, v. 120, n. 23, p. 3627-3634, Dec. 2014.
- PACINI, F. et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur. J. Endocrinol.*, Oslo, v. 154, n. 6, p. 787-803, June 2006.
- PEARCE, E. N.; ANDERSSON, M.; ZIMMERMANN, M. B. Global Iodine Nutrition: Where Do We Stand in 2013? *Thyroid*, New York, v. 23, n. 5, p. 523-528, May 2013.
- PITOIA, F. et al. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 53, n. 7, p. 884-897, Oct. 2009.
- RAMAN, P.; KOENIG, R. J. Pax-8-PPAR- γ fusion protein in thyroid carcinoma. *Nat. Rev. Endocrinol.*, London, v. 10, n. 10, p. 616-623, Oct. 2014.
- ROSARIO, P. W. et al. [Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus]. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 57, n. 4, p. 240-264, Apr. 2013.

- SALVATORE, D. et al. Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients With Thyroid Disorders. In: MELMED, S. et al. **Williams Textbook of Endocrinology**. 12 ed. Philadelphia, 2011. p. 327-361.
- SANCISI, V. et al. BRAFV600E Mutation Does Not Mean Distant Metastasis in Thyroid Papillary Carcinomas. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield, v. 97, n. 9, p. E1745-E1749, Sept. 2012.
- SCHLUMBERGER, M.; FILETTI, S.; HAY, I. D. Nontoxic Diffuse and Nodular Goiter and Thyroid Neoplasia. In: MELMED, S. et al. **Williams Textbook of Endocrinology**. 12 ed. Philadelphia, 2011. p. 440-475.
- SHIMAMURA, M. et al. Postnatal Expression of BRAF V600E Does Not Induce Thyroid Cancer in Mouse Models of Thyroid Papillary Carcinoma. **Endocrinology**, Baltimore, v. 154, n. 11, p. 4423-4430, Nov. 2013.
- VEIGA, L. H. S. et al. Thyroid cancer incidence patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER program, 1997-2008. **Thyroid**, New York, v. 23, n. 6, p. 748-757, June 2013.
- WONG, R. M.; BRESEE, C.; BRAUNSTEIN, G. D. Comparison with Published Systems of a New Staging System for Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. **Thyroid**, New York, v. 23, n. 5, p. 566-574, May 2013.
- XING, M. et al. Association Between BRAF V600E Mutation and Mortality in Patients With Papillary Thyroid Cancer. **J. Am. Med. Assoc.**, Chicago, v. 309, n. 14, p. 1493-1501, Apr. 2013.
- XING, M. Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer. **Mol. Cell. Endoc.**, Limerick, v. 321, n. 1, p. 86-93, May 2010.

AZULEJOS DA REITORIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



Anfitrite, filha de Netuno, representava as águas.

ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E ASMA EM ADULTOS

*Kaliane Rocha Soledade Marques
Isaac Suzart Gomes Filho
Simone Seixas da Cruz*

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A asma é uma inflamação crônica das vias aéreas caracterizada por uma hiper-responsividade brônquica, limitação reversível aos fluxos aéreos, sibilância, tosse e episódios de respiração ofegante e curta. É considerada uma síndrome complexa, com diversos fenótipos clínicos e inflamatórios e de crescente prevalência em todo o mundo nas últimas décadas (GINA, 2012). Atualmente, configura-se como um crescente problema de saúde pública, afetando cerca de 300 milhões de indivíduos em todo o mundo. Estima-se que, para o ano de 2025, cerca de 100 milhões de indivíduos serão diagnosticados com essa patologia (THOMAS et al., 2010).

A asma pode ser classificada de acordo com aspectos clínicos de diagnóstico, controle e necessidade de medicamento. A asma do tipo grave apresenta três tipos, a depender do seu controle: asma grave controlada, parcialmente controlada e não controlada. Nessa seara, pesquisas têm buscado relacionar outros fatores crônicos que podem influenciar no controle da asma grave, contribuindo assim para uma melhor eficácia no tratamento (BATEMAN et al., 2007).

Em relação à saúde bucal de indivíduos adultos com diagnóstico de asma, poucos trabalhos têm sido publicados na comunidade científica mundial. A influência exercida por condições inflamatórias e infecciosas presentes na boca no controle da asma é escassamente discutida, de modo que a plausibilidade da associação entre tais condições carece de melhor elucidação (ARBES; MATSUI, 2011; MATSUI, 2012; STENSON et al., 2010; YAGHOBEE et al., 2008).

Dentre as doenças bucais infecciosas de maior prevalência destaca-se a periodontite, de caráter multifatorial e resultante do acúmulo do biofilme bacteriano na superfície externa do dente, originando uma resposta imunoinflamatória à presença de patógenos. Trata-se de uma doença que afeta e destrói as estruturas de sustentação do dente na cavidade bucal. O não tratamento adequado desse processo inflamatório crônico de origem infecciosa pode levar à perda de todas as unidades dentárias. Ocorre em dentes específicos, mas pode se estender para todas as unidades dentárias (CARRANZA et al., 2007).

A periodontite é reconhecida como a segunda enfermidade bucal mais prevalente no mundo, acometendo indivíduos tanto em países desenvolvidos – nestes a prevalência de

alterações nos tecidos periodontais entre adultos na terceira década de vida pode chegar a 85%, – quanto em países em desenvolvimento (LINDHE et al., 2010). Pode ser classificada de acordo com o seu nível de gravidade em leve, moderada e grave, como também de acordo à sua extensão, sendo ela localizada se menos que 30% dos dentes presentes possuem lesões no tecido de sustentação, e generalizada quando mais que 30% dos dentes são acometidos (EKE et al., 2012). Logo, quanto maior a gravidade da doença maior a possibilidade de repercussão em nível sistêmico.

O papel da periodontite como um fator relevante na ocorrência de diversas doenças crônicas e condições sistêmicas tem sido cada vez mais objeto de investigação (GOMES-FILHO et al., 2009; ISMAIL et al., 2015; KALBURGI et al., 2014; PRESHAW et al., 2012; ZI et al., 2015), embora ainda com achados controversos. No âmbito das inúmeras doenças crônicas de alta ocorrência, a asma vem sendo pouco discutida (MEHTA et al., 2009).

A plausibilidade biológica que interliga a periodontite e a asma podem relacionar-se com os componentes imunológicos comuns às duas enfermidades que parecem influenciar a integridade epitelial, seja no tecido periodontal, seja no respiratório. A destruição tecidual encontrada na periodontite resulta, em sua maior parte, das ações do sistema imunológico e mecanismos efetores relacionados. Similarmente, a inflamação brônquica é resultante de interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas (BARNES, 2009).

Outra semelhança entre a periodontite e a asma do tipo grave são os fatores de risco em comum entre as enfermidades. A maior frequência na faixa etária adulta, as condições socioeconômicas desfavoráveis, hábitos de vida deletérios e peso fora do limite da normalidade são alguns dos muitos fatores envolvidos na cadeia causal dessas duas doenças (AKIMBAMI et al., 2012; BONFIM et al., 2014).

A literatura sobre o papel da periodontite como fator de exposição, no controle da asma, como desfecho, ainda é incipiente, apresentando poucos estudos sobre o tema. Estes são realizados, na sua grande maioria, em outros países, com fatores ambientais e genéticos específicos para cada população investigada (ARBES; MATSUI, 2011; GOMES-FILHO et al., 2013; MATSUI, 2012; STENSON et al., 2010; YAGHOBEE et al., 2008).

Existe, portanto, a necessidade de se ampliar o conhecimento acerca da associação entre a periodontite e a asma em seus variados níveis de gravidade e controle, bem como se faz necessário realizar investigações mais detalhadas sobre a interferência de distintos fatores de risco nessa associação.

PERIODONTITE

AS DOENÇAS QUE ACOMETEM O PERIODONTO

O periodonto é o nome dado ao conjunto de estruturas anatômicas cuja finalidade é manter o dente em função. É constituído por gengiva, ligamento periodontal, cimento e osso alveolar. Cada um desses componentes apresenta composição, localização e função

diferentes, porém atuam consoantes, formando os tecidos de revestimento e sustentação dos dentes. São, portanto, nomeadas de doenças periodontais as condições infecciosas que promovem alterações e/ou destruição nesses tecidos (ROSE et al., 2007).

A história natural das doenças periodontais está diretamente relacionada ao comprometimento do periodonto, tanto no seu aspecto macro quanto no microscópico. O primeiro sinal de alteração é o sangramento gengival decorrente do acúmulo de biofilme bacteriano. Logo após, tem-se o aparecimento do eritema linear gengival, caracterizando assim o estabelecimento da gengivite. A gengivite constitui a doença periodontal que acomete apenas os tecidos de revestimento dental, sendo de caráter reversível após controle do biofilme, promotor das alterações teciduais (BERCK et al., 1992). Se o acúmulo desse biofilme persistir por alguns dias após os primeiros sinais da gengivite, surgem lesões no sulco gengival, com comprometimento inicial do tecido conjuntivo. Migração e proliferação de células do epitélio juncional podem ser observadas, representando os passos iniciais da formação de bolsa periodontal, que consiste no aprofundamento patológico do sulco gengival. Nessa fase, podem ser evidenciados vasodilatação e aumento do número de células inflamatórias polimorfonucleares as quais, juntamente com o plasma extravasado, ocupam a região das fibras colágenas. Esse quadro caracteriza a lesão inicial da periodontite, fase na qual as lesões no periodonto começam a se tornar irreversíveis (PAGE; SHROEDER, 1976).

Após aproximadamente uma semana de estabelecimento das primeiras alterações gengivais, nota-se perda considerável de colágeno do periodonto, com o infiltrado inflamatório ocupando 10% do tecido conjuntivo. Por volta de vinte dias após o início da inflamação, a perda óssea alveolar pode ser iniciada, não existindo um período definido para o começo da atividade da doença. Nessa fase, a lesão é reconhecida como estabelecida, podendo o processo permanecer estável por longos períodos de tempo ou evoluir para estágios avançados de lesão. Nesse estágio, podem ser evidenciados ulceração gengival, supuração, áreas de fibrose, destruição do ligamento periodontal, sangramento sulcular, profundidade de sondagem de bolsa periodontal ≥ 5 mm, mobilidade aumentada e possível perda da unidade dentária (GENCO, 1997; PAGE; SHROEDER, 1976;).

MICROBIOLOGIA E IMUNOLOGIA DAS DOENÇAS PERIODONTAIS

Anteriormente, acreditava-se que as alterações patológicas ocorridas no periodonto seriam consequências apenas do acúmulo de biofilme na superfície dos dentes ao longo do tempo, eventualmente em conjunto com a diminuição da resposta do hospedeiro e um aumento da susceptibilidade com a idade. Essa teoria, denominada de *Hipótese da placa não específica*, defendia a tese de que, quando apenas pequenos acúmulos de biofilme estavam presentes, os produtos nocivos produzidos eram neutralizados pelo hospedeiro. De forma similar, grandes acúmulos de placa produziram grande quantidade de produtos nocivos os quais poderiam essencialmente prevalecer sobre a resposta do hospedeiro (LOVDAL et al., 1958).

Com o avanço no conhecimento acerca da patogênese das doenças periodontais, reconheceu-se que seria necessária a presença de um grupo específico de bactérias, denominadas de periodontopatógenos, no biofilme dental para que as doenças periodontais se estabelecessem, constituindo a *Teoria da Especificidade da Placa*. Nesse conceito acreditava-se que a destruição tecidual era resultante apenas da ação de substâncias específicas produzidas por essas bactérias ao longo do tempo (MOORE; MOORE, 1994).

Porém, com o avanço no conhecimento acerca dos mecanismos relacionados à imunologia das doenças periodontais, sabe-se que as suas manifestações clínicas são resultantes de uma interação complexa entre agentes etiológicos diversos e os tecidos do hospedeiro, resultando no conhecimento da *Teoria de Natureza Multifatorial* (CARRANZA, 2007). Em 1990, Marsh et al. desenvolveram a *Hipótese da Placa Ecológica*, a qual preconizava que tanto a quantidade total de biofilme dental quanto a composição da microbiota específica podem contribuir para o estabelecimento da periodontite. Segundo essa teoria, o hospedeiro controla o biofilme subgingival em certa medida por uma resposta imune e por altos níveis de fluido gengival. Entretanto, fatores do hospedeiro independentes da placa (desordens imunológicas, mudanças do equilíbrio hormonal, condições sistêmicas de saúde etc.) ou fatores ambientais (tabagismo, dieta etc.) podem contribuir para o avanço da doença (GROSSI et al., 1995).

A microbiota inicial da gengivite induzida por biofilme constitui-se basicamente de bastonetes gram-positivos, cocos gram-positivos e cocos gram-negativos, com proporção similar entre espécies gram-positivas e negativas (CARRANZA, 2007). Bactérias gram-negativas presentes no biofilme dentário liberam uma variedade de produtos tóxicos biologicamente ativos, a exemplo das endotoxinas bacterianas elipopolissacarídeos (LPS), proteínas tóxicas, peptídeos quimiotáticos e ácidos graxos orgânicos. Tais moléculas iniciam uma resposta inflamatória local, podendo evoluir para uma inflamação crônica, quando não tratada (ARMITAGE, 1999; PAGE; McCULLOUGH, 2010). Com a evolução da doença, pode-se gerar a perda de inserção, devido à destruição do tecido conjuntivo e ósseo provocado pelas reações inflamatórias e imunológicas ao biofilme, dando origem a um quadro de periodontite. Nessa fase, existe uma maior frequência de espiroquetas e bacilos gram-negativos (CARRANZA, 2007).

Em virtude da grande diversidade de tipos bacterianos distintos presentes na microbiota subgingival, a ideia de formação de complexos bacterianos tem sido constantemente reforçada ao longo dos anos. A divisão em cinco grupamentos bacterianos, preconizada por Socransky et al. (1998), baseou-se na relação existente entre as espécies e sua associação com a patogenia das doenças periodontais. Nesse estudo foram agrupados, no complexo I, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* e *Treponema denticola*. Do complexo II fazem parte *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Campylo bacterrectus*, *Campylo bactershowae*, *Eubacterium nodatum* e *Streptococcus constellatus*. O complexo III foi constituído pelas três espécies do gênero *Capnocytophaga*, *Campylo bacterconcisus*, *Eikenella corrodens* e *Aggregat bacteractinomyces tencomitans* sorotipo a. O complexo IV foi formado pelos estreptococos, sendo que *Strep-*

tococcus mitis, *Streptococcus sanguis* e *Streptococcus oralis* foram os mais intimamente associados ao gênero, enquanto que ao complexo V foram adicionadas as cepas de *Actinomyces odontolyticus* e *Veillonellaparvula*.

Além desses, microrganismos considerados “não orais” foram encontrados colonizando sítios com doença periodontal (SOUTO et al., 2006). Em destaque temos o *Staphylococcus aureus*, presente no interior de bolsas periodontais de pacientes portadores de periodontite crônica. Esse microrganismo, importante agente desencadeante da rinossinusite crônica, promove eosinofilia intensa, favorecendo, entre outros desfechos, a instalação da forma grave da asma (BACHERT et al., 2012).

Atualmente, acredita-se que patógenos periodontais são necessários, mas isoladamente são insuficientes para que as doenças periodontais se estabeleçam. A resposta imunológica exibida pelo hospedeiro pode determinar o grau de destruição e forma de disseminação desses patógenos sistemicamente (SOCRANSKY; HAFFAJEE, 1992). Um dos modelos etiológicos sugere que a periodontite é mediada por células da resposta imune do perfil Th2. Como resultado, tem-se a ativação das células B e produção de interleucina-1, configurando-se um provável mediador de destruição tecidual. Um segundo modelo sugere que células da resposta imune Th1 e IFN estimulam macrófagos e monócitos a produzirem citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina-1 α , interleucina-1 β , interleucina-6, interleucina-8, fator de necrose tumoral α (TNF α), além de prostaglandina B2 envolvidas com a reabsorção óssea e destruição do tecido conjuntivo do periodonto (FRIEDRICH et al., 2006; VAN DYKE, 2007).

Outros estudos, no entanto, mostram resultados conflitantes. Foram observadas reduções de IL-2 e TNF- α no soro de pacientes portadores de periodontite (SIGUSH et al., 1998) e uma diminuição na contagem de mastócitos no tecido de pacientes portadores de periodontite crônica, justificando a predominância de células Th2 no estabelecimento da doença (GEMMELL et al., 2004). O terceiro modelo propõe que diferentes fases da história natural da doença periodontal sejam mediadas por diferentes subtipos de células T. Células Th1 estão associadas com lesões estabelecidas, uma vez que a diferenciação de células TCD4+ em linfócitos Th1 é dependente da IL-12 e ocorre em resposta às bactérias intracelulares, vesiculares ou não, e a alguns parasitas e vírus os quais podem infectar macrófagos e ativá-los, ou ativar diretamente as células *natural killer*. Essas células expressam principalmente uma resposta imune celular pró-inflamatória. Já as células Th2 podem exercer o papel mais importante no avanço e progressão das lesões periodontais, devido ao seu aspecto inflamatório e de resposta imune humoral (ZANATTA et al., 2009). Os diferentes resultados encontrados pelas pesquisas sugerem a inexistência de critérios metodológicos padronizados.

EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS PERIODONTAIS

Os diversos quadros de doença periodontal acometem de 5% a 20% da população mundial (LINDHE et al., 2010). Essa medida sofre distorções frente à diversidade de cri-

térios de diagnóstico existente na literatura. É possível, ainda, haver uma elevação na prevalência da doença, em decorrência do aumento da longevidade da população, associado à tendência de que as pessoas conservem mais unidades dentárias, em decorrência da redução na taxa de edêntulos observada nos últimos anos (DOUGLASS; FOX, 1993). Contudo, as evidências atuais apontam para a manutenção das desigualdades da ocorrência de periodontite entre as várias raças, etnias e grupos socioeconômicos (HOBDELL, 2001).

No Brasil, poucos estudos epidemiológicos abordam a saúde periodontal com dados populacionais, apesar da sua importância para subsidiar o planejamento de políticas preventivas e assistenciais de saúde bucal. Além da quantidade insatisfatória, a maioria deles está concentrada na população infantil, particularmente nos escolares, voltada principalmente para a cárie dentária, conforme revelaram os levantamentos epidemiológicos em saúde bucal realizados em 1986 (BRASIL, 1988). Somente a partir de 2003 apresentou-se um panorama nacional em saúde bucal mais detalhado, no qual foi contemplada toda a população brasileira (BRASIL, 2004). Dados do Saúde Bucal Brasil 2003 demonstraram que a proporção de indivíduos sem nenhum problema periodontal nas faixas etárias de 15 a 19, 35 a 44 e 65 a 74 anos de idade foi, respectivamente, de 46,2%, 21,9% e 7,9%. É importante destacar que a condição periodontal, nesta última faixa etária, é em parte atenuada, por conta da expressiva perda dentária observada nessa etapa da vida (BRASIL, 2004).

Em 2010, outro levantamento de base nacional, cujo objetivo era fazer o diagnóstico das condições de saúde bucal da população brasileira, avaliou somente os índices de unidades dentárias cariadas, perdidas e obturadas nas faixas etárias de 5, 12, 15 a 19, 35 a 44 e 65 a 74 anos, contudo sem, até o presente momento, mencionar dados sobre prevalência da doença periodontal (BRASIL, 2010).

Outras pesquisas informam, pontualmente, a situação de saúde periodontal em municípios deste país. Na cidade do Rio de Janeiro, em 1988, apenas 2,5% dos indivíduos examinados não apresentavam sinais de alterações periodontais, ao passo que cerca de 8% apresentavam sangramento à sondagem e 23,4%, além de sangramento, possuíam depósitos de cálculo (MENGEL et al., 1991). Mesmo sendo procedentes de áreas geográficas ou grupos populacionais restritos, esses dados também podem ser considerados como evidência, ainda que frágil, da dimensão da ocorrência dessa infecção bucal no Brasil.

Dados referentes à prevalência da condição periodontal, na cidade de Feira de Santana-Bahia, estão restritos ao estudo de Macedo et al., (2006) na população adulta do povoado da Matinha dos Pretos, detectando 24,4% de portadores de doença periodontal, e ao estudo de Alves (2003) que, por sua vez, examinou uma amostra de escolares com 12 anos, da referida cidade, encontrando 23% de presença de sangramento e 40,7% de presença de cálculo. Salienta-se que os primeiros empregaram critérios mais rigorosos para definir os portadores de doenças periodontais e, desse modo, evitaram-se possíveis falso-positivos, dificultando a distorção do perfil periodontal dos indivíduos avaliados. Já no último estudo apenas uma faixa etária restrita foi avaliada, sendo que o indicador empregado analisou somente a presença de inflamação gengival.

Na cidade de Salvador, poucos estudos relatam a prevalência da periodontite. Em um levantamento epidemiológico de cárie dentária e de doenças periodontais, usando-se o Índice de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados (CPOD) e o Índice Comunitário de Necessidade de Tratamento Periodontal (ICNTP) em 204 gestantes com faixa etária entre 14 e 43 anos de nível socioeconômico e cultural baixo, observou-se que 95,1% tinham alguma alteração periodontal e 73,5% precisavam de raspagem de cálculo. Ressalta-se que 93,6% da amostra estudada não receberam orientação, durante o pré-natal, sobre cuidados com a própria saúde bucal e a dos filhos que iriam nascer (SCAVUZZI, et al. 1999).

A ASMA

A asma é, por definição, uma doença inflamatória crônica das vias aéreas – caracterizada por obstrução brônquica generalizada, mas variável, reversível espontaneamente ou por intervenção farmacológica – e está associada ao aumento de reatividade inicializada por infecções respiratórias virais, alérgenos presentes no ambiente ou outros estímulos (MOORE et al., 2010; NHLBI, 1997). Segundo o *The National Asthma Education and Prevention Program and Global Initiative* do ano de 2012, são o grau de inflamação e de broncoespasmo, assim como a intensidade dos fenômenos de remodelamento que ocorrem nas vias aéreas, que determinam a classificação da doença quanto à sua gravidade. Contudo, distintas características são observadas entre os indivíduos portadores de asma, refletindo a heterogeneidade dos fenótipos e endofenótipos presentes (TODO-BOM; PINTO, 2006).

A asma é uma doença de elevada prevalência, grande morbidade e de alto impacto econômico, sendo que seu custo aumenta proporcionalmente com a sua gravidade. Configura-se como um problema mundial de saúde, acometendo cerca de 300 milhões de indivíduos (GINA, 2012). Estima-se um gasto anual com asma nos Estados Unidos da América de 11 bilhões de dólares (NHLBI, 1999) e metade desses recursos refere-se a gastos com hospitalizações. Apesar de apenas 20% dos indivíduos com asma terem a forma grave da doença, estes consomem 80% dos recursos destinados ao tratamento, chegando a comprometer a renda familiar em torno de 25%, contrariando a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), que prevê um comprometimento de renda de, no máximo, 5%. No Brasil, estima-se que 20% da população sejam portadores de asma, sendo que em 2011 foram registrados pelo DATASUS 160 mil hospitalizações em todas as idades, dado que colocou a asma como a quarta causa de internações no país. (BRASIL, 2012).

FISIOPATOLOGIA DA ASMA

Por se tratar de uma doença inflamatória crônica, diversas células do sistema imune estão envolvidas em sua patogênese, destacando-se monócitos, linfócitos T, eosinófilos, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos, agindo em conjunto com mediadores inflamatórios tais como eicosanóides, histamina, quimiocinas, citocinas e óxido nítrico. A cascata inflamatória leva a alterações nas células estruturais brônquicas, como células epite-

liais, endoteliais, fibroblastos, miofibroblastos, musculatura lisa e no sistema nervoso local. Como resultado, ocorre o estreitamento brônquico intermitente e reversível, resultado da contração da musculatura lisa brônquica, edema e hipersecreção da mucosa, o que leva a uma hiper-responsividade brônquica, em consequência da constrição exagerada, resultado do contato com agentes estimuladores, que, em pessoas saudáveis, seria inócuo. O ciclo contínuo entre agressão e reparo pode levar a alterações estruturais irreversíveis, com remodelamento das vias aéreas (GINA, 2012).

É fundamentalmente dos equilíbrios dinâmicos estabelecidos nesse cenário que deve ser situada a fisiopatologia da asma grave, associada a mecanismos celulares e moleculares da inflamação das vias aéreas. Os fatores etiológicos e desencadeantes subjacentes à asma terão também papel determinante na fisiopatologia e na evolução da doença.

DIAGNÓSTICO DA ASMA E CLASSIFICAÇÃO QUANTO AOS NÍVEIS DE CONTROLE

Clinicamente, a asma pode ser diagnosticada por meio da presença de um ou mais sintomas, como sibilância, tosse crônica, dispneia, opressão ou desconforto torácico, sobretudo à noite ou nas primeiras horas da manhã. Tais sintomas normalmente são desencadeados por fatores irritantes presentes no ambiente (ácaros, fungos, poluentes, fumaça, odores fortes, exposições ocupacionais etc.) ou por estresse físico. A exacerbação dos sintomas no período da noite e sua melhora – espontânea ou por meio do uso de medicações específicas – são fatores importantes no diagnóstico (TODO-BOM; PINTO, 2006).

Apesar de não haver dificuldades no diagnóstico clínico da asma em sua forma clássica, a confirmação dessa patologia deve ser realizada por meio de exames específicos como a espirometria, antes e após o uso de broncodilatador, além de testes de broncoprovocação e medidas seriadas do pico do fluxo expiratório (PFE). O diagnóstico de asma é confirmado não apenas pela detecção da limitação ao fluxo de ar, mas principalmente pela demonstração de significativa reversibilidade, parcial ou completa, após a inalação de um broncodilatador de curta ação (MILLER et al., 2005).

O controle da asma é baseado na extensão com a qual suas manifestações podem ser suprimidas, seja de forma espontânea, seja por meio de tratamento. Com relação à forma grave da doença, a heterogeneidade dos aspectos clínicos e a complexidade das estratégias de tratamento tornam-se ainda mais visíveis, devido à diversidade de sintomas e às variadas formas de resposta ao tratamento medicamentoso apresentado (MOORE et al., 2010). O controle das limitações clínicas avaliadas em relação às quatro últimas semanas compõe o primeiro passo para a classificação. Nessa fase, são avaliados os sintomas, a necessidade de medicação de alívio, a limitação de atividades físicas e a intensidade da limitação ao fluxo aéreo. A prevenção de riscos futuros compreende a segunda etapa e inclui a redução da instabilidade da asma, suas exacerbações, a perda acelerada da função pulmonar e os efeitos adversos do tratamento (SBPT, 2012).

Com base nesses parâmetros e respaldados pelas *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma* do ano de 2012, essa patologia pode ser classificada em três grupos distintos: asma controlada, asma parcialmente controlada e asma não controlada (Quadro1).

Quadro 1 - Classificação quanto aos níveis de controle da asma (Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2012).

Avaliação do Controle Clínico da Asma			
Parâmetros	Asma controlada	Asma parcialmente controlada	Asma não controlada
	Todos os parâmetros abaixo	Um ou dois parâmetros abaixo	Três ou mais dos parâmetros da asma parcialmente controlada
Sintomas diurnos	Nenhum ou ≤ 2 por semana	Três ou mais por semana	
Limitação da atividade	Nenhuma	Qualquer	
Sintomas/despertares noturnos	Nenhum	Qualquer	
Necessidade de medicação de alívio	Nenhuma ou ≤ 2 por semana	Três ou mais por semana	
Função Pulmonar (PFE ou VEF ₁)	Normal	< 80% predito ou do melhor prévio (se conhecido)	
Avaliação dos riscos futuros (Exacerbações, instabilidade, declínio acelerado da função pulmonar e efeitos adversos)			

*PFE = Pico de fluxo expiratório, **VEF1= Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: GINA. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2011.

Vale ressaltar que a asma pode permanecer não controlada, mesmo em pacientes com prescrição da terapia regular. A incidência do controle da doença, na prática clínica, é consideravelmente menor do que os níveis relatados em muitos ensaios clínicos randomizados (PRICE et al., 2014).

Dados do *Recognise Asthma and Link Symptoms and Experience (REALISE)*, conduzido em 11 países europeus, com aplicação de um questionário para 8.000 indivíduos que usam redes sociais, indicou que apenas um quinto dos entrevistados apresentam asma controlada, quando avaliados segundo os parâmetros preconizados pelo GINA. A incidência de sintomas e exacerbações agudas foi elevada. Quase metade dos entrevistados relatou que haviam utilizado esteroides via oral para controle no último ano e cerca de um quinto tinham procurado serviço de emergência. Eles ainda concluíram que a maioria dos entrevistados não reconhece os sintomas como indicadores do pobre controle da asma DEMOLY et al., 2012 ; (PRICE et al., 2014).

Entre os fatores clínicos importantes citados na literatura para o não controle da asma estão as características genéticas, o tipo de asma, as comorbidades associadas, além de fato-

res ambientais. Adicionalmente, o fator educacional tem sido apontado como um determinante importante do nível de controle da asma (HORNE et al., 2007).

FATORES DE RISCO COMUNS ASSOCIADOS À PERIODONTITE E À ASMA

Com o avançar das pesquisas em epidemiologia, uma ênfase tem sido dada aos aspectos econômicos, sociais e ambientais para o entendimento da prevalência de doenças crônicas, a exemplo da periodontite e da asma. A periodontite favorece o aumento do edentulismo na população, contribuindo para o agravamento de aspectos relacionados à saúde e ao bem-estar dos indivíduos (WENNSTRÖM et al., 2013). A asma tem alta morbidade e representa a terceira causa de internação entre adultos no Brasil, despontando como a segunda causa de hospitalizações em outros países (BRANDÃO et al., 2009). Tanto a progressão quanto a gravidade dessas enfermidades podem ser determinadas, entre diversos fatores, pelo aumento da idade (AKINBAMI et al., 2012; GROSSI et al., 1995), pelas condições socioeconômicas ou educacionais desfavoráveis (DAVOODI et al., 2013; OLIVER et al., 1991), pela presença de doenças sistêmicas (CARLSSON et al., 2013; EMRICH et al., 1991) e pelo hábito de fumar (BERGSTROM; ELIASSON; DOCK, 2000; CHALMERS et al., 2002; JETTE et al., 1993).

IDADE, SEXO, CONDIÇÕES SOCIOECONÔMICAS E NÍVEL DE ESCOLARIDADE

Estudos epidemiológicos têm relacionado a maior prevalência de periodontite em países menos desenvolvidos, quando comparados a países com maior desenvolvimento socioeconômico. Esse aspecto é justificado pela ideia de que as condições sociais da população são determinantes para seu *status* de saúde (BRASIL, 2006). Indivíduos com maior grau de escolaridade e maior poder aquisitivo exibem condições mais favoráveis para estabelecimento de hábitos que colaboram para uma melhor condição de saúde bucal.

A análise da relação entre condição social, econômica, fatores culturais e periodontite tem sua importância no desenvolvimento de políticas públicas voltadas para melhoria da condição de saúde bucal da população. O fato de a gravidade da periodontite aumentar com o avanço da idade enfatiza que essa doença é essencialmente progressiva. Consequentemente, a alta incidência de casos na população adulta reflete o longo período de tempo que os fatores locais têm contribuído para a degradação dos tecidos periodontais (ARMITAGE, 2004).

Em um estudo que objetivou determinar a prevalência de periodontite em adultos brasileiros com a identificação de determinantes sociais de saúde e doença, foram avaliados 743 indivíduos da região sudeste brasileira, com faixa etária de 35 a 49 anos. Neste estudo, identificou-se que o grupo de indivíduos com bolsas ≥ 4 mm (11,3% da população estuda-

da) exibiu maior faixa etária (44 a 49 anos), menor nível de escolaridade, renda e acesso a serviços de saúde, quando comparados ao grupo de indivíduos saudáveis periodontalmente (36,5%) ou com gengivite (2,0%) (BONFIM et al., 2014). Em Florianópolis, por exemplo, no ano de 1999, foram encontradas elevadas prevalências de biofilme e sangramento gengival em jovens de 18 anos de idade os quais apresentaram as piores condições socioeconômicas (GESSER et al., 2001).

Fatores socioeconômicos, higiene bucal inadequada e idade elevada foram associados positivamente com a presença de periodontite em uma população rural do estado da Bahia, onde foram avaliados 174 indivíduos. A prevalência de periodontite foi de 24,2%. Critérios como ser do sexo masculino, ter mais de 30 anos de idade e residir em casa com mais de uma pessoa por cômodo estiveram associados positivamente com a presença da doença (MACEDO et al., 2006).

Outro estudo buscou descrever as condições de saúde bucal e presença de dentes remanescentes de mulheres entre 38 e 50 anos, com diferentes *status* socioeconômicos, por um período de 36 anos. Para tanto, em quatro ocasiões distintas 1968-1969 (n = 746), 1980-1981 (n = 532), 1992-1993 (n = 165) e 2004/05 (n = 500), mulheres foram avaliadas quanto à condição de saúde bucal e responderam a um inquérito sobre suas condições sociais e econômicas (estado-civil, nível de escolaridade, classe social e renda). O número de dentes foi determinado por radiografias panorâmicas. Observou-se como resultado que o número de dentes presentes na cavidade bucal de mulheres tem aumentado significativamente, assim como a escolaridade entre as avaliadas, porém com uma diminuição do número de casadas com o passar do tempo. Além disso, menos unidades dentárias foram encontradas em mulheres em condições sociais inferiores e na faixa etária maior que 50 anos, independentemente do ano do exame. No entanto, as análises multivariadas mostraram que o risco de edentulismo ou de menor número de dentes presentes foi significativamente maior para mulheres com menor renda, solteiras, independentemente da idade (WENNSTRÖM et al., 2013).

Um estudo realizado em uma população de 218 homens e 428 mulheres no Japão avaliou as diferenças quanto à presença de dentes, considerando as diferenças de gênero e idade. Em 26,7% dos homens e 36,2% das mulheres, na faixa etária de 40 anos, estavam ausentes os primeiros molares mandibulares. Já na faixa etária de 60 anos, o percentual aumentou nos homens para 35,3% e diminuiu nas mulheres para 29,8%. Os resultados sugerem a necessidade de maior atenção aos cuidados de saúde bucal, como o risco de perda de dentes, principalmente para o grupo de mulheres de meia idade (YOSHINO et al., 2015).

Com relação à asma, a morbidade da doença está diretamente relacionada ao seu nível de controle e idade, com necessidade de maior compreensão entre as características apresentadas em cada faixa etária, para que estratégias de prevenção das exacerbações sejam realizadas. Foram examinadas as diferenças nas características de 204 pacientes internados com exacerbação da asma grave entre os diferentes grupos etários. No grupo de adultos jovens (15 a 34 anos) foi identificada maior porcentagem de visitas regulares ao médico e de

fumantes, com prevalência de 25,9% dos indivíduos que fazem uso contínuo de corticosteroides inalatórios. No grupo de média idade (34 a 64 anos), a porcentagem de indivíduos que fazem uso contínuo dessa medicação foi de 60,2%. Já no grupo de idade avançada (acima de 64 anos) foi evidenciada maior porcentagem de pacientes com hipertensão, doença cardíaca, diabetes e doença pulmonar obstrutiva crônica. No entanto, este último grupo demonstrou maior aderência ao tratamento e frequência de uso de corticosteroides inalatórios de 77,4%. Os autores concluem que as exacerbações da asma possuem características dependentes da faixa etária avaliada (SEKIYA et al., 2013).

Fatores socioeconômicos estão associados com o aumento da morbidade da asma. Em um estudo envolvendo 200 pacientes adultos com asma e 400 sem a doença, foi observada a maior prevalência da doença em famílias com histórico de asma e de alto poder socioeconômico (88,2%), quando comparados aos indivíduos da alta classe média (79,5%), baixa classe média (60,0%) e a classe menos favorecida (34,0%) (DAVOODI et al., 2013). Contrariamente, outro estudo com 2.125 indivíduos que têm asma (57,5% mulheres) e com média de idade de 48 anos, observou-se que os indivíduos os quais exibiam pior controle da asma integravam a maior faixa etária e possuíam menor nível educacional e renda, sendo esses fatores considerados de grande importância para determinação da qualidade de vida do indivíduo com asma (GONZALEZ-BARCALA et al., 2012).

TABAGISMO

Estima-se que aproximadamente 30% da população americana adulta é composta por fumantes ativos e que 23,3% são ex-fumantes. A prevalência de fumantes é maior em indivíduos do sexo masculino e com faixa etária maior que 34 anos de idade (JOHSON; HILL, 2004). Já se evidenciou a influência do hábito de fumar no estabelecimento, progressão e gravidade da periodontite (PAPAPANOU, 1996, 1998).

Um levantamento sobre a relação entre o fumo de cigarro e a periodontite foi realizado com mais de 12.000 indivíduos maiores de 18 anos de idade, como parte integrante do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III). Em média, fumantes tiveram quatro vezes mais possibilidade de ter periodontite do que uma pessoa que nunca fumou, ajustando os parâmetros comparativos para idade, sexo, gênero, raça e condição socioeconômica. Ex-fumantes têm 1,68 vez mais possibilidade de ter periodontite, quando comparados a pessoas que nunca fumaram (TOMAR; ASMA, 2000).

Estudos observacionais constataram que em pacientes fumantes há um maior acúmulo de biofilme, cálculo subgingival e menor cuidado nos aspectos de higiene bucal. Além disso, fumantes ativos têm maior probabilidade de serem infectados por bactérias periodontais patogênicas, em comparação a ex-fumantes e indivíduos que nunca fumaram. O número dessas bactérias aumenta de acordo ao número de cigarros fumados por dia (HAFFAJEE; SOCRANSKY, 2001).

Em indivíduos fumantes são encontrados altos níveis de TNF- α no fluido do sulco gengival, se comparado aos não fumantes. A atividade da elastase, neutrofilia, os níveis de prostaglandina E₂ (PGE₂) e de metaloproteinase da matriz 8 (MMP-8) também encontram-se aumentadas nos fumantes. Dessa forma, o fumo pode favorecer a microbiota subgengival patogênica, diminuir a imunidade específica contra os organismos periodontais e também agravar a cascata inflamatória, em resposta à infecção crônica, levando a uma maior gravidade da periodontite (ROSE et al., 2007).

Em uma pesquisa que objetivou investigar as mudanças no hábito de fumar e seus efeitos no VEF₁ em 1.045 pacientes com asma, comparados a 9.092 pacientes sem essa doença, observou-se que o tabagismo foi menos frequente entre os indivíduos com asma do que no resto da população (26% vs 31%; p<0,001). Entretanto, no referido estudo, os autores constataram que, dentre os pacientes com diagnóstico de asma, aqueles que tinham hábito de fumar no passado exibiam maior número de sintomas (score 2.8) e maior porcentagem de episódios de hiper-responsividade brônquica (63.6%), quando comparados com os fumantes atuais (score 2.24 e 53.6%) com significância estatística (CERVERI et al., 2012).

Outros achados demonstraram que, em pacientes com asma leve, o hábito de fumar cigarro possui capacidade, a um curto prazo, de diminuir significativamente a eficácia da terapia com corticoide inalatório. Nota-se que, mesmo entre pacientes com hábito de fumar no passado, quando comparados a indivíduos com asma que nunca fumaram, a capacidade de controle dos sintomas da asma por terapia medicamentosa é diminuída (CHALMERS et al., 2002). Indivíduos fumantes no passado e que apresentam limitações crônicas do fluxo aéreo exibem graus consideráveis de inflamação sistêmica. Isso sugere que, embora cessando o tabagismo, não há completa eliminação da inflamação, não sendo, portanto, o hábito de fumar o único fator determinante da presença de inflamação sistêmica (DAM et al., 2010).

Entretanto, assim como nesse estudo, o tabagismo autodeclarado é usado frequentemente para estimar a prevalência dessa condição e que pode levar a taxas de tabagismo real subestimadas. Corroborando a investigação, um estudo realizado com 144 indivíduos (51 pacientes com asma, 53 pacientes com DPOC, 20 fumantes e 20 não fumantes) teve por objetivo avaliar a diferença entre o tabagismo autodeclarado e o tabagismo determinado pelo uso de medidas objetivas em um ambulatório. O tabagismo foi determinado por meio de autorrelato em entrevistas e medição de monóxido de carbono no ar exalado (COex) e de cotinina urinária. Como resultado, todos os pacientes com asma e DPOC declararam não ser fumantes. Nos pacientes com asma, a mediana de concentração de cotinina urinária foi de 47 ng/ml (variação, 5-2.735 ppm), enquanto que a mediana de COex foi de 5,0 ppm (variação, 2-45 ppm), respectivamente (p < 0,05). Em 40 (38%) dos pacientes com asma ou DPOC (n = 104), houve discordâncias entre o tabagismo autodeclarado e a concentração de cotinina urinária (> 200 ng/mL). Em 48 (46%) desses 104 pacientes, o não tabagismo autodeclarado foi refutado por um nível de COex > 6 ppm, considerado indicativo de fumo atual. Em 30 (29%) dos pacientes com asma ou DPOC, a concentração de cotinina urinária

e o nível de COex contradisseram o autorrelato desses como não fumantes. Assim exposto, esses achados sugerem que altas proporções de pacientes fumantes com doenças respiratórias declaram ser não fumantes (STELMACH et al., 2015).

DOENÇAS E CONDIÇÕES SISTÊMICAS

Diversas doenças e condições sistêmicas têm sido apresentadas em estudos epidemiológicos como possíveis fatores modificadores da prevalência e gravidade da periodontite. Entre elas, e em destaque de importância para nosso estudo, estão diabetes, hipertensão, osteoporose e obesidade.

Já está mais do que estabelecido o aumento do risco de infecção periodontal entre portadores de Diabetes Mellitus. O diabetes é considerado uma das principais doenças crônicas que afetam o homem moderno e sua importância nas últimas décadas vem crescendo, em decorrência de vários fatores, a saber: maiores taxas de urbanização, industrialização, sedentarismo, obesidade, aumento da esperança de vida e maior sobrevivência dos diabéticos (TOMITA et al., 2002).

Estudos epidemiológicos demonstram que a periodontite é mais severa e prevalente em pacientes com diabetes tipo 1 e 2 (TAYLOR et al., 2008). Em contrapartida, resultados obtidos do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) sugeriram que adultos não diabéticos com periodontite desenvolveram diabetes tipo 2 em uma frequência maior que aqueles que não apresentavam infecção periodontal (DEMMER et al., 2008). O tratamento da periodontite tem mostrado melhora no controle glicêmico, principalmente em pacientes com hemoglobina glicada elevada (DARRÉ et al., 2008; FRIEDEWALD et al., 2009).

Mais recentemente dados sobre prevalência de hipertensão arterial na população com periodontite estão sendo avaliados. A periodontite tem sido associada ao maior risco de doenças cardiovasculares. Tal evidência é sugerida pela condição inflamatória crônica proporcionada pela doença bucal e pela resposta do hospedeiro. A hipertensão aumenta o risco de vários eventos cardiovasculares adversos, tais como aterosclerose, acidente vascular cerebral e doenças coronarianas (ZAMIRIAN et al., 2014). A disfunção endotelial e o estresse oxidativo têm sido apontados como os principais mecanismos envolvidos na patogênese da hipertensão. Ademais, periodontite e hipertensão arterial compartilham dos mesmos fatores de risco: tabagismo, estresse, idade avançada e fatores socioeconômicos (LEONG et al., 2014).

Embora os dados epidemiológicos ainda não possam proporcionar elementos suficientes para afirmar uma relação causal entre essas duas doenças, os pesquisadores identificaram a inflamação crônica como um elo independente da periodontite no desenvolvimento e progressão da doença cardiovascular em alguns indivíduos. Nesser et al. (2010), em um estudo de corte-seccional com 1208 indivíduos, concluíram que entre os indivíduos com periodontite há um aumento da prevalência da hipertensão. Morita et al. (2010), em uma coorte prospectiva realizada numa população de 1.023 indivíduos no Japão, observaram que indivíduos com bolsas periodontais (profundidade de sondagem maior que 4

mm) possuem 1,5 vezes mais chances de desenvolver hipertensão, quando comparados aos indivíduos sem essa doença bucal, mesmo após ajuste para idade, sexo, tabagismo, prática regular de atividade física e índice de massa corporal. Vidal et al. (2002) avaliaram a presença da periodontite quanto à sua gravidade e extensão num estudo tipo caso-controle envolvendo 137 indivíduos. Os resultados encontrados demonstraram que pacientes com hipertensão tem 4,4 vezes mais chances de apresentar periodontite crônica grave e 2,18 vezes maiores chances de desenvolver a forma generalizada da doença, quando comparados aos indivíduos não hipertensos, em uma amostra ajustada para sexo, raça, diabetes, uso de álcool e tabagismo.

A possível correlação entre a osteoporose e a perda óssea bucal foi descrita primeiramente em 1960 (HILDEBOL et al., 1997). Após décadas de pesquisas tentando esclarecer a relação entre a osteoporose e as doenças bucais, sabe-se que as etiologias da osteoporose pós-menopausal e da periodontite são diferentes, e que a perda óssea ocorre nas duas doenças, as quais compartilham várias características (LUO et al., 2014). Como os receptores de estrógenos são expressos em células ósseas e imunes, foi levantada a hipótese de que a deficiência de estrogênio pode influenciar na remodelação óssea em sítios com processos inflamatórios, uma vez que as células do ligamento periodontal expressam receptores específicos para estrogênios (PASSOS et al., 2010). Em um estudo do tipo caso-controle envolvendo 139 mulheres pós-menopausadas (48 com periodontite e 91 sem periodontite) foi encontrada associação positiva entre essas doenças, com significância estatística ($OR_{\text{nãoajustada}} = 2,58; IC=95\%, 1,01 \text{ a } 6,82$). Quando os resultados encontrados foram ajustados para hábito de fumar e idade, a força da associação aumentou para 7,05. Assim, concluíram os autores que mulheres pós-menopausadas com osteoporose têm maiores chances de desenvolverem periodontite, comparado com as mulheres sem osteoporose (GOMES-FILHO et al., 2007).

A osteoporose também tem sido associada à presença da asma na população, mesmo não estando ainda inteiramente claros os mecanismos que levam a essa associação. Sabe-se, entretanto, que o aumento dos níveis de inflamação sistêmica pode ser o mecanismo potencial que explica a forma como a asma pode afetar o tecido ósseo. Indivíduos com limitações respiratórias crônicas exibem níveis mais altos de proteína C-reativa, fibrinogênio, leucócitos e TNF- α (CROOK et al., 2000). Outros mecanismos potenciais para o surgimento da redução da densidade mineral óssea seria a redução do pH arterial e o aumento do nível de dióxido de carbono arterial circulante, correlacionados à presença de osteopenia. Além desse fator, a terapia de reposição hormonal e o aumento da circulação de estrogênio tiveram um efeito protetor sobre a função pulmonar em mulheres pré e pós-menopausa (CARLSON et al., 2001).

A relação obesidade e periodontite tem sido também alvo de investigações. Tal associação pode estar relacionada às alterações metabólicas oriundas do aumento do índice de massa corporal (IMC) e sua influência na imunidade do indivíduo. O aumento dos níveis de lipídios e de glicose pode estar associado à periodontite, contribuindo para uma resposta inflamatória exacerbada do hospedeiro, com alterações da função de neutrófilos e inibição

da produção de fatores de crescimento pelos macrófagos, reduzindo a capacidade de reparo dos tecidos. Portanto, é plausível sugerir que indivíduos obesos poderiam apresentar maior chance de destruição tecidual (HAGH et al., 2014; MOURA-GREC et al., 2014).

Em um estudo com 24 pacientes obesos e 24 pacientes não obesos, todos com periodontite crônica foram submetidos a tratamento periodontal que consistia de raspagem e alisamento radicular. Parâmetros clínicos foram avaliados 3 e 6 meses após a terapia. Níveis de leptina e adiponectina foram medidos no soro de todos os pacientes nos três momentos. Como resultado, foi observado que em ambos os grupos houve melhora dos parâmetros clínicos após 3 e 6 meses. Entretanto, os pacientes sem obesidade apresentaram menor profundidade de sondagem após 6 meses. Os níveis séricos de leptina foram maiores em pacientes obesos nos três momentos da análise ($P < 0,05$). Não foram observadas alterações nos níveis séricos de leptina e adiponectina em grupos com e sem obesidade após a terapia ($P > 0,05$) (GONÇALVES et al., 2015).

O bom controle da asma está mais relacionado a pacientes sem obesidade. Em um estudo que teve como objetivo explorar longitudinalmente a mudança de peso em uma amostra populacional, ao longo de 5 anos, avaliaram-se o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada, bem como os incidentes de asma. Mudanças longitudinais de peso, IMC, circunferência da cintura e percentual de gordura medido por bioimpedância foram analisadas com relação ao VEF_1 e CVF, além da incidência de asma e chiado no peito. No total, 2.308 indivíduos foram avaliados, constatando que o ganho de adiposidade foi associado à diminuição da função pulmonar, enquanto que a perda de peso foi associada a melhores índices dessa função, porém com resultados dependentes do sexo. Esse efeito foi significativamente maior em homens que em mulheres e aumentou com a adiposidade pré-existente (FENGER et al., 2014).

Em outro estudo investigou-se a relação entre o IMC e a resposta ao tratamento para asma, por meio da avaliação de VEF_1 , CVF e fluxo respiratório forçado em um total de 293 indivíduos de ambos os sexos e acima de 18 anos de idade. Os grupos foram divididos entre não obesos ($IMC < 25$, $N=107$), sobrepeso e obesidade ($IMC \geq 25$, $N=186$). A análise entre os grupos demonstrou diferenças não significativas no VEF_1 basal ($1,62 \pm 0,56$ vs. $1,63 \pm 0,56$; $P = 0,89$); CVF ($2,58 \pm 0,73$ vs. $2,47 \pm 0,82$, $P = 0,25$). Em comparação com indivíduos não obesos com asma, indivíduos com sobrepeso/obesidade e com asma responderam de forma menos eficiente ao tratamento. Variações percentuais do VEF_1 e CVF, em não obesos *versus* pacientes obesos/sobrepeso foram estas: $79,57 \pm 55,14\%$ vs. $62,13 \pm 41,72\%$, $P = 0,005$; $47,71 \pm 33,76\%$ vs. $39,93 \pm 28,30\%$, $P = 0,036$ (RAZI et al., 2014).

PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A PERIODONTITE E A ASMA

Um dos critérios para determinação de um fator de risco é a existência de uma plausibilidade biológica, à luz do conhecimento atual, que dê sentido à associação estudada. Em

1891, W. Miller publicou sua teoria sobre infecção focal, indicando que micro-organismos e/ou seus produtos possuem a capacidade de difundir-se sistemicamente. Subsequentemente, F. Billings especulou que infecções dentárias e nas tonsilas podiam ser consideradas como responsáveis por quadros infecciosos focais, como artrites, reumatismos, nefrites, endocardites e outras doenças. Essas propostas iniciais difundiram o conceito de que micro-organismos presentes no biofilme dentário e seus produtos, por meio da corrente sanguínea, podem resultar em diversas condições degenerativas. Dessa forma, a correlação entre infecção periodontal e doenças sistêmicas vem encontrando plausibilidade biológica em inúmeros estudos realizados tanto em animais quanto em humanos (OFFENBACHER, 1996).

A destruição tecidual encontrada na periodontite resulta, em sua maior parte, das ações do sistema imunológico e de mecanismos efetores relacionados. Os micro-organismos, especialmente as bactérias do biofilme, produzem enzimas e outros fatores que podem causar diretamente a degradação tecidual, porém a progressão e a gravidade da destruição são causadas, em sua maioria, pela resposta imune do hospedeiro às bactérias. Os produtos microbianos ativam os monócitos/macrófagos para produzir substâncias vasoativas como a prostaglandina E_2 (PGE_2), interferon (IFN), fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas (IL), com destaque para a atuação das IL-1, IL-6, IL-10, IL-11. Essas citocinas induzem a síntese de metabólitos que estimulam macrófagos e osteoclastos a liberar hidrolases e colagenases, que são responsáveis pela perda de colágeno e osso (ROSE et al., 2007), bem como das metaloproteinases da matriz.

As metaloproteinases da matriz (MMPs) constituem-se de um grupo de enzimas (endopeptidases) responsáveis pela degradação dos componentes da matriz extracelular (MEC) e das membranas basais. Podem ser classificadas em: colagenases, estromelisinases, matrili-sinas, metaloproteinases tipo-membrana, gelatinases, entre outras (YOON et al., 2003). As MMPs são as principais responsáveis pela quebra do colágeno durante a destruição tecidual periodontal. Fibroblastos gengivais, queratinócitos, macrófagos residentes e leucócitos polimorfonucleares são capazes de expressar MMPs -1, -2, -3, -8, -9, citocinas inflamatórias e fatores de crescimento que regulam a transcrição das MMPs. Altos níveis de MMPs nos tecidos periodontais provocam um desequilíbrio entre produção e degradação do colágeno, causando perda de inserção dentária. Pacientes com periodontite apresentaram níveis significativamente maiores de MMP-2 e MMP-9 que indivíduos saudáveis, com decréscimo da quantidade de gelatinases após o tratamento periodontal (NAVARRO et al., 2006).

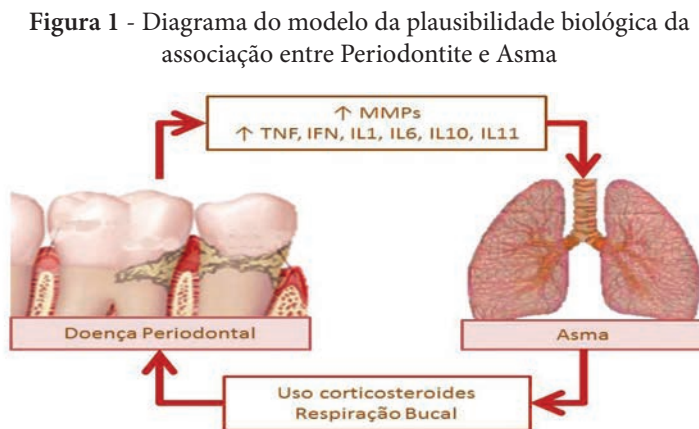
No que diz respeito à asma, a inflamação brônquica constitui-se de um dos seus mais importantes fatores patogênicos. É resultante de interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas, que causam lesão e alterações na integridade epitelial, anormalidades no controle neural autônomo e no tônus da via aérea, alterações na permeabilidade vascular, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da reatividade do músculo liso da via aérea (HOLGATE, 2000).

Várias MMPs têm sido implicadas no processo de remodelamento brônquico na asma, principalmente as MMP-1, MMP-9 e MMP-12, presentes também em resposta à infecção periodontal. A MMP-9, da família das gelatinases, é capaz de degradar elastina, fibronectina e colágenos I, II, III e IV. A MMP-1 da família das colagenases intersticiais, a qual degrada colágenos I, II, III, VII, VIII e X e gelatina, é pró-MMP-9 e moduladora do fator de crescimento insulínico (FCI). Já a MMP-12 é capaz de degradar elastina e influenciar no recrutamento de células inflamatórias (GUEDERS et al., 2006).

Desse modo, as MMPs podem ser um meio para tentar explicar a plausibilidade biológica da possível associação entre a presença de periodontite e asma grave. A presença de níveis aumentados de MMPs, devido à infecção periodontal em portadores de asma, poderia contribuir para o aumento da capacidade de clivagem de proteínas estruturais, como fibras colágenas e elásticas no tecido respiratório, culminando com o remodelamento brônquico, a exacerbação dos sintomas e o aumento da morbidade da doença.

Outra questão que deve ser considerada na grande maioria dos indivíduos com asma é a presença da respiração bucal. Esta pode surgir nos quadros tanto parciais quanto totais de obstrução nasal e/ou por necessidade de obtenção de um maior volume inspiratório no momento de exacerbação dos sintomas da asma (HAYTAC; OS, 2007). A literatura sobre o tema faz referência a um maior grau de inflamação gengival e tendência ao maior acúmulo de placa bacteriana entre os respiradores bucais. A gengivite do respirador bucal apresenta características clínicas bem definidas, com aumento de volume tecidual nas unidades dentárias anteriores superiores, presença de coloração avermelhada, alteração de textura superficial e tendência ao sangramento (NASCIMENTO FILHO et al., 2003). O respirador bucal apresenta desidratação da gengiva exposta que, juntamente com a falta de fricção do lábio superior, ocasiona a formação de biofilme, diminuindo a resistência tecidual, sendo que a gravidade da inflamação depende da composição da microbiota local (STENSSON et al., 2011).

A Figura 1 ilustra o diagrama do modelo de plausibilidade biológica da associação entre a periodontite e a asma (SOLEDADE-MARQUES, 2015).



Fonte: Marques, Gomes Filho e Cruz (2015).

ESTUDOS QUE RELACIONAM AS DOENÇAS PERIODONTAIS À ASMA

Atualmente poucos são os estudos que relacionam asma e doenças periodontais. A maioria das pesquisas existentes que enfatizam a condição bucal do paciente com asma restringe-se à análise das alterações que surgem como consequência do tratamento proposto – e, em sua maioria, trazem como alvo a população infantil. A presença de respiração bucal e o uso crônico de corticosteroides são as principais observações realizadas quando se referem aos objetivos dos estudos publicados (HYPPA et al., 1984; McDERRA et al., 1998; SHASHIKIRAN et al., 2007).

O principal objetivo do tratamento da asma é o controle dos sintomas, alcançado geralmente com o uso de corticosteroides, seja de forma inalatória, seja de uso oral, seja ainda por meio dessa combinação. Os esteroides são medicamentos de escolha, principalmente na forma inalada, para o tratamento da asma persistente, devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e à liberação direta no local da ação. Entretanto, sistemicamente, os esteroides, além de bloquearem a resposta inflamatória, deprimem o sistema imunológico, reduzindo a capacidade de defesa de alguns tipos de células sanguíneas, aumentando assim a suscetibilidade do indivíduo à infecção por alguns patógenos (SANTOS et al., 2007).

Em asmáticos graves, o controle dos sintomas pode ser obtido com doses elevadas de corticoides inalados isoladamente ou combinados a beta agonistas de longa ação. Um subgrupo de pacientes necessita ainda de doses suplementares de corticosteroides orais para o controle da doença (GINA, 2012). Os corticosteroides podem contribuir para reabsorção óssea, por atuarem diretamente no osteoblasto, diminuindo a formação óssea. Além disso, atuam diminuindo a absorção intestinal de cálcio e aumentam sua excreção renal, promovendo assim um hiperparatireoidismo secundário, que resulta em maior reabsorção óssea. Em adultos, o uso de doses acima de 5 a 7,5 mg/dia, por tempo superior de três a seis meses, é considerado indutor de osteoporose (CAMPOS et al., 2003).

O efeito deletério dos corticosteroides sobre a massa óssea é mais intenso nos primeiros seis meses de uso e, dessa forma, pode contribuir para indução da destruição periodontal. A atuação dessa classe de fármacos no tecido periodontal pode ser explicada pela sua influência nas células epiteliais, linfócitos e mastócitos, diminuição da síntese de colágeno, prejuízo no metabolismo ósseo, além da redução dos linfócitos T ativados e influxo de fagócitos (SANTOS et al., 2007). Outro fator a ser considerado é que o uso regular de doses convencionais de corticosteróides inalados por pacientes com asma pode suprimir a função adrenal e diminuir a densidade mineral óssea. A perda óssea sistêmica causada por essa droga, especialmente em usuários de altas doses por longos períodos de tempo, pode exercer um importante papel no desenvolvimento e progressão da periodontite (MARQUES; MACHADO, 2010).

Por outro lado, o conhecimento atual sobre a resposta imune às bactérias orais e a patogênese imunológica das doenças periodontais vem sugerindo mecanismos biologicamente plausíveis pelos quais patógenos orais podem influenciar o risco de doença alérgica. Em

pacientes asmáticos, o aumento da concentração de IgE no tecido gengival já foi observado em pesquisas anteriores; no entanto, até o presente momento, não há comprovações de sua participação no estabelecimento da destruição periodontal. Essa mesma concentração aumentada pode ser vista nos estados de inflamação gengival mais grave em pacientes não asmáticos, apesar de os mecanismos de defesa imunológica não se mostrarem alterados (THOMAS et al., 2010). Assim, as reações de hipersensibilidade da asma poderão estar relacionadas com o processo de desenvolvimento da doença periodontal, de modo que os níveis de IgE encontram-se elevados no tecido gengival de um portador de periodontite. (SHASHIKIRAN et al., 2007).

Apesar do conhecimento das possíveis interações entre a infecção periodontal e a asma, são escassos os estudos que buscam esclarecer os mecanismos pelos quais a periodontite poderia interferir no agravamento das crises respiratórias. Além disso, poucos estudos de caráter epidemiológico (Quadro 2) têm buscado demonstrar a associação existente entre as duas doenças, confirmando-se a necessidade de novas investigações.

Em 1998, um estudo objetivou comparar a condição de saúde bucal entre dois grupos distintos: um grupo caso composto por 33 indivíduos adultos com diagnóstico de asma e um grupo controle com 33 indivíduos adultos não asmáticos. Foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação à condição periodontal. Utilizando-se o índice periodontal comunitário, a média de presença de periodontite foi de 52,5% nos indivíduos com asma contra 37,1% dos indivíduos sem asma (IC=95%, $p=0,05$). (LAURIKAINEN; KUUSISTO, 1998).

Em contrapartida, um estudo de caso controle composto por 50 pacientes asmáticos e outros 50 controles não asmáticos avaliou a associação entre a ocorrência da periodontite e a asma. Os indivíduos foram estudados em relação ao índice de placa (IP), índice gengival (IG), sangramento papilar (SP), índice de doença periodontal (IDP) e índice de cálculo (IC). Entre os parâmetros clínicos avaliados, o IP foi mais alto no grupo caso, sendo estatisticamente significativo ($P<0,01$) quando comparado ao controle. Do mesmo modo, o IDP foi maior no grupo caso ($P<0,01$). Os autores concluíram que os achados suportam a possível relação entre asma e doença periodontal (YAGHOBEE et al., 2007).

Do mesmo modo, outro estudo de caso controle avaliou a presença de cárie dental e condição gengival de 40 adolescentes com idade entre 12 e 16 anos. O grupo caso foi composto por 20 adolescentes portadores de asma crônica e o grupo controle composto por outros 20 sistemicamente saudáveis. Dados sobre dieta e hábitos de higiene bucal, além de contagem de *Streptococcus mutans* e lactobacilos presentes na saliva, bem como o fluxo salivar, foram avaliados em ambos os grupos. Para o diagnóstico de cárie foram utilizados tanto o exame clínico quanto as tomadas radiográficas interproximais de regiões de pré-molares e molares de todos os participantes. No que se refere à condição periodontal, foram avaliados o índice de placa, juntamente com análise de seu pH e o sangramento gengival induzido por sonda periodontal. Como resultado, os autores demonstraram que, no grupo com asma, o fluxo salivar é menor quando comparado aos pacientes sistemicamente saudáveis ($p<0,05$).

A média de dentes cariados no grupo caso foi de $4,9 \pm 5,5$, enquanto que no grupo controle a média foi de $1,4 \pm 2,3$ ($p < 0,01$). Somente um adolescente no grupo de asma estava livre de cárie, enquanto que no grupo controle esse número foi de 13 indivíduos. No que diz respeito ao pH da placa bacteriana, adolescentes com asma apresentaram um valor menor quando comparados ao grupo controle ($p < 0,01$). Quanto aos parâmetros gengivais, os adolescentes asmáticos apresentaram maior número de sítios, exibindo sangramento gengival ($p < 0,01$) (STENSON et al., 2010).

Esses mesmos autores, analisando o grupo de 40 adultos jovens (20 asmáticos e 20 sistemicamente saudáveis) com idades entre 18 e 24 anos, avaliaram quanto a índice de secreção salivar, pH da placa bacteriana, análise do fluido crevicular gengival, índice de placa e presença de bolsa periodontal. Foram diagnosticados com periodontite os sítios que exibiram profundidade de sondagem maior que 4 mm e presença de placa nesse mesmo sítio. Os resultados indicaram que os adultos jovens com asma têm uma maior prevalência de cáries e inflamação gengival quando comparados ao grupo controle, associado ao fato de também exibirem um menor fluxo de secreção salivar e pH da placa bacteriana mais elevado (STENSON et al., 2010).

Outro estudo composto por 80 indivíduos asmáticos avaliou o índice de placa e condição de saúde gengival em comparação com outros 80 indivíduos não asmáticos. Os mesmos parâmetros foram avaliados em ambos os grupos e pareados para idade, sexo e nível socioeconômico. Como resultados, os autores destacaram o aumento significativo de placa e sangramento gengival entre os pacientes portadores de asma, em comparação ao grupo controle, destacando a necessidade de educação para saúde bucal entre os indivíduos com asma (MEHTA et al., 2009).

A influência da doença periodontal sobre doenças respiratórias foi analisada em outro trabalho que buscou investigar a associação entre a presença de periodontite e alergias respiratórias, como rinite (326 indivíduos), alergia a poeira e ácaros (111 indivíduos) e asma (114 indivíduos). Utilizando a base de dados do *Study of Health in Pomerania* (SHIP), foram incluídos na análise 2.837 indivíduos com idades entre 20 e 59 anos. Como portadores de periodontite, foram considerados indivíduos que apresentassem perda de inserção clínica acima de 8% dos sítios avaliados. A *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95% foram calculados usando a Regressão Logística. Dessa forma, após ajustes de confundidores, foi encontrada relação inversa entre periodontite e rinite, bem como entre periodontite e alergia a poeira e ácaros. Entretanto, em relação à asma foi observada uma associação entre a presença dessa doença e piores condições periodontais (FRIEDRICH et al., 2006).

Relacionado ao uso crônico de medicações anti-inflamatórias e antibióticas para controle da asma, uma pesquisa conduzida com 12.632 indivíduos, que faziam uso dessas medicações por pelo menos 7 anos, observou que os indivíduos que apresentaram periodontite do tipo moderada a grave faziam uso das menores doses de anti-histamínicos e antibióticos. Os autores concluíram que a forma mais grave de periodontite foi um marcador importante para o uso dessas medicações, e que, com base nos resultados, pacientes com uso prolon-

gado de tais agentes farmacêuticos têm menor chance de desenvolver infecção periodontal, justificado pela possível ação protetora desses agentes nos tecidos periodontais, mostrando assim uma associação negativa entre asma e periodontite (HUJOEL et al., 2008).

Mais recentemente, Gomes Filho et al. (2013), em um estudo de caso-controle, demonstrou que asma e periodontite possuem uma associação positiva. No referido estudo, composto por 220 indivíduos adultos (113 com asma grave e 107 sem diagnóstico de asma), a chance de o indivíduo com periodontite desenvolver asma foi 4,38 vezes maior (IC 95%: 2,47-7,75). No modelo de regressão logística, após o ajuste para idade, nível de escolaridade, osteoporose e IMC, essa chance aumentou para 4,82 (IC 95%: 2,66-8,76), sendo estatisticamente significativa.

É possível, então, inferir acerca da escassez de pesquisas que tratem da influência da periodontite sobre a asma. Ademais, nos poucos trabalhos a que se teve acesso, a diversidade metodológica encontrada não permite uma comparabilidade entre os resultados encontrados (Quadro 2).

Quadro 2 - Estudos de associação entre doenças periodontais e asma

Autor/Ano Revista	Tipo de estudo	Local	Tamanho da Amostra	Diagnóstico da Doença Periodontal	Diagnóstico da Asma	Associação	Ajustes para confundidores
Gomes Filho et al. (2013) <i>Journal of Periodontology</i>	Caso-controle	Brasil	220 (113=asma grave/ 107=sem asma) Adultos	Presença de 4 ou mais dentes com 1 ou mais sítios com PS≥4mm, NIC≥3mm e sangramento à sondagem no mesmo sítio	GINA 2012	SIM – Positiva	Idade, nível de escolaridade, osteoporose, hábito de fumar, IMC
Stenson et al. (2010) <i>Caries Research</i>	Caso-controle	Suécia	40 (20=asma/20 não asma) Adolescentes	Sangramento gengival e Índice de placa	Episódios semanais e uso regular de esteroides inalados 100-400µg/dia e uso de β-antagonistas ou receptores de leucotrienos	SIM – Positiva	Não realizado
Stenson et al. (2010) <i>Acta Odontologica Scandinavica</i>	Caso-controle	Suécia	40 (20=asma/20 não asma) adultos	Presença de PS>4mm e placa	Grave=2 hospitalizações ou 4 episódios de crises agudas Moderado= 1 hospitalização ou 2 episódios de crises agudas Leve= nenhuma hospitalização ou 1 crise aguda	SIM – Positiva	Não realizado
Mehta et al. (2009) <i>New York State Dental Journal</i>	Caso-controle	Índia	160 (80= asma brônquica/ 80= não asma) 11 a 25 anos	Sangramento gengival e índice de placa	Presença de asma brônquica com uso de corticosteroides β-antagonista por pelo menos 6 meses	SIM – Positiva	Idade, sexo e status sócio-econômico
Hujoel et al. (2008) <i>Journal of Periodontology</i>	Transversal	EUA	12.631 indivíduos com periodontite	Critérios da AAP para periodontite leve, moderada e grave	Diagnóstico baseado no uso de corticosteroides β-antagonista - Categorizado pelo tipo de medição utilizada	NÃO	Idade e sexo

Yaghobee et al.(2007) Journal of Dentistry	Caso-controle	Iran	100 (50=asma/50 não asma) Adultos	Periodontal Disease Index	Grave=2 hospitalizações ou 4 episódios de crises agudas Moderado= 1 hospitalização ou 2 episódios de crises agudas Leve= nenhuma hospitalização ou 1 crise aguda	SIM – Positiva	Não realizado
Friedrich et al. (2006) Clinical and Experimental Allergy	Transversal	Alemanha	2837	NIC >3mm	Presença de crises agudas nos últimos 12 meses e uso de medicação antiasmática	NÃO	Sexo, idade, tabagismo, e diabetes
Laurikainen e Kuusisto (1998) Allergy	Caso-controle	Finlândia	66 (33=com asma/33=sem asma) Adultos	% de dentes com sangramento gengival, cálculo e bolsa periodontal	Pacientes com diagnóstico de asma os quais vivem na mesma área geográfica (não específicos critérios para esse diagnóstico)	SIM – Positiva	Não realizado

PS: Profundidade de sondagem; NIC: Nível de inserção clínica, IMC: Índice de massa corporal (kg/m²)

Fonte: Marques, Gomes Filho e Cruz (2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma das grandes dificuldades observadas em pesquisas de caráter epidemiológico, mais restritamente naquelas que buscam esclarecer a presença de associação entre doenças, refere-se à inexistência de um padrão de diagnóstico que possibilite uma análise comparativa dos estudos. Tanto para a periodontite quanto para a asma são encontradas formas diversificadas de diagnóstico na literatura, mesmo quando analisado um número reduzido de estudos publicados que buscaram avaliar a associação entre a doença respiratória e a infecção bucal. Além das diferentes formas de se detectar a presença ou não dessas patologias, ainda há discrepâncias referentes à forma como é classificada a gravidade de ambas.

Em se tratando de estudos de associação, a preocupação em se adotar um diagnóstico robusto, com confiabilidade na inclusão dos indivíduos em cada grupo de análise, torna-se ainda mais importante. Estudos que utilizam diagnósticos baseados em parâmetros clínicos muito sensíveis podem incorrer na inclusão de falsos-positivos e/ou na não detecção de associação entre as entidades envolvidas na análise, por serem incluídos indivíduos com manifestações incipientes da doença. O mesmo raciocínio pode ser utilizado quando se trata de gravidade da doença. A fragilidade do diagnóstico com inclusão de indivíduos com níveis muito baixos de inflamação pode não ser representativo devido à pouca influência sistêmica manifestada nas fases iniciais de processo inflamatório.

A diversidade de diagnóstico encontrada nos estudos de associação constitui-se, portanto, em um dificultador de análise dos resultados, uma vez que o critério utilizado em um estudo que inclui o indivíduo como doente, quando transposto e comparado com critérios de outro estudo, aponta que esse mesmo indivíduo seria considerado saudável. Somando-se a esse fato, importância deve ser dada à identificação de possíveis fatores de risco comuns às doenças estudadas e que, porventura, possam interferir no resultado encontrado.

Um outro fator de grande relevância nos estudos que pretendem estimar associação entre entidades distintas refere-se ao tamanho da amostra utilizada nas pesquisas. O cuidado na obtenção de uma amostra representativa interfere diretamente na confiabilidade dos resultados apresentados.

Finalmente, para confirmação da associação entre asma e periodontite, estudos de caráter prospectivos, bem como ensaios clínicos randomizados, necessitam ser realizados. Assim, são sempre valiosos os investimentos na tentativa de melhor elucidar a associação entre os dois quadros clínicos que são objetos do presente estudo – a periodontite e a asma –, com vistas no esclarecimento dos mecanismos biológicos envolvidos nesta associação.

REFERÊNCIAS

- AKINBAMI, L. J. et al. Trends in Asthma Prevalence, Health Care Use, and Mortality in the United States, 2001-2010. *NCHS Data Brief*, Estados Unidos, n. 94, May. 2012.
- ALVES, T. D. B. *Saúde Bucal de escolares com 12 anos de idade do município de Feira de Santana – BAHIA – zona urbana*. 2003. 130f. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, São Paulo.
- ARBES, S. J.; MATSUI, E. C. Can oral pathogens influence allergic disease? *J Allergy clin. immunol.*, St. Louis, v. 127, n. 5, p. 1119-1227, 2011.
- ARMITAGE, G. C. Analysis of gingival crevice fluid and risk progression of periodontitis. *Periodontol 2000*, Copenhagen, v. 34, p. 109-119, 2004.
- ARMITAGE, G. C. Development of a classification system for Periodontal Disease and conditions. *Ann. periodontol.*, Chicago, v. 4, n. 1, p. 1-6, 1999.
- BACHERT, C. et al. Specific IgE against Staphylococcus aureus enterotoxins: an independent risk factor for asthma. *J. allergy clin. immunol.*, St. Louis, v. 130, n. 2, p. 376-381, 2012.
- BARNES, P. J. Severe asthma: Advances in current management and future therapy. *J. allergy clin. immunol.*, St. Louis, v. 129, n. 1, p. 48-59, 2009.
- BATEMAN, E. D. et al. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur. resp. j.*, Suiça, v. 29, n. 1, p. 56-62, Jan. 2007.
- BERCK, J. D. Epidemiology of periodontal disease in older adults. In: ELLEN, R. P. *Periodontal Care for Older Adults*, [s.l]: Canadian, 1992. p. 9-35.
- BERGSTROM, J.; ELIASSON, S.; DOCK, J. Exposure to tobacco smoking and periodontal health. *J. clin. periodontol.*, Copenhagen, v. 27, n. 1, p. 61-68, 2000.
- BONFIM, M. L. C. et al. Social determinants of health and periodontal disease in Brazilian adults: a cross-sectional study. *BMC oral health*, London, v. 13, n. 22, p. 23-26, 2014.
- BRANDÃO, H. et al. Impacto do programa para o controle da asma e da rinite (PROAR) de Feira de Santana, Bahia. *Gaz. Méd. Bahia*, v. 78, supl. 2, p. 64-68, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Centro de Documentação de Ministério da Saúde. *Levantamento epidemiológico em saúde bucal: Brasil, zona urbana*. Brasília, 1988. 137p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS, [2012?]. *Morbidade hospitalar do SUS – por local de internação – Brasil*. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/miuf.def>>. Acesso em: 30 set. 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Saúde Brasil 2006: uma análise da desigualdade em saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. *Projeto SB 2003: condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003: resultados parciais*. Brasília, 2004. 68p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Projeto SB 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal*. Brasília, 2010.

- CAMPOS, L. M. A. et al. Osteoporose na infância e na adolescência. *J. pediatr.*, St. Louis, v. 79, n. 6, p. 481-488, 2003.
- CARLSON, C. L. et al. B. Hormone replacement therapy is associated with higher FEV₁ in elderly women. *Am j. respire. crit. care med.* New York, v. 163, p. 423-428, 2001.
- CARLSSON, A. C. et al. High prevalence of diagnosis of diabetes, depression, anxiety, hypertension, asthma and COPD in the total population of Stockholm, Sweden – a challenge for public health. *BMC public health*, London, v. 3, n. 670, p. 1-8, 2013.
- CARRANZA, F. A. *Carranza Periodontia Clínica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 1208p.
- CAZZOLA, M. et al. Asthma and comorbid medical illness. *Eur respire. j. Suíça*, v. 38, p. 42-49, 2011.
- CERVERI, I. et al. The impact of cigarette smoking on asthma: a population-based international cohort study. *Int. arch. allergy immunol.*, Basel, v. 158, p. 175-183, 2012.
- CHALMERS, G. W. et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*, London, v. 57, p. 226-230, 2002.
- CROOK, M. A. et al. Circulating concentrations of C-reactive protein and total sialic acid in tobacco smokers remain unchanged following one year of validated smoking cessation. *Eur. J. Clin. Invest.*, v. 30, p. 861-865, 2000.
- DAM, T. T. et al. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos. Int.*, v. 21, p. 1341-1349, 2010.
- DARRÉ, L. et al. Efficacy of periodontal treatment on glycemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab.*, Masson, v. 34, p. 497-506, 2008.
- DAVOODI, P.; MAHESH, P.A.; HOLLA, A. D. Association of socio-economic status with family history in adult patients with asthma. *Indian J. Med. Res.*, New Delhi, v. 138, p. 497-503, 2013.
- DEMMER, R. T.; JACOBS, D. R. J. R.; DESVARIEUX, M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care*, Alexandria, v. 31, p. 1373-1379, 2008.
- DEMOLY, P.; ANNUNZIATA, K.; GUBBA, E.; ADAMEK, L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur. Respir. Rev.*, France, v. 1, n. 21, p. 66-74, 2012.
- DOUGLASS, C. W.; FOX, C. H. Cross-sectional studies in periodontal disease: current status and implications for dental practice. *Adv. Dent. Res.*, Washington, v. 7, n. 1, p. 25-31, 1993.
- EKE, P. I. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *J. Periodontol.*, v. 83, n. 12, Indianápolis, Dec. 2012.
- EMRICH, L. J.; SHLOSSMAN, M.; GENCO, R. J. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Periodontol.*, Indianápolis, v. 6, p. 123-131, 1991.
- FENGER, R. V. et al. The longitudinal relationship of changes of adiposity to changes in pulmonary function and risk of asthma in a general adult population. *BMC Pulm. Med.*, London, v.14, n. 208, p.1-10, 2014.
- FRIEDEWALD, V. E. et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors Consensus: Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J. Periodontol.*, Indianápolis, v. 80, n. 7, p. 1021-1032, 2009.
- FRIEDRICH, N. et al. Inverse association between periodontitis and respiratory allergies. *Clin. Exp. Allergy.*, Oxford, v. 6, n. 4, p. 495-502, 2006.
- GEMMELL, E.; CARTER, C. L.; SEYMOUR, G. J. Mast cells in human periodontal disease. *J. Dent. Res.*, Washington, v. 83, n. 5, p. 384-387, May 2004.
- GENCO, R. J., GOLDMAN, H. M.; COHEN, W. *Periodontia Contemporânea*. 2. ed. São Paulo, Santos, 1997. 710p.
- GESSER, H. C.; PERES, M. A.; MARCENES, W. Condições gengivais e periodontais associadas a fatores socioeconômicos. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 35, n. 3, p. 280-293, 2001.
- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention 2011*. Disponível em: <www.ginasthma.org>. Acesso em: 13 out. 2012.
- GOMES-FILHO, I. S. et al. Effect of osteoporosis on periodontal therapy among post-menopausal women. *Gerodontology*, Mount Desert ME, Mar. 2012. DOI: 10.1111/j.1741-2358.2012.00643.x.
- GOMES-FILHO, I. S.; PASSOS, J. S.; CRUZ, S. S. Respiratory disease and the role of oral bacteria. *J. Oral Microbiol.*, Järfälla, v. 2, n. 5811, p. 1-6, 2009.

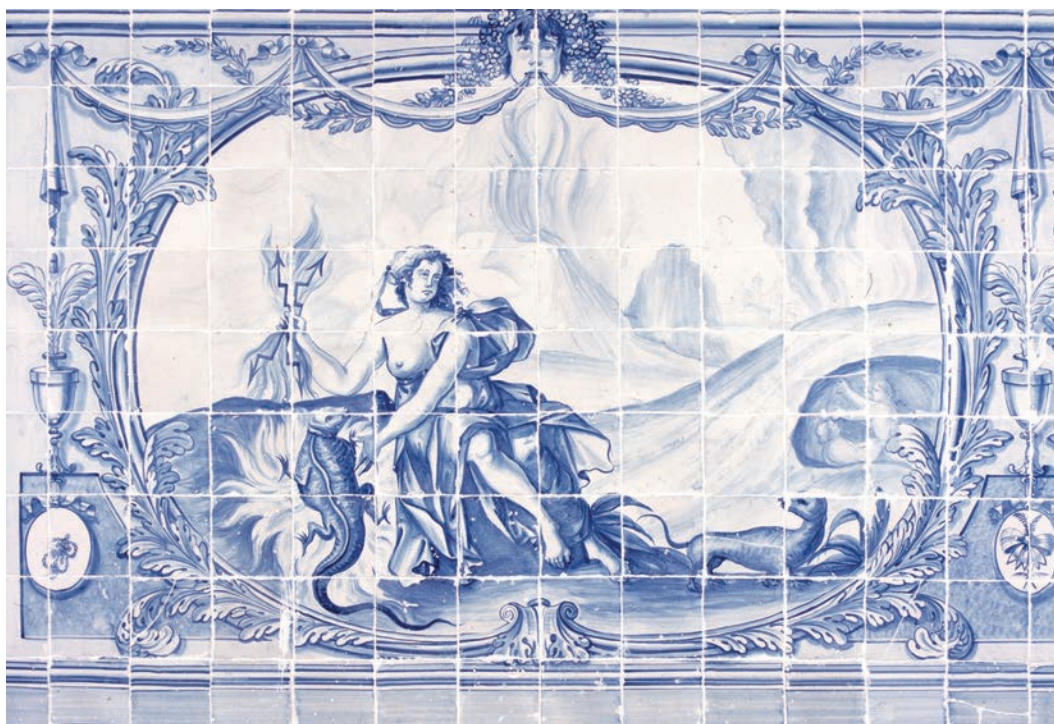
- GOMES-FILHO, I. S. et al. The Association Between Postmenopausal Osteoporosis and Periodontal Disease September. *J. Periodontol.*, Indianápolis, v. 78, n. 9, p. 1731-1740, 2007.
- GOMES-FILHO, I. S. et al. Critérios para o Diagnóstico Clínico da Doença Periodontal. *J. Bras. Clín. Odontol. Integr. JBC*, Curitiba, v. 9, n. 49, p. 88-89, 2005.
- GONÇALVES, T. E. et al. Effects of scaling and root planing on clinical response and serum levels of adipocytokines in patients with obesity and chronic periodontitis. *J. Periodontol.*, Indianápolis, v. 86, n. 1, p. 53-61, 2015.
- GONZALEZ-BARCALA, F. J. et al. Factors associated with health-related quality of life in adults with asthma. A cross-sectional study. *Multidiscip. Respir. Med.*, Italy, v. 7, n. 32, p. 1-10, 2012.
- GROSSI, G.; GENCO, E. E.; MACHTEI, A. W. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J. Periodontol.*, Indianápolis, v. 6, n. 1, p. 23-29, 1995.
- GUEDERS, M. M. et al. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in the respiratory tract: potential implications in asthma and other lung diseases. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 8, n. 533, p. 133-144, 2006.
- HAFFAJEE, A.; SOCRANSKY, S. Relationship of cigarette smoking to attachment level profiles. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 28, p. 283-295, 2001.
- HAGH, L. G. et al. The Association Between Hyperlipidemia and Periodontal Infection. *Iran. Red. Crescent. Med. J.*, Canada, v. 6, n. 12, e6577 p., 2014.
- HAYTAC, M. C.; OZ, I. A. Atypical streptococcal infection of gingiva associated with chronic mouth breathing. *Quintessence Int.*, Berlin, v. 38, n. 10, p. e577-e582, 2007.
- HILDEBOLT, CF. Osteoporosis and oral bone loss. *Dentomaxillofac. Radiol.*, Tokyo, v. 26, n.1, p. 3-15, 1997.
- HOBDELL, M. H. Economic globalization and oral health. *Oral Dis.*, Houndmills, v. 7, n. 3, p. 137-143, 2001.
- HOLGATE, S. T. The role of mast cells and basophils in inflammation. *Clin. Exp. Allergy.*, Oxford, n. 30, p. 28-32, 2000.
- HORNE, R. et al. Can asthma control be improved by understanding the patient's perspective? *BMC Pulm. Med.*, London, v. 22, n. 7, p. 8, 2007.
- HUJOEL, P. P. et al. Long-term use of medications and destructive periodontal disease. *J. Periodontol.*, Indianápolis, v. 79, n. 8, p. 1330-1338, 2008.
- HYYPPIA, T. Gingival IgE and histamine concentrations in patients with asthma in patients with periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v. 11, p. 132-137, 1984.
- ISAAC. Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur. Respir. J.*, Copenhagen, v. 12, p. 315-335, 1998.
- ISMAIL, F. B. et al. Identification of subgingival periodontal pathogens and association with the severity of periodontitis in patients with chronic kidney diseases: a cross-sectional study. *Biomed. Res. Int.*, United States, v. 2015, 7 p., 2015.
- JETTE, A. M.; FELDMAN, H. A.; TENNSTEDT, S. L. Tobacco use: a modifiable risk factor for dental disease among the elderly. *Am. J. Public Health*, New York, v. 83, n. 9, p. 1271-1276, 1993.
- JOHNSON, G. K.; HILL, M. Cigarette smoking and the periodontal patient. *J Periodontol.*, Indianápolis, v. 75, n. 2, p. 196-209, 2004.
- KALBURGI, V. et al. Role of systemic markers in periodontal diseases: a possible inflammatory burden and risk factor for cardiovascular diseases? *Ann. Med. Health Sci. Res.*, Nigeria, v. 4, n. 3, p. 388-392, 2014.
- LAURIKAINEN, K.; KUUSISTO, P. Comparison of the health status and salivary flow rate of asthmatic patients with those of nonasthmatic adults – results of a pilot study. *Allergy*, Copenhagen, v. 53, p. 316-319, 1998.
- LEONG, X. F.; NG, C. Y.; BADIHA, B.; DAS, S. Association between Hypertension and Periodontitis: Possible Mechanisms. *Scientific World Journal*, United States, v. 2014, 11 p., 2014.
- LINDHE, J.; KARRING, T.; LANG, N. P. *Tratado de periodontia clínica e implantologia oral*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 1013 p.
- LOVDAL, A.; ARNO, A.; WAERHAUG, J. Incidence of clinical manifestation of periodontal disease in light of oral hygiene and calculus formation. *J. Am. Dent. Assoc.*, Chicago, v. 56, n. 1, p. 21-33, Jan. 1958.
- LUO, K. et al. Association between Postmenopausal Osteoporosis and Experimental Periodontitis. *Biomed Res. Int.*, United States, v. 2014, 7 p., 2014.

- MACEDO, T. C. N. et al. Fatores associados à doença periodontal em uma população rural. *Braz. Oral Res.*, São Paulo, v. 20, n. 3, p. 257-262, 2006.
- MATSUI, E. C. Respiratory symptoms in asthma: the view through a wide-angle lens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, St. Louis, v. 130, n. 2, p. 408-492, 2012.
- McDERRA, E. J.; POLLARD, M. A.; CURZON, M. E. The dental status of asthmatic British school children. *Pediatr. Dent.*, Chicago, v. 20, n. 4, p. 281-287, July/Aug. 1998.
- MEHTA, A. et al. Is bronchial asthma a risk factor for gingival diseases? A control study. *N.Y. State Dent. J.*, New York, v. 75, n. 1, p. 44-46, Jan. 2009.
- MENGEL, R. et al. Periodontal status in Rio de Janeiro city (Brazil). *Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl*, [s.l], v. 79, n. 4, p. 285-292, 1991.
- MILLER, M.K. et al. Severity assessment in asthma: An evolving concept. *J. Allergy Clin. Immunol.*, St. Louis, v. 116, n. 5, p. 990-995, 2005.
- MILLER, W. The human mouth as a focus of infection. *Dent. Cosmos*, Berlin, v. 33, n. 9, p. 689-713, 1891.
- MOORE, W. C. et al., Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, New York, v. 181, p. 315-323, 2010.
- MOORE, W. E.; MOORE, L. V. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol.* 2000, Copenhagen, v. 5, p. 66-77, 1994.
- MORJARIA, J. B.; POLOSA, R. Recommendation for optimal management of severe refractory asthma. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.*, Teheran, v. 26, n. 3, p. 43-56, 2010.
- MORITA, T.; YAMAZAKI, Y.; MITA, A. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J. Periodontol.*, Indianapolis, v. 81, n. 4, p. 512-519, 2010.
- MOURA-GREC, P. G. et al. Obesity and periodontitis: systematic review and meta-analysis. *Ciênc. Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 6, p. 1763-1772, 2014.
- NASCIMENTO FILHO, E. et al. A respiração bucal é fator de risco para cárie e gengivite? *Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.* v. 26, n. 6, p. 243-249, 2003.
- NASCIMENTO-SAMPAIO, F. S. et al. Influence of upper airway abnormalities on the control of severe asthma: a cross-sectional study. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, Hoboken, v. 5, n. 5, p. 371-379, 2015.
- NAVARRO V. P. et al. A participação das metaloproteinases da matriz nos processos fisiológicos da cavidade bucal. *Rev. Odontol. UNESP, Marília*, v. 35, n. 4, p. 233-238, 2006.
- NESSE, W.; DIJKSTRA, P. U.; ABBAS, F. Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: a cross-sectional study. *J. Periodontol.*, Indianapolis, v. 81, n.11, p. 1622-1628, 2010.
- NHLBI. National Heart, Lung and Blood Institute. New NHLBI guidelines for the diagnosis and management of asthma. *Lippincott Health Promot Lett.*, Philadelphia, v. 2, p. 8-9, 1997.
- NHLBI. National Institutes of Health: National Heart, Lung, and Blood Institute. *Data fact sheet: asthma statistics*. Washington: Department of Health and Human Services, 1999.
- OFFENBACHER, S. Periodontal disease: pathogenesis. *Ann Periodontol*, Chicago, v. 1, p. 821-878, 1996.
- OLIVER, R. C.; BROWN, L. J.; LOE, H. Variations in the prevalence and extent of periodontitis. *J. Am. Dent. Assoc.*, Chicago, v. 122, n. 6, p. 43-48, 1991.
- PAGE, R. C.; EKE, P. I. Case Definitions for Use in Population-Based Surveillance of Periodontitis. *J. Periodontol.*, Indianápolis, v. 78, n. 7 p. 1387-1399, 2007. Suplemento.
- PAGE, C. C.; McCULLOUGH, G. H. The association between oral microorganisms and aspiration pneumonia in the institutionalized elderly: review and recommendation. *Dysphagia*, New York, v. 25, n. 4, p. 307-322, Dec. 2010.
- PAGE, R. C.; SCHROEDER, H. E. Pathogenesis of Inflammatory Periodontal Disease. *Lab. Invest.*, Baltimore, v. 33, p. 235-248, 1976.
- PAPAPANOU, P. N. Periodontal disease: epidemiology. *Ann Periodontol*, Chicago, v. 1, n. 1, 1996.
- PAPAPANOU, P. N. Risk assessment in the diagnosis and treatment of periodontal diseases. *J. Dent. Educ.*, Washington, v. 62, n. 10, p. 822-839, 1998.

- PASSOS, J. S. et al. Outcome measurements in studies on the association between osteoporosis and periodontal disease. *J. Periodontol.*, Indianapolis, v. 81, n. 12, p. 1773-80, 2010.
- PIHLSTROM, B. L.; ORTIZ-CAMPOS, C.; McHUGH, R. B. A randomized four-years study of periodontal therapy. *J. Periodontol.*, Indianapolis, v. 52, n. 5, p. 227-242, 1981.
- PRESHAW, P. M. et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, Berlin, v. 55, n. 1, p. 21-31, 2012.
- PRICE, D.; FLETCHER, M.; MOLEN, T. V. D. Asthma control and management in 8.000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *Primary Care Respiratory Society UK*. 10 p., 2014.
- RAZI, E.; RAZI, A.; MOOSAVI, G. A. Influence of Body Mass Indexes on Response to Treatment in Acute Asthma. *Acta Med. Iran.*, Teheran, v. 52, n. 3, p. 192-196, 2014.
- ROSE, L. R. et al. *Periodontia: Medicina, Cirurgia e Implante*. São Paulo: Editora Santos, 2007.
- SANTOS, C. M. L. et al. Fatores associados à doença periodontal em indivíduos atendidos em um hospital público de Feira de Santana, Bahia. *Rev. Baiana Saúde Pública*, Salvador, v. 35, supl. 1, p. 87-102, 2011.
- SANTOS, N. C. N. et al. Efeitos relacionados ao uso de esteroides inalados na saúde periodontal que o médico precisa conhecer. *Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.*, São Paulo, v. 30, n. 6, p. 220-226, 2007.
- SBPT. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. *J. Bras. Pneumol.*, Brasília, v. 38, supl. 1, p. S1-S46, abr. 2012.
- SCAVUZZI, A. I. F. et al. Estudo da prevalência de cárie dentária e doença periodontal em gestantes: Distrito Sanitário Docente Assistencial Barra/Rio Vermelho, Salvador-BA. *ROBRAC*, Goiania, v. 8, n. 25, p. 40-45, 1999.
- SEKIYA, K. et al. Age-specific characteristics of in patients with severe asthma exacerbation. *Allergol. Intern.*, Carlton, v. 62, p. 331-336, 2013.
- SHASHIKIRAN, N. D.; REDDY, V. V.; RAJU, P. K. Effect of antiasthmatic medication on dental disease: dental caries and periodontal disease. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.*, Chandigarh, v. 25, n. 2, p. 65-68, Apr./Jun. 2007.
- SIGUSCH, B. et al. Early-onset and adult periodontitis associated with abnormal cytokine production by activated T lymphocytes. *J. Periodontol.*, Indianapolis, v. 69, n. 10, p. 1098-1104, Oct. 1998.
- SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J. Periodontol.*, Indianapolis, v. 63, n. 4, p. 322-331, Apr. 1992.
- SOCRANSKY, S. S. et al. Microbial complexes in subgingival plaque. *J. Clin Periodontol.*, Copenhagen, v. 25, p. 134-144, 1998.
- SOLEDADE-MARQUES, K. R.; SOUZA-MACHADO, A. Doença periodontal e asma: revisão da literatura. *R. Ci. méd. biol.*, Salvador, v. 10, n. 3, p. 263-269, 2011.
- SOUTO R. et al. Prevalence of “non-oral” pathogenic bacteria in subgingival biofilm of subjects with chronic periodontitis. *Braz. J. Microbiol.*, São Paulo, v. 37, n. 3, p. 208-215, 2006.
- STELMACH, R. et al. Comparação entre medidas objetivas do tabagismo e tabagismo autodeclarado em pacientes com asma ou DPOC: será que nossos pacientes dizem a verdade? *Rev. Bras. Pneumol*, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 124-132, mar./abr. 2015.
- STENSSON, M. et al. Caries Prevalence, Caries-Related Factors and Plaque pH in Adolescents with Long-Term Asthma. *Caries Res.*, Basel, v. 44, p. 540-546, 2010a.
- STENSSON, M. et al. Oral health in young adults with long-term, controlled asthma. *Acta. Odontol Scand.*, Oslo, v. 69, n. 3, p. 158-164, 2010b.
- STENSSON, M.; WENDT, L. K.; KOCH, G.; OLDAEUS, G.; RAMBERG, P.; BIRKHED, D. Oral health in young adults with long-term, controlled asthma. *Acta Odontol Scand.*, Oslo, v. 69, n. 3, p. 158-164, 2011.
- TAYLOR, G. W.; GORGNACKKE, W. S. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis.*, Houndmills, v. 14, n. 3, p. 191-203, 2008.
- THOMAS, M. S. et al. Asthma and oral health: a review. *Aust. Dent. J.*, Sydney, v. 55, p. 128-133, 2010.
- THORNTON-EVANS, G. et al. Periodontitis among adults aged ≥30 years - United States, 2009-2010. *MMWR CDC Surveill Summ.*, Atlanta, v. 22, n. 62, supl. 3, p. 129-135, 2013.
- TODO-BOM, A.; PINTO, A. M. Fisiopatologia da Asma Grave. *Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.*, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 113-116, 2006.

- TOMAR, S. L.; ASMA, S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. **J. Periodontol**, Indianapolis, v. 71, n. 743, 2000.
- TOMITA, N. E. et al. Condições periodontais e diabetes mellitus na população nipo-brasileira. **Rev. Saúde Pública**, v. 36, n. 5, p. 607-613, 2002.
- VAN DYKE, T. E. Cellular and molecular susceptibility determinants for periodontitis. **J. Periodontol**. 2000, Copenhagen, v. 45, n. 1, p. 10-13, Oct. 2007.
- VIDAL, F. et al. Higher prevalence of periodontitis in patients with refractory arterial hypertension: a case-control study. **Oral Dis.**, Houndmills, v. 17, n. 6, p. 560-563, 2011.
- WENNSTRÖM, A. et al. Trends in tooth loss in relation to socio-economic status among Swedish women, aged 38 and 50 years: repeated cross-sectional surveys 1968-2004. **BMC Oral Health**, London, v. 13, n. 63, 8 p., 2013.
- World Health Organization (WHO). **Oral health surveys, basic methods**. 4. ed. Geneva, 1997.
- YAGHOBE, S.; PAKNEJAD, M.; KHORSAND, A. Association between asthma and periodontal disease. **J. Dent.**, v. 5, n. 2, p. 47-51, 2008.
- YOON, S. O.; PARK, S. J.; YUN, C. H.; CHUNG, A. S. Roles of matrix metallo proteinases in tumor metastasis and angiogenesis. **J. Biochem. Mol. Biol.**, Seoul, v. 36, p. 128-137, 2003.
- YOSHINO, K. et al. Sex- and age-based differences in single tooth loss in adults. **Bull Tokyo Dent. Coll.**, Tokyo, v. 56, n. 1, p. 63-67, 2015.
- ZAMIRIAN, M. et al. Relationship between periodontal disease and acute myocardial infection. **Iranian Cardio. Res. J.**, Iran, v. 1, n. 4, p. 216-221, 2014.
- ZANATTA, F. B. et al. A participação das Células T Helper na Periodontite Crônica. **R. Periodontia**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 2, p. 7-13, jun. 2009.
- ZI, M. Y. et al. Mechanisms Involved in the Association between Periodontitis and Complications in Pregnancy. **Front. Public Health**, Lausanne, v. 29, n. 2, p. 290, 2015.

AZULEJOS DA REITORIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



Vesta era o fogo que ardia nos lares e nos templos.

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PRODUTOS NATURAIS E ÓLEOS VEGETAIS PARA O TRATAMENTO DO DIABETES MELITO AUTOIMUNE

Laise Cedraz Pinto
Camila Alexandrina Viana Figueiredo

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O estudo do bioma brasileiro constitui-se em uma importante ferramenta para a comprovação científica de práticas populares, sobre o uso de plantas e espécies vegetais regionais, e para o desenvolvimento de novos fármacos, que visem o baixo custo na preparação e eficácia terapêutica.

A busca de novos fármacos, como os oriundos de espécies vegetais, que apresentem benefícios em relação à capacidade anti-inflamatória e imunomoduladora, com mínimos efeitos colaterais, torna-se uma estratégia vantajosa para o controle de doenças, especialmente as crônicas, evolutivas e que apresentem progressão inflamatória, tal como o diabetes melitos.

Diabetes melito (DM) é uma doença crônica que ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente (diabetes tipo 1 ou DM1) ou quando o organismo apresenta distúrbio de receptor, no qual não utiliza adequadamente a insulina secretada, ou apresenta relativa deficiência de insulina com resistência à mesma (diabetes tipo 2 ou DM2). Outros tipos classificados conforme sua origem são o diabetes gestacional e os diabetes oriundos de defeitos genéticos, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias ou induzidos por drogas e infecções (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015). Além destes, existe um subtipo de diabetes MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) que corresponde a um defeito primário na secreção da insulina, associada à disfunção na célula β pancreática. Este subtipo manifesta-se precocemente, geralmente em pessoas abaixo de 25 anos e com transmissão autossômica dominante (determinada em pelo menos três gerações) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015).

A hiperglicemia é um efeito comum do diabetes melito descontrolado e, ao longo do tempo, leva a sérias consequências, especialmente no sistema nervoso e circulatório (OMS, 2013a). Além dos sintomas característicos como poliúria, polidipsia, perda de peso, às vezes com polifagia, visão turva e susceptibilidade à infecções, a hiperglicemia e as disfunções metabólicas do DM levam à alterações estruturais em sistemas como a macroangiopatias

(doença coronariana e insuficiência arterial) e microangiopatias (retinopatia, nefropatia e neuropatia) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015).

Um estudo de prevalência do DM revela que há cerca de 347 milhões de pessoas no mundo acometidas por esta doença (DANA EI et al., 2011). Mais de 80% das mortes por DM, ocorrem em países de baixa e média renda (MATHERS; LONCAR, 2006). A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2013b) estima que o DM será a sétima principal causa de morte em 2030.

Os recursos medicamentosos no tratamento do DM, como a insulina exógena e hipoglicemiantes orais, são empregados de acordo com a incapacidade do controle glicêmico, além de mudanças comportamentais e do estilo vida, como adoção de plano dietético e atividade física (ASSUNÇÃO; SANTOS; COSTA., 2002).

A prevenção das complicações e morbidade no DM é uma estratégia relevante da Saúde Pública para a diminuição da mortalidade (BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). O tratamento apresenta custo elevado e é bastante complexo, especialmente quando se considera as mudanças intensas e radicais na rotina, como a administração diária da insulina e monitoramento constante da glicemia em pacientes com DM1. Neste contexto, torna-se vantajosa a utilização de terapias alternativas, como o uso de plantas medicinais para o tratamento ou controle da doença visando melhorar qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

DIABETES MELITO TIPO 1 (DM1): CARACTERIZAÇÃO E FATORES DESENCADEANTES

O DM1 é caracterizado pela destruição das células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas, células estas produtoras da insulina, e normalmente leva à deficiência absoluta da insulina. Pode ter origem imunomediada ou idiopática (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015).

A forma idiopática não tem etiologia conhecida. Os pacientes podem apresentar insulinoopenia permanente e são propensos à cetoacidose, sem evidência de autoimunidade. Uma minoria dos pacientes com DM1 se enquadra nessa forma e, geralmente, são de ascendência africana ou asiática (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015).

O DM1 autoimune é uma doença crônica causada pela destruição das células β por linfócitos T autorreativos e se manifesta predominantemente em crianças, adolescentes e adultos jovens (70% antes dos 35 anos), causando importantes morbidades e mortalidade (VOLTARELLI, 2004). O diagnóstico do DM1 ocorre também predominantemente em duas faixas etárias: 5-7 anos e na puberdade (ATKINSON; EISENBARTH; MICHELS, 2014). O diabetes autoimune diagnosticado na fase adulta é conhecido como diabetes autoimune latente em adultos (LADA), sendo caracterizado por uma progressão mais lenta de perda de células β e das necessidades de insulina, além de resistência mais intensa à insulina. Os indivíduos afetados pela LADA muitas vezes são erroneamente diagnosticados como DM2 (REDONDO, 2013).

De todos os casos de diabetes melito, o DM1 representa 5-10% (PETTITT et al., 2014). A incidência geográfica varia entre 0,1 e 60 casos por 100 mil habitantes, no entanto, casos subdiagnosticados também devem ser considerados, visto que pacientes DM2 podem apresentar comprometimento imunológico (ATKINSON; EISENBARTH; MICHELS, 2014). Alguns exemplos de taxas de incidência podem ser citados como 38,4 na Finlândia, 7,6 no Brasil e 0,5 na Coreia, para cada 100 mil habitantes. Sabe-se que, particularmente na população com menos de 5 anos de idade, essa incidência vêm aumentando (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2013).

Os mecanismos precisos envolvidos na iniciação, progressão e destruição autoimune das células β ainda estão sendo explorados. Diversos fatores estão implicados, dentre esses, os genéticos, imunológicos e ambientais (ONENGUT-GUMUSCU; CONCANNON, 2002). Geralmente, ocorre em indivíduos com predisposições genéticas e manifesta-se pela ação de fatores ambientais, como as infecções virais (ODEGAARD; CHAWLA, 2012). Esses fatores atuam como um “gatilho” durante a fase pré-clínica e interagem com genes de susceptibilidade para DM1 (Figura 1) (KNIP; SIMELL, 2012), sendo mais importantes os genes situados no *locus* de HLA-DQ (POCIOT et al., 2010).

De todas as crianças nascidas, 30% apresentam risco genético para o DM1 (MEJÍA-LEÓN; CALDERÓN DE LA BARCA, 2015). Uma pequena parte dos indivíduos geneticamente susceptíveis progride para a doença clínica e isso implica que fatores adicionais são necessários para desencadear a doença em indivíduos predispostos (KNIP; SIMELL, 2012).

Especula-se que fatores como infecções virais, fatores nutricionais e inflamação intestinal podem contribuir para o processo pró-inflamatório (KNIP; SIMELL, 2012).

Existe uma interação complexa entre a microbiota intestinal, a permeabilidade do intestino e a imunidade da mucosa, o que pode ser um fator promotor da resposta autoimune (ATARASHI et al., 2011; VAARALA; ATKINSON; NEU, 2008).

Os vírus, como os enterovírus, podem atuar por meio de um efeito citolítico direto ou por disparo de um processo autoimune, além do mimetismo molecular por homologia estrutural entre as estruturas virais e antígenos de células β (HONEYMAN et al., 2010; KNIP; SIMELL, 2012).

A autoimunidade das células β pode ser induzida durante o primeiro ano de vida e o tipo da nutrição precoce proporciona exposições a exógenos essenciais (KNIP; VIRTANEN; AKERBLUM, 2010). Estudos apontam que um curto período de amamentação ou exposição precoce à proteína do leite da vaca e o consumo de cereais podem aumentar o risco para o aparecimento de sinais de autoimunidade das células β (KIMPIMÄKI et al., 2001; NORRIS et al., 2003).

DM1 E RESPOSTA IMUNOLÓGICA

Dentre os componentes imunológicos implicados na patogenia do DM1, destacam-se os linfócitos T ($CD4^+$ e $CD8^+$), os linfócitos B (FERNANDES et al., 2005; VAN BEL-

LE; COPPIETERS; VON HERRATH, 2011), as células apresentadoras de antígenos (APC), como macrófagos e células dendríticas, a participação de autoanticorpos específicos para antígenos das ilhotas pancreáticas, as citocinas pró-inflamatórias, além das moléculas do complexo de histocompatibilidade (HLA) e das moléculas co-estimulatórias (Figura 1) (FERNANDES et al., 2005).

Fisiologicamente, as células T, com uma elevada afinidade para autoantígenos, são normalmente eliminadas durante sua diferenciação, através de mecanismos centrais de tolerância imunológica. Ainda assim, células autorreativas, que escapam desse mecanismo, sofrem bloqueio da sua ativação e expansão clonal, por mecanismo conhecido como regulação imune periférica, o que impede o desenvolvimento da doença autoimune. No DM1 autoimune, esses mecanismos de regulação são ineficazes e é estabelecido o ataque contra as células β das ilhotas pancreáticas (MATHIS; BENOIST, 2004).

O desenvolvimento pancreático normal é interferido por deficiências em células do sistema imunológico. Alterações em populações de células linfócitos T CD8⁺ CD28⁺, supressores e defeitos na função dos linfócitos que conduzem a perturbações nos canais de potássio, foram identificados em pacientes com DM1 (MIKULKOVA et al., 2010; TOLDI et al., 2010).

Os macrófagos que se infiltram secretam citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 β (IL-1 β), o fator de necrose tumoral (TNF), interferon- γ (IFN- γ), bem como várias quimiocinas que atraem células imunitárias, como células dendríticas, macrófagos e linfócitos T. Estes reconhecem antígenos específicos de células β e são ativados, culminando com a infiltração e ataque às células (Figura 1) (LIEBERMAN et al., 2003; NAKAYAMA et al., 2005).

As células T CD8⁺ apresentam um papel proeminente na DM1, visto que, em protocolos animais, camundongos NOD (diabéticos não obesos), deficientes nessas células, não apresentaram a autoimunidade (KATZ; BENOIST; MATHIS, 1993). São reconhecidos como o mais importante promotor da morte das células das ilhotas, devido às suas propriedades citotóxicas (WILLCOX et al., 2009).

As células T CD4⁺ autorreativas também exercem importância na patogênese do diabetes por produzir citocinas pró-inflamatórias, tais como IFN- γ e TNF, as quais contribuem para destruição das células β (VARANASI et al., 2012), além de também recrutarem células T CD8⁺ (CASARES; BRUMEANU, 2001).

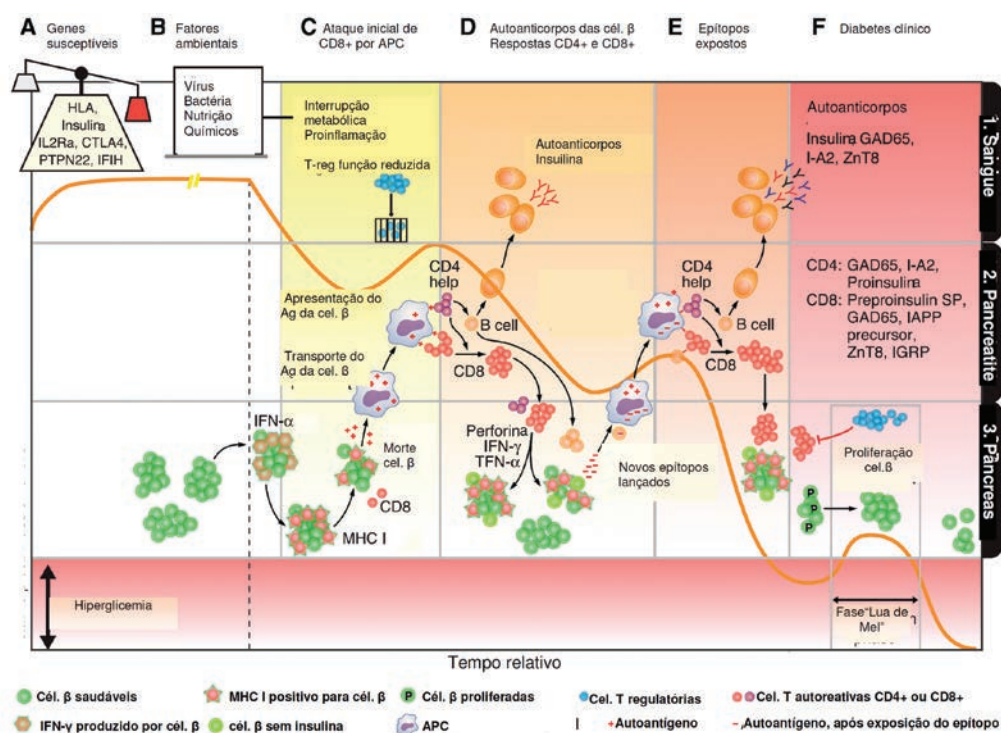
As células T ativadas induzem a morte celular por três mecanismos: 1) secretam enzimas perforinas e granzimas; 2) liberam citocinas inflamatórias; e 3) ativam receptores Fas na superfície das células alvo (PETROVSKY et al., 2002; SUK et al., 2001).

As perforinas agem formando orifícios na membrana plasmática de células das ilhotas, permitindo que as granzimas, proteases citotóxicas de serina, induzam a morte celular por apoptose e necrose (PODACK et al., 1988)

As citocinas inflamatórias aumentam o estresse oxidativo celular e a expressão de proteínas pró-apoptóticas, como os receptores Fas, o que induz as células β a entrarem apoptose (STASSI et al., 1997); também conduzem e estabelecem a resposta autoimune por ativar a secreção de quimiocinas pelas células β , como as CXCL9 e CXCL10 (FRIGERIO et al., 2002).

A IL-1 β ativa a proteína quinase ativada por mitogénio (MAPK), induz processos regulados pelo fator nuclear kappa-B (NF- κ B) e ativa a óxido nítrico sintase (iNOS) (LARSEN et al., 2005). TNF- α e IFN- γ , de uma forma sinérgica, ativam os canais de cálcio, o que leva à disfunção mitocondrial e ativação de caspases. O IFN- γ também conduz a apoptose celular por indução de processos regulados pelo fator de transcrição STAT-1 (CNOP et al., 2005; EIZIRIK; MIANI; CARDOZO, 2013). Além das citocinas de padrão Th1, a IL-17 também parece estar envolvida no processo de doenças autoimunes por meio do aumento da expressão das quimiocinas pró-inflamatórias em células pancreáticas e, dessa forma, promove a autoimunidade (BETTELLI; KORN; KUCHROO, 2007; GRIECO et al., 2013).

Figura 1 - Mecanismos para instalação clínica do diabetes melito tipo 1.



Fonte: Baseado em Van Belle, Coppieters e Von Herrath (2011).

Legenda: Linha laranja: função e massa das células β ; colunas em ordem alfabética: fases imunológicas; linhas com guia numérico à esquerda: o que ocorre em locais anatômicos.

O início clínico do DM1 é assintomático e acompanhado por insulite, ou seja, presença de infiltrado inflamatório nas ilhotas pancreáticas por mecanismos celulares (KATZ et al., 1995). O processo de morte celular é contínuo e progressivo. A doença se manifesta quando mais de 80% das células são destruídas e a produção da insulina se encontra insuficiente para atender à demanda metabólica. (PETROVSKY et al., 2002; SUK et al., 2001).

A fase Lua de Mel é um período de restauração transiente da função da célula beta, após o início da terapêutica com insulina, caracterizando um bom controle metabólico e diminuição da dependência da insulina exógena. É uma fase potencial para intervenção com drogas, cujo objetivo é parar o processo de destruição das células β (ABDUL-RASOUL; HABIB; AL-KHOULY, 2006).

Os indivíduos com risco aumentado de desenvolvimento desse tipo de diabetes podem ser identificados por detecção de marcadores genéticos e testes sorológicos do processo autoimune (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015).

Com o aparecimento de autoanticorpos, o risco para DM1 aumenta em até 75% dentro de 10 anos e a instalação da doença é muito provável dentro de 20 anos, após o início da ação dos autoanticorpos (SIMMONS; MICHELS, 2014). Sendo assim, estratégias que visem à prevenção dos processos desecandentes e de progressão do DM são de extrema importância. As prevenções podem ser pautadas em: primária, antes de soroconversão; secundária, visando a prevenir ou retardar o aparecimento DM1, quando a autoimunidade das células β já está presente; e terciária, para evitar complicações do DM1 instalado (SKYLER, 2015).

Uma variedade de autoanticorpos específicos contra os antígenos das células β tem sido utilizada como marcador da presença da autoimunidade contra as ilhotas pancreáticas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015).

Marcadores da destruição imunológica das células β incluem autoanticorpos antipeptídicos de células β , anti-insulina, antiGAD (GAD65) e antitirosina fosfatases IA-2 e IA-2b. Quando o processo de hiperglicemia em jejum é iniciado, um ou mais desses autoanticorpos estão presentes em 85-90% dos indivíduos. Dentre os marcadores genéticos estão relacionados o HLA, com ligação aos genes *DQA* e *DQB*, influenciado pelos genes *DRB* (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015).

Autoanticorpos anti-insulina (IAA) são detectados em cerca de 50% dos pacientes diabéticos, recentemente diagnosticados, sendo mais comuns entre crianças do que entre jovens e adultos (LIU; EISENBARTH, 2002).

O principal autoantígeno na patogenia da DM1 é o ácido glutâmico descarboxilase (GAD). O GAD é uma enzima que catalisa a formação do ácido gama aminobutírico (GABA), transmissor neuroinibidor do Sistema Nervoso Central, sintetizado a partir do L-glutamato. O anticorpo inibe a produção da enzima e, na célula beta pancreática, a adenosina trifosfato (ATP). Duas formas são reconhecidamente expressas nos tecidos humanos: GAD65 e GAD67. Anticorpos antiGAD65 são detectados em cerca de 50 a 80% dos pacientes recentemente diagnosticados (WOO et al., 2000).

TRATAMENTO DO DM1 E BUSCA DE TERAPIAS ALTERNATIVAS

A descoberta da ação da insulina como hipoglicemiante foi em 1922 e foi considerada uma das maiores descobertas médicas da época (BAILEY; DAY, 1989).

O tratamento com insulina, na maioria das pessoas com DM1, deve ser por meio de injeções com doses múltiplas de insulina basal e prandial ou por infusão contínua de insulina subcutânea. A terapia nutricional de contagem de carboidratos deve ser associada ao uso da insulina (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015).

A utilização da insulina exógena não leva à cura do DM e quando o descontrole glicêmico ainda persiste, não diminui os riscos das complicações como as micro e macroangiopatias. Outro possível efeito dessa terapêutica é a hipoglicemia noturna, a qual deve ser evitada (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015). Sendo assim, a procura de novas formas de tratamento tem como foco diminuir as comorbidades e a dependência do uso da insulina.

Algumas terapias aprovadas para o tratamento do DM2 estão sendo avaliadas atualmente para o DM1. A utilização da metformina, associada à terapia insulínica, tende a reduzir as necessidades da insulina, porém, alguns estudos apontam que não promove o controle glicêmico (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015).

Outros tipos de terapias com anticorpos neutralizantes vêm sendo estudados, como a administração de antagonista de receptores da IL-1 β , ou que reprimam o NF-kB e a expressão da iNOS, que se constituem em formas para melhorar a proteção do pâncreas e diminuir a apoptose das células β (BÖNI-SCHNETZLER, 2009; MORAN et al., 2013).

Essas formas de busca por alternativa terapêutica em diabetes podem ser desenvolvidas em protocolos experimentais imunomoduladores. Os modelos experimentais mais utilizados em roedores para o estudo do DM envolvem a administração de aloxano ou estreptozotocina (STZ) (MARLES: FARNSWORTH, 1995). Após o primeiro relato da capacidade da estreptozotocina (STZ) em induzir diabetes, em 1963 (RAKIETEN; RAKIETEN; NADKARNI, 1963), ela tem sido usada extensivamente em modelos animais para estudar tanto a patologia do DM2, como DM1 autoimune, além das morbidades e possíveis intervenções terapêuticas para esta enfermidade (DEEDS et al., 2011). A busca de novos fármacos, como os oriundos de espécies vegetais que apresentem benefícios em relação à capacidade anti-inflamatória e como imunoterápicos, com mínimos efeitos colaterais, torna-se uma estratégia vantajosa para o controle da doença crônica.

Alguns produtos naturais, testados em protocolos *in vivo* e *in vitro*, já foram identificados com propriedades biológicas antidiabéticas e com potencial para serem utilizados como um recurso alternativo para a terapêutica do diabetes melito, especialmente visando à melhoria do controle metabólico e dos processos inflamatórios inerentes a esse distúrbio (ADEWOLE; OJEWOLE, 2009; ADEYEMI et al., 2009; FLORENCE et al., 2014; GRAY; FLATT, 1997; GRAY; FLATT, 1998; HUO; WINTERS; YAO, 2003; JIN; BERK, 2004; LI et al., 2004; SWANSTON-FLATT et al., 1990). Vários constituintes bioativos presentes em plantas medicinais podem desempenhar função direta sobre as células β ou efeitos extrapancreáticos (ABDEL-HASSAN; ABDEL-BARRY; MOHAMMEDA, 2000; GRAY; FLATT, 1999; NEGRI, 2005).

PROPRIEDADES ANTIDIABÉTICAS DE PLANTAS E ÓLEOS VEGETAIS

Anteriormente ao uso dos hipoglicemiantes orais e insulina exógena, a utilização de plantas medicinais era a principal forma de controle do DM, pela riqueza em substâncias bioativas e terapêuticas (GRAY; FLATT, 1999). Os primeiros relatos de utilização das plantas para o tratamento do diabetes data do Ebbell e Banov Junior, (1937), de 1.550 a. c., que recomendava uma dieta rica em fibras de grãos de trigo e ocre.

A atividade antidiabética de muitas ervas e especiarias vem sendo compilada e descrita em todo o mundo (BAILEY; DAY, 1989; DORNAS et al., 2009; LI et al., 2004; NEGRI, 2005; VOLPATO et al., 2002). Esses produtos naturais podem apresentar efeitos sobre as células β do pâncreas, por estímulo para produção/liberação de insulina e estimulação do efeito da insulina ou adrenalina (GRAY; FLATT, 1997; GRAY; FLATT, 1998), e melhor sensibilidade ao receptor da insulina (LI et al., 2004). Além do estímulo à secreção da insulina, muitas plantas apresentam mecanismos de reduzir a glicemia por fatores extrapancreáticos, como diminuição da degradação do glicogênio por inibição de enzimas que atuam na glicogênólise hepática (HUO; WINTERS; YAO, 2003); aumento do consumo periférico da glicose (GRAY, FLATT, 1997; HUO; WINTERS; YAO, 2003); resistência à peroxidação lipídica e maior eliminação de radicais livres (JIN; BERK, 2004).

Dentre os compostos ativos utilizados para o controle do diabetes, destacam-se: polissacarídeos, esteroides, terpenoides, alcaloides, flavonoides, glicosídeos, triterpenos, vitaminas, saponinas, proteínas, peptídeos, aminoácidos e ácidos graxos (ABDEL-HASSAN; ABDEL-BARRY; MOHAMMEDA, 2000).

Em modelo experimental de diabetes induzido por STZ, Swanston-Flatt et al. (1990) identificaram efeitos hipoglicemiantes de extratos da agrimônia (*Agrimonia eupatoria*), coentro (*Coriandrum sativum*), eucalipto (*Eucalyptus globulus*) e zimbro (*Juniperus communis*), e observaram que o tratamento com os extratos não melhorou as concentrações plasmáticas de insulina, em relação aos animais diabéticos não tratados. Os autores sugerem que existem outros efeitos para a redução da glicemia e não apenas a melhora da produção da insulina. Em outro estudo de Gray e Flatt (1997), o extrato aquoso da alfafa (*Medicago sativa*) foi adicionado à ração de camundongos diabéticos, induzidos por STZ, e promoveu estímulo da oxidação da glicose e da glicogênese e estimulou gradualmente a secreção da insulina. Os autores discutem que o efeito na melhora da glicemia nos animais diabéticos se deve, não exclusivamente, ao aumento da secreção da insulina, pois a redução da glicemia foi observada mesmo quando a dosagem da insulina ainda estava baixa, indicando ação metabólica anti-hiperglicêmica do extrato avaliado.

Os óleos vegetais apresentam, de forma geral, riqueza em ácidos graxos insaturados. Os ácidos graxos atuam como reguladores da resposta inflamatória, pois seus análogos de precursores são estruturalmente relacionados às prostaglandinas e podem servir como inibidores competitivos da sua formação, inibindo a cascata de reações a partir das cicloxigenases e de produtos da lipoxigenase (LIMA et al., 2005).

Os ácidos graxos podem ser classificados de acordo com seu grau de saturação: saturados (SFA), a exemplo o ácido palmítico (C16:0), insaturados, sendo divididos em monoinsaturados (MUFA), a exemplo o ácido oleico ômega 9 (C:18:1), e poliinsaturados (PUFAs), a exemplo os ácidos linoléico ômega 6 (C18:2 n-2) e linolênico ômega 3 (C18:3 n-3) (DAMODARAN; PARKIN; FENNEMA, 2010).

Os mecanismos específicos, nos quais os ácidos graxos insaturados exercem suas propriedades terapêuticas, são bastante variados. A composição de ácidos graxos da membrana celular é um sistema dinâmico e os mecanismos de regulação e compreensão de como agem no organismo humano não estão totalmente esclarecidos.

Os ácidos graxos ômega 3 alfa-linolênico (C18:3 n-3) apresentam forte ação anti-inflamatória e antitrombótica e estão relacionados com a melhoria da sensibilidade à insulina. Além disso, muitos estudos apontam que a interação entre ingestão de PUFA e MUFA pode influenciar a resistência à insulina, sensibilidade à insulina e níveis de glicose plasmática em jejum, em vários tipos de populações. Dentre esses mecanismos, está envolvida a composição de ácidos graxos dos fosfolípidios do músculo esquelético, que tem sido relacionada à resistência periférica da insulina e obesidade, fatores associados ao DM2 (OLALLA; MUNIZ; VAQUERO, 2009).

Torres, Noriega e Tovar (2009) avaliaram os efeitos *in vitro* de ácidos graxos sobre a função e sobrevivência das células β e observaram que estas células podem responder à ação de ácidos graxos sobre a transcrição e transdução de sinais, promovendo sua função e sobrevivência. Outros modelos de exposição aguda das células β a ácidos graxos apoiam a hipótese de amplificação da secreção de insulina, por modulação do metabolismo da glicose (LÓPEZ et al., 2010).

O ácido graxo pode apresentar capacidade de induzir a secreção da insulina, aumentando essa capacidade conforme o comprimento da cadeia e diminuindo, quando há insaturação. Como exemplo, o monoinsaturado ácido oleico (C18:1) apresenta metade da indução insulínica do ácido saturado palmítico (C16:0). No entanto, a exposição aguda ao ácido oleico em células de rato com insulinoma, promoveu aumento da secreção da insulina e diminuiu ação inibitória do TNF (VASSILIOU et al., 2009), ainda havendo contradições relacionadas a essa dinâmica. A secreção da insulina pode ser mediada por processos metabólicos ativados, quando os ácidos graxos atingem o citoplasma e/ou ligam-se a receptores G de superfície celular acoplado à proteína (GPR40), definidos como receptores de ácidos graxos livres (NOLAN et al., 2006).

O potencial efeito terapêutico dos MUFA e, especialmente, do ácido graxo oleico, em um contexto inflamatório, já foi previamente avaliado. O ácido oleico promoveu aumento da secreção de insulina *in vitro*, em linhagens de células INS-1, sensíveis à glicose, mesmo quando as células foram expostas à citocina TNF, sendo esta inibidora da insulina. Os autores discutem que o ácido oleico ativou o receptor de peroxissomo proliferativo (PPAR- γ) o qual apresenta ação anti-inflamatória e pode estar envolvido no mecanismo molecular que inverteu a inibição da insulina pelo TNF (VASSILIOU et al., 2009).

Os monoinsaturados desempenham um papel importante no tratamento padrão do diabetes e apresentam potencial para atuar como reguladores da homeostase da glicose no período interdigestivo ou pós-absortivo (LÓPEZ et al., 2010). A exposição das células β ao ácido palmítico, em longo prazo, reduziu a transcrição do gene da insulina e promoveu apoptose dessas células, enquanto o ácido oleico, citoprotetor, atenuou os efeitos pró-apoptóticos do palmítico (MORGAN et al., 2008; MORGAN et al., 2009). No entanto, esses mecanismos antagônicos ainda não estão totalmente esclarecidos.

Ácidos graxos essenciais linoleico (ω -6) e linolênico (ω -3) podem prevenir o diabetes induzido por aloxano, bem como reforçar a capacidade antioxidante e suprimir a produção de citocinas (KRISHNA MOHAN; DAS, 2001). Os ácidos graxos essenciais apresentam efeito protetor contra citotoxicidade do pâncreas proveniente da STZ e melhoram os níveis de glicemia e insulina sérica (CANETTI et al., 2014). Células β de ratos (RIN-m5F) foram expostas a STZ e tratadas ou não com $4\mu\text{M}$ de ácido linoleico ou oleico. Mesmo expostas aos ácidos graxos, as células apresentaram baixa produção de insulina, no entanto, o ácido linoleico melhorou a viabilidade celular, após a exposição ao STZ por manutenção da estrutura mitocondrial e aumento da biogênese mitocondrial (JENG et al., 2009).

O tratamento com azeite de oliva ou com o óleo da *Nigella sativa*, em modelo experimental de DM1, melhorou complicações diabéticas e níveis de enzimas catalase e arilsulfatases, não sendo observados esses efeitos com o tratamento com óleo de canola (SALMARJI; BALBAA, 2014).

Estudo *in vivo* com camundongos com diabetes induzido por STZ (DM1) e pela dieta (DM2) avaliou o efeito da administração oral do óleo de amendoim, rico em ácido oléico (0,7ml/dia por 21 dias). Os resultados indicaram que o tratamento com o óleo reduziu a glicemia apenas dos animais DM2 e não apresentou efeito algum sobre a glicemia dos animais DM1 (VASSILIOU et al., 2009). Nesse estudo, o óleo só foi administrado após a confirmação do diabetes melito, não havendo pré-tratamento. Desta forma, pode ser considerável um maior efeito protetor do ácido graxo, frente aos danos oxidativos da STZ, do que propriamente um efeito regenerador.

PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DA *ANNONA MURICATA* L.

A gravioleira (*A. muricata*) é uma árvore de grande importância na região quente e semiárida do Nordeste, em razão da sua boa adaptação às condições climáticas da região (NOGUEIRA; MELLO; MAIA, 2005). A graviola é uma das frutas tropicais brasileiras de maior aceitação comercial no mercado nacional. A comercialização, como fruta fresca, atingiu 52 toneladas no ano de 2011, cerca 350% acima do volume comercializado no ano de 2005, segundo dados da Central de Abastecimento de Salvador (EMPRESA BAIANA DE ALIMENTOS, 2011).

O estado da Bahia, Brasil, é considerado o maior produtor mundial de graviola e produz cerca de 8 mil toneladas de frutas por ano. É utilizada na indústria de processamento,

na produção de sucos de fruta e polpas (AGÊNCIA ESTADUAL DE DEFESA AGROPECUÁRIA DA BAHIA, 2011), o que resulta numa grande quantidade de sementes descartadas e não utilizadas comercialmente, tendo-se que uma unidade da fruta pode conter 200 ou mais sementes (ENCINA, 2005). Tal estrutura da planta pode fornecer ingredientes nutricionais ou farmacêuticos a serem explorados em estudos científicos ou, pela riqueza em nutrientes e compostos com propriedades funcionais, agregar qualidade à dieta.

Algumas propriedades da *A. muricata* já foram descritas na literatura científica como analgésico e anti-inflamatório (ISHOLA, 2014); gastroprotetor (MOGHADAMTOUSI et al., 2014); hipotensivo (CARBAJAL et al., 1991); antimalárico (ANTOUN et al., 1993; GBEASSOR et al., 1990); antibacteriano (HEINRICH et al., 1992); antiparasitário (BORIES et al., 1991); e, pela presença de alcaloides, efeitos antidepressivos (HASRAT et al., 1997) e ação antitumoral (SILVA; NEPOMUCENO, 2011; WU et al., 1995). Além dessas propriedades, outras como antidiabética e antioxidante (FLORENCE et al., 2014) e hipoglicemiante (ADEYEMI et al., 2009; ADEWOLE; OJEWOLE, 2009) estão implicadas diretamente no controle do DM.

Em estudos experimentais, o extrato das folhas da *A. muricata* apresentou ação hipoglicemiante e hepatoprotetora. Adeyemi et al. (2009) avaliaram os efeitos da administração intraperitoneal de 100mg/kg de extratos de *A. muricata* em ratos diabéticos, durante 15 dias consecutivos. Os resultados indicaram redução significativa na concentração de glicose no sangue e melhora de peso corporal nos animais diabéticos tratados. Adewole e Ojewole (2009) também avaliaram a administração do extrato da *A. muricata* e, além de observarem redução de glicemia, também relataram aumento da insulina sérica, o que pode ser atribuído ao aumento dos níveis de glutathione GSH hepática, interferindo assim com a progressão da peroxidação lipídica. Os autores sugerem que a indução de diabetes com estreptozotocina (STZ) está associada com o estresse oxidativo nos tecidos hepáticos e que o extrato aquoso de folhas de *A. muricata* tem atividade antioxidante capaz de inibir e/ou impedir dano hepático oxidativo produzido pela STZ.

Florence et al. (2014) também avaliaram o efeito do extrato aquoso das folhas da *A. muricata* por administração oral (100 mg/kg ou 200 mg/Kg) em ratos diabéticos induzidos por STZ. Para avaliação do tratamento, após 2 semanas da indução, os animais receberam o extrato durante 28 dias. Para avaliação do efeito protetor, 3 dias antes da indução do diabetes, os animais receberam o extrato e foram observados durante 2 semanas sem tratamento. No estudo, não foi observado efeito protetor do extrato após 72h antes da indução. Após 14 dias de tratamento, o extrato (100mg/Kg) reduziu os níveis de glicemia até limiares próximos aos animais controles. O extrato da *A. muricata*, durante 28 dias de tratamento, reduziu glicemia, creatinina sérica, MDA, AST, ALT, níveis de nitritos e de LDL-colesterol. Os autores discutem que a atividade antidiabética do extrato pode estar relacionada ao seu efeito hipolipidêmico e ação antioxidante.

Os estudos realizados para identificar propriedade antidiabética da *A. muricata* foram conduzidos para avaliar extratos da folha do fruto. Outras partes da planta, como as

sementes, podem apresentar efeitos positivos para o controle do DM, visto que as sementes contêm ácidos graxos oleico e linoleico (CASTRO et al., 1984), já conhecidos pelas suas propriedades antidiabéticas e anti-inflamatórias (MORGAN, 2008; JENG et al., 2009; MORGAN, 2009; VASSILIOU et al., 2009), além de outros compostos bioativos, que podem ser mais bem explorados em termos de bioprospecção.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização dos produtos naturais são promissores para as células β , na prevenção do contexto pró-inflamatório no início da lesão, prevenção da instalação clínica do DM ou prevenção das complicações do DM instalado, quer seja pelos seus efeitos no controle da glicemia, quer seja por melhoria dos processos de danos oxidativos e inflamatórios.

Os efeitos benéficos e/ou funcionais dos produtos naturais para o organismo humano podem ser alcançados por meio do uso de fitoterápicos ou por consumo direto por meio da dieta habitual. A intervenção nutricional na dieta humana deve estar atrelada a todo o processo de terapêutica do DM autoimune, pois, além de melhorar parâmetros metabólicos do indivíduo, permite diminuir a exposição à alérgenos que iniciam o processo de lesão celular no pâncreas, bem como favorece o consumo de produtos naturais com propriedades antidiabéticas, tais como os óleos vegetais.

A utilização de produtos naturais requer investigação criteriosa de possíveis efeitos tóxicos, como a hepatotoxicidade, que pode culminar em hipoglicemia e não necessariamente no controle do DM. Sendo assim, é relevante o conhecimento mais aprofundado sobre os parâmetros tóxicos e os mecanismos moleculares que expliquem a ação antidiabética identificada para posteriores estudos de intervenção clínica, visando à ação terapêutica ou profilática dos produtos naturais.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-HASSAN, I. A.; ABDEL-BARRY, J. A.; MOHAMMEDA, S. T. The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of *Citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. *J. ethnopharmacol.*, Limerick, v. 71, n. 1/2, p. 325-330, 2000.
- ABDUL-RASOUL, M.; HABIB, H.; AL-KHOULY, M. "The honeymoon phase" in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr. Diabetes*, Copenhagen, v. 7, n. 2, p. 101-107, 2006.
- ADEWOLE, S. O.; OJEWOLE, J. A. O. Protective effects of *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) leaf aqueous extract on serum lipid profiles and oxidative stress in hepatocytes of streptozotocin-treated diabetic rats. *Afr. J. Trad Complement Alter. Med.*, Ile-Ife, v. 6, n. 1, p. 30-41, 2009.
- ADEYEMI, D. A. et al. Anti hyperglycemic activities of *Annona muricata* (Linn). *Afr. J. Trad. Complement Alter. Med.*, Ile-Ife, v. 6, n. 1, p. 62-69, 2009.
- AGÊNCIA ESTADUAL DE DEFESA AGROPECUÁRIA DA BAHIA. **Título do trabalho**. Salvador, ano? Disponível em: <<http://www.adab.ba.gov.br/>>. Acesso em: 1 set. 2015.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.*, Alexandria, v. 38, supl. 1, p. 1-99, 2015.
- ANTOUN, M. D. et al. Screening of the Flora of Puerto Rico for Potential antimalarial Bioactives. *Int. J. Pharmacog.*, Celestijaanlaan, v. 31, n. 4, p. 255-258, 1993.

- ASSUNÇÃO, M. C. F.; SANTOS, I. S.; COSTA, J. S. D. Avaliação do processo da atenção médica: adequação do tratamento de pacientes com *Diabetes mellitus*, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 18, n. 1, p. 205-211, 2002.
- ATARASHI, K. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science (Wash., Washington)*, v. 331, n. 6015, p. 337-341, 2011.
- ATKINSON, M. A.; EISENBARTH, G. S.; MICHELS, A. W. Type 1 diabetes. *Lancet*, London, v. 383, n. 9911, p. 69-82, 2014.
- BAILEY, C. J.; DAY, C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care*, Alexandria, v. 12, n. 8, p. 553-564, 1989.
- BETTELLI, E.; KORN, T.; KUCHROO, V. K. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr. Opin. Immunol.*, Philadelphia, v. 19, n. 6, p. 652-657, 2007.
- BÖNI-SCHNETZLER, M. Free fatty acids induce a proinflammatory response in islets via the abundantly expressed interleukin-1 receptor I. *Endocrinology*, Baltimore, v. 150, n. 12, p. 5218-5229, 2009.
- BORIES, C. et al. Antiparasitic activity of *annona muricata* and *annona cherimolia* seeds. *Planta Med.*, New York, v. 57, n. 5, p. 434-436, 1991.
- CANETTI, L. et al. Linoleic and alpha linolenic acids ameliorate streptozotocin-induced diabetes in mice. *Arch. Physiol. Biochem.*, Lisse, v. 120, n. 1, p. 34-39, 2014.
- CARBAJAL, D. et al. Pharmacological screening of plant decoctions commonly used in cuban folk medicine. *J. Ethnopharmacol.*, Limerick, v. 33, n. 1/2, p. 21-24, 1991.
- CASARES, S.; BRUMEANU, T. D. Insights into the pathogenesis of type 1 diabetes: a hint for novel immunospecific therapies. *Curr. Mol. Med.*, Omaha, v. 1, n. 3, p. 357-378, 2001.
- CASTRO, F. A. et al. Características físicas e químicas da graviola. *Pesq. Agropec. Bras.*, Brasília, v. 19, n. 3, p. 361-365, 1984.
- CNOP, M. et al. Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. *Diabetes*, New York, v. 54, suppl. 2, p. S97-107, 2005.
- DAMODARAN, S.; PARKIN, K. L.; FENNEMA, O. R. *Química de alimentos de Fennema*. 4. ed. Porto alegre: Artmed, 2010. 900 p.
- DANAIEI, G. et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*, London, v. 378, n. 9785, p. 31-340, 2011.
- DEEDS, M. C. et al. Single dose streptozotocin induced diabetes: considerations for study design in islet transplantation models. *Lab. Anim.*, London, v. 45, n. 3, p. 131-140, 2011.
- DORNAS, W. C. et al. Efeitos antidiabéticos de plantas medicinais. *Rev. Bras. Farmacogn.*, São Paulo, v. 19, n. 2, p. 488-500, 2009.
- EIZIRIK, D. L.; MIANI, M.; CARDOZO, A. K. Signalling danger: endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in pancreatic islet inflammation. *Diabetologia*, Berlin, v. 56, n. 2, p. 234-241, 2013.
- EMPRESA baiana de alimentos. Disponível em: <www.ebal.ba.gov.br/novagestao>. Acesso em: 28 dez. 2011.
- ENCINA, C. L. *Annona* spp: atemoya, cherimoya, soursop and sugar apple. In: LITZ, R. E. (Ed). *Biotechnology of fruits and nut crops*. Wallingford: Oxfordshire, UK, 2005. p. 74-87. (Biotechnology in Agriculture Series, 29).
- EBBELL, B.; BANOVI JUNIOR, L. *Papyrus Ebers: the greatest Egyptian medical document*. Copenhagen: Levin and Munksgaard, 1937. 135p.
- FERNANDES, A. P. M. et al. Fatores imunogenéticos associados ao diabetes mellitus do tipo 1. *Rev. Latinoam. Enferm.*, Ribeirão Preto, v. 13, n. 5, p. 743-749, 2005.
- FLORENCE, N. T. et al. Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.*, Limerick, v. 151, n. 2, p. 784-790, 2014.
- FRIGERIO, S. et al. Cells Are Responsible for Cxcr3-Mediated T-Cell Infiltration in Insulinitis. *Nat. Med.*, New York, v. 8, n. 12, p. 1414-1420, 2002.
- GBEASSOR, M., et al. *In vitro* antimalarial activity of six medicinal plants. *Phytother. Res.*, Malden, v. 4, n. 3, p. 115-117, 1990.

- GRAY, A. M.; FLATT, P. R. Insulin-releasing and insulin-like activity of *Agaricus campestris* (mushroom). *J. Endocrinol.*, London, v. 157, p. 259-266, 1998.
- GRAY, A. M.; FLATT, P. R. Insulin-releasing and insulinlike activity of the traditional anti-diabetic plant *Coriandrum sativum* (Coriander). *Brit. J. Nutr.*, London, v. 81, n. 3, p. 203-209, 1999.
- GRAY, A. M.; FLATT, P. R. Pancreatic and extra-pancreatic effects of the traditional anti-diabetic plant, *Medicago sativa* (lucerne). *Br. J. Nutr.*, London, v. 78, n. 2, p. 325-334, 1997.
- GRIECO, F. A. et al. IL-17A increases the expression of proinflammatory chemokines in human pancreatic islets. *Diabetologia*, Berlin, v. 57, n. 3, p. 502-511, 2013.
- HASRAT, J. A. et al. Isoquinoline derivatives isolated from the fruit of *Annona muricata* as 5-HT₂ and 5-HT_{1A} receptor agonists in rats: unexploited antidepressive (lead) products. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v. 49, n. 11, p. 1145-1149, Nov, 1997.
- HEINRICH, M. et al. Parasitological and microbiological evaluation of mixe indian medicinal plants (Mexico). *J. Ethnopharmacol.*, Limerick, v. 36, n. 1, p. 81-85, 1992.
- HONEYMAN, M. C. et al. Evidence for molecular mimicry between human T cell epitopes in rotavirus and pancreatic islet autoantigens. *J. Immunol.*, Baltimore, v. 184, n. 4, p. 2204-2210, 2010.
- HUO, Y.; WINTERS, W. D.; YAO, D. L. Prevention of diet-induced type 2 diabetes in the C57BL/6J mouse model by an antidiabetic herbal formula. *Phytother. Res.*, London, v. 17, p. 48-55, 2003.
- ISHOLA, I. O. Mechanisms of analgesic and anti-inflammatory properties of *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) fruit extract in rodents. *J. Med. Food.*, Larchmont, v. 17, n. 12, p. 1375-1382, 2014.
- JENG, J. Y. et al. Linoleic acid promotes mitochondrial biogenesis and maintains mitochondrial structure for prevention of streptozotocin damage in RIN-m5F cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Tokyo, v. 73, n. 6, p. 1262-1267, 2009.
- JIN, Z. G.; BERK, B. C. Role of secreted oxidative stress-induced factors (SOXFs) in the pathogenesis of atherosclerosis. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.*, Paris, v. 97, n. 12, p. 1256-1259, 2004.
- KATZ, J.; BENOIST, C.; MATHIS, D. Major histocompatibility complex class I molecules are required for the development of insulinitis in non-obese diabetic mice. *Eur. J. Immunol.*, Weinheim, v. 23, n. 12, p. 3358-3360, 1993.
- KATZ, S. M. et al. Efficacy of ICAM-1 antisense oligonucleotide in pancreatic islet transplantation. *Transplant. Proc.*, New York, v. 27, n. 6, p. 3214, 1995.
- KIMPIMÄKI, T. et al. Short-term exclusive breastfeeding predisposes young children with increased genetic risk of Type I diabetes to progressive beta-cell autoimmunity. *Diabetologia*, Berlin, v. 44, n. 1, p. 63-69, 2001.
- KNIP, M.; VIRTANEN, S. M.; AKERBLOM, H. K. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 91, n. 5, p. 1506-13, 2010.
- KNIP, M.; SIMELL, O. Environmental triggers of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, New York, v. 2, n. 7, p. 1-15, 2012.
- KRISHNA MOHAN, I; DAS, U. N. Prevention of chemically induced diabetes mellitus in experimental animals by polyunsaturated fatty acids. *Nutrition*, Burbank, v. 17, n. 2, p. 126-151, 2001.
- LARSEN, L. et al. Extracellular signal-regulated kinase is essential for interleukin-1-induced and nuclear factor kappaB-mediated gene expression in insulin-producing INS-1E cells. *Diabetologia*, Berlin, v. 48, n. 12, p. 2582-2590, 2005.
- LI, W. L. et al. Natural medicines used in the traditional chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *J. Ethnopharmacol.*, Limerick, v. 92, n. 1, p. 1-21, 2004.
- LIEBERMAN, S. M. et al. Identification of the β Cell Antigen Targeted by a Prevalent Population of Pathogenic Cd8+ T Cells in Autoimmune Diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, Washington, v. 100, n. 14, p. 8384-8388, 2003.
- LIMA, J. A. et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of an acid fraction of the seeds of *Carpotroche brasiliensis* (Raddi) (Flacourtiaceae). *Braz. J. Med. Biol. Res.*, Ribeirão Preto, v. 38, n. 7, p. 1095-1103, 2005.
- LIU, E.; EISENBARTH, G. S. Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 31, n. 2, p. 391-410, 2002.
- LÓPEZ, S. et al. The influence of major dietary fatty acids on insulin secretion and action. *Cur. Opin. Lipidol.*, London, v. 21, n. 1, p. 15-20, 2010.

- MARLES, R. J.; FARNSWORTH, N. R. Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine*, Stuttgart, v. 2, n. 2, p. 137-189, 1995.
- MATHERS, C. D.; LONCAR, D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.*, San Francisco, v. 3, n. 11, p. e442, 2006.
- MATHIS, D.; BENOIST, C. Back to Central Tolerance. *Immunity*, Cambridge, v. 20, n. 5, p. 509-516, 2004.
- MEJÍA-LEÓN, M. E.; CALDERÓN DE LA BARCA, A. M. Diet, Microbiota and Immune System in Type 1 Diabetes Development and Evolution. *Nutrients*, Basel, v. 7, n. 11, p. 9171-9184, 2015.
- MIKULKOVA, Z. et al. Numerical defects in CD8 + CD28- T-suppressor lymphocyte population in patients with type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis. *Cell. Immunol.*, New York, v. 262, n. 2, p. 75-79, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília, 2006. 60 p.
- MOGHADAMTOUSI, S. Z. et al. Gastroprotective activit of *Annona muricata* leaves against ethanol-induced gastric injury in rats via Hsp70/Bax involvement. *Drug. Des. Devel. Ther.*, Macclesfield, v. 28, n. 8, p. 2099-2110, 2014.
- MORAN, A. et al. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet*, London, v. 381, n. 9881, p. 1905-1915, 2013.
- MORGAN, N. G et al. Fatty acids and beta-cell toxicity. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, London, v. 12, n. 2, p. 117-122, 2009.
- MORGAN, N. G. et al. The cytoprotective actions of long-chain mono unsaturated fatty acids in pancreatic beta-cells. *Biochem. Soc. Trans.*, London, v. 36, n. Pt 5, p. 905-908, 2008.
- NAKAYAMA, M. et al. Prime role for an insulin epitope in the development of type [Thinsp]1 diabetes in nod mice. *Nature*, London, v. 435, n. 7039, p. 220-223, 2005.
- NEGRI, G. Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 121-142, 2005.
- NOGUEIRA, E. A.; MELLO, N. T. C.; MAIA, M. L. Produção e comercialização de anonáceas em São Paulo e Brasil. *Informações Econômicas*, São Paulo, v. 35, n. 2, p. 51-54, fev. 2005.
- NOLAN, C. J. et al. Fatty acid signaling in the beta-cell and insulin secretion. *Diabetes*, Quebec, v. 55, supl. 2, p. S16-23, 2006.
- NORRIS, J. M. et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*, Chicago, v. 290, n. 13, p. 1713-1720, 2003.
- ODEGAARD, J. I.; CHAWLA, A. Connecting type 1 and type 2 diabetes through innate immunity. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, New York, v. 2, n. 3, p. 1-18, 2012.
- OLALLA, L. M. S.; MUNIZ, F. J. S.; VAQUERO, M. P. N-3 fatty acids in glucose metabolism and insulin sensitivity, *Nutr. Hosp.*, Madrid, v. 24, n. 2, p. 113-127, 2009.
- ONENGUT-GUMUSCU, S.; CONCANNON, P. Mapping genes for autoimmunity in humans: type 1 diabetes as a model. *Immunol. Rev.*, Copenhagen, v. 190, p. 182-194, 2002.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Diabetes. Fact sheet N°312, março 2013. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>>. Acesso em: 5 fev. 2013a.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Traditional medicine**. Fact sheet N°134, maio 2003. Disponível em: <http://www.who.int/topics/plants_medicinal/en/>. Acesso em: 5 fev. 2013b.
- PETROVSKY, N. et al. The Role of Fas Ligand in Beta Cell Destruction in Autoimmune Diabetes of Nod Mice. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, New York, v. 958, n. 1, p. 204-208, 2002.
- PETTITT, D. J. et al. Prevalence of diabetes in U.S. Youth in 2009: The search for diabetes in youth study. *Diabetes Care*, Alexandria, v. 37, n. 2, p. 402-408, 2014.
- POCIOT, F. et al. Genetics of type 1 diabetes: What's next? *Diabetes*, Quebec, v. 59, n. 7, p. 1561-1571, 2010.
- PODACK, E. R. et al. Function of granule perforin and esterases in T cell-mediated reactions. Components required for delivery of molecules to target cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, New York, v. 532, p. 292-302, 1988.
- RAKIETEN, N.; RAKIETEN, M. L.; NADKARNI, M. V. Studies on the diabetogenic action of streptozotocin (NSC-37917). *Cancer Chemother. Rep.*, Bethesda, v. 29, p. 91-98, 1963.

- REDONDO, M. J. LADA: time for a new definition. *Diabetes.*, Quebec, v. 62, n. 2, p. 339-340, 2013.
- SALMARJI, R.; BALBAA, M. Anti-diabetic activity of different oils through their effect on arylsulfatases. *J. Diabetes Metabol. Disord.*, London, v. 13, n. 116, p. 1-8, 2014.
- SILVA, L. M.; NEPOMUCENO, J. C. Efeito modulador da polpa da graviola (*Annona muricata*) sobre a carcinogenicidade da mitomicina C, avaliado por meio do teste para detecção de clones de tumor (warts) em *Drosophila melanogaster*. *Rev. Núcleo Inter. Pesq. Ext.*, Patos de Minas, v. 1, n. 8, p. 80-94, 2011.
- SIMMONS, K.; MICHELS, A. W. Lessons from type 1 diabetes for understanding natural history and prevention of autoimmune disease. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*, Maryland Heights, v. 40, n. 4, p. 797-811, 2014.
- SKYLER, J. S. Toward primary prevention of type 1 diabetes. *JAMA.*, Chicago, v. 313, n. 15, p. 1520-1521, 2015.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014*. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional, 2013. 365 p.
- STASSI, G. et al. Nitric oxide primes pancreatic beta cells for fas-mediated destruction in insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Exp. Med.*, New York, v. 186, n. 8, p. 1193-1200, 1997.
- SUK, K. et al. IFN- γ /TNF- α Synergism as the final effector in autoimmune diabetes: a key role for stat1/irf1 regulatory factor-1 pathway in pancreatic β cell death. *The J. Immunol.*, Bethesda, v. 166, n. 7, p. 4481-4489, 2001.
- SWANSTON-FLATT, S. K. et al. Traditional plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetologia.*, Berlin, v. 33, n. 8, p. 462-464, 1990.
- TOLDI, G. et al. Lymphocyte activation in type 1 diabetes mellitus: the increased significance of Kv1.3 potassium channels. *Immunol. Lett.*, Genova, v. 133, n. 1, p. 35-41, 2010.
- TORRES, N.; NORIEGA, L.; TOVAR, A. R. Nutrient modulation of insulin secretion. *Vitam. Horm.*, New York, v. 80, p. 217-244, 2009.
- VAARALA, O.; ATKINSON, M. A.; NEU, J. A. The "perfect storm" for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes.*, Quebec, v. 57, n. 10, p. 2555-2562, 2008.
- VAN BELLE, T. L.; COPPIETERS, K. T.; VON HERRATH, M. G. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol. Rev.*, Praha, v. 91, n. 1, p. 79-118, 2011.
- VARANASI, V. et al. Cytotoxic mechanisms employed by mouse T cells to destroy pancreatic β -cells. *Diabetes.*, Quebec, v. 61, n. 11, p. 2862-2870, 2012.
- VASSILIOU, E. K. et al. Oleic acid and peanut oil high in oleic acid reverse the inhibitory effect of insulin production of the inflammatory cytokine TNF- α both in vitro and in vivo systems. *Lipids Health Dis.*, London, v. 8, p. 25-35, 2009.
- VOLPATO, G. T. et al. Revisão de plantas brasileiras com comprovado efeito hipoglicemiante no controle do Diabetes mellitus. *Rev. Bras. Plantas Med.*, Campinas, v. 4, n. 2, p. 35-45, 2002.
- VOLTARELLI, J. C. Transplante de células-tronco hematopoéticas no diabete melito do tipo I. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São Paulo, v. 26, n. 1, 2004.
- WILLCOX, A. et al. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin. Exp. Immunol.*, London, v. 155, n. 2, p. 173-181, 2009.
- WOO, W. et al. A novel high-throughput method for accurate, rapid, and economical measurement of multiple type 1 diabetes autoantibodies. *J. Immunol. Meth.*, Amsterdam, v. 244, n. 1/2, p. 91-103, 2000.
- WU, F. et al. Two new cytotoxic monotetrahydrofuran Annonaceous acetogenins, anomuricins A and B, from the leaves of *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.*, Cincinnati, v. 58, n. 6, p. 830-836, June. 1995.

AZULEJOS DA REITORIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



Uma mulher em solo toca triângulo, empunhando baquetas.

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DAS CARACTERÍSTICAS TOMOGRÁFICAS DE AMELOBLASTOMA E TUMOR ODONTOGÊNICO QUERATOCÍSTICO

*Leila Brito de Queiroz Ribeiro
Paulo Sérgio Flores Campos
Ieda Margarida Crusóe-Rebello*

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

Os tumores odontogênicos (TO) são neoplasias derivadas de componentes epiteliais, ectomesenquimais ou ambos, com estruturas associadas ao desenvolvimento dentário. Os TO representam de 2,97% a 4,76% das lesões diagnosticadas em ambiente odontológico e são benignas, raras, de crescimento lento e apresentam variações clínicas e histopatológicas (AVELAR et al., 2008; OSTERNE et al., 2011). O diagnóstico imagiológico dessas lesões pode ser um desafio, devido à similaridade entre os achados. Dentre os tumores odontogênicos, o ameloblastoma (AM) e o tumor odontogênico queratocístico (TOQ), juntamente com os odontomas e mixomas, são os mais prevalentes, nos mais diversos estudos (JING et al., 2007; LUO; LI, 2009).

Os AM são derivados de remanescentes epiteliais de localização intra ou extraósseas. Apresentam, geralmente, crescimento lento e curso assintomático, porém, podem atingir grandes proporções, terem alto poder de invasão e destruição locais, induzindo reabsorções ósseas e dentárias, além de provocar deformidades orofaciais significativas (FIGUEIREDO et al., 2014; FREGNANI et al., 2010). De acordo com os aspectos imagiológicos, os AM se apresentam como lesões radiolúcidas ou hipoatenuantes, bem definidas, uniloculares ou multiloculares (FIGUEIREDO et al., 2014; KIM; JANG, 2001). As lesões podem ser expansivas ou infiltrativas, induzir alterações ósseas, reabsorver raízes, promover deslocamento dentário e invadir tecidos moles adjacentes. Apesar dos achados imagiológicos característicos, eles não são patognomônicos dos AM. A utilização de tomografia computadorizada, técnica que utiliza programas de reconstrução e possibilita a visualização das estruturas em três dimensões, pode auxiliar no diagnóstico e possibilitar um planejamento cirúrgico adequado (HAYASHI et al., 2002; SADDY et al., 2005; SAMPSON; POGREL, 1999).

Os TOQ são tumores originados de remanescentes epiteliais, reclassificados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2005. Apresentam crescimento lento, infiltrativo, geralmente assintomático e são detectados, na maioria dos casos, por meio dos exames de

rotina. O TOQ apresenta comportamento agressivo e potencial de recidiva. Histologicamente, ele tem características peculiares, distintas dos outros tumores odontogênicos, como a camada de paraqueratina com aspecto ondulado ou corrugado (BARNES et al., 2005; GONZALEZ-ALVA et al., 2008; SHEAR; SPEIGHT, 2007). Radiograficamente, os TOQ se apresentam com aspecto unilocular ou multilocular e podem estar associado a dentes não irrompidos/inclusos e induzir deslocamento dentário. A utilização da tomografia computadorizada pode auxiliar na sugestão diagnóstica, uma vez que os achados imagiológicos dos TOQ são comuns a outras lesões (APAJALAHTI et al., 2011; MIN et al., 2013).

TUMORES ODONTOGÊNICOS

Tumores odontogênicos (TO) são considerados lesões neoplásicas raras, com variações clínicas, radiográficas e histopatológicas de difícil diagnóstico e de terapêutica desafiadora. São derivados de componentes epiteliais, ectomesenquimais ou ambos, com estruturas associadas ao desenvolvimento dentário (HENRIQUES et al., 2009; PEREIRA et al., 2010; RAMOS et al., 2014). Diversos estudos epidemiológicos desses tumores já foram realizados em várias partes do mundo e a distribuição geográfica é variável. Esses estudos possibilitam um conhecimento mais preciso da ocorrência dessas lesões nas diferentes populações, o que auxilia na identificação dos fatores de risco e de possíveis fatores associados ao desenvolvimento (AVELAR et al., 2008; LUO; LI, 2009; MOSQUEDA-TAYLOR, 2008; OSTERNE et al., 2011).

Os TO são lesões de maior prevalência na mandíbula, principalmente no ramo posterior, durante as primeiras décadas de vida (AVELAR et al., 2008; JING et al., 2007; LUO; LI, 2009; RAMOS et al., 2014). Estudos revelam diferenças significativas na distribuição dos TO quanto ao gênero. De acordo com o estudo realizado por Luo e Li (2009), dos 1309 casos de TO na população chinesa, 751 foram do sexo masculino e 558 do sexo feminino, assim como o estudo realizado Jing et al. (2007), também na China, no qual a razão entre os sexos masculino e feminino foi de 1,4:1. Porém, no estudo realizado por Osterne et al. (2011), no Brasil, a prevalência desses tumores foi maior no sexo feminino (1:0,62).

De acordo com a classificação, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou a primeira edição dos *Tipos histológicos dos tumores odontogênicos*, em 1971, e a segunda edição, em 1992. Porém, devido à diversidade das lesões, existiam controvérsias acerca da classificação, da terminologia e do diagnóstico. Em 2005, a terceira edição foi publicada, com algumas entidades patológicas alteradas e outras incluídas. São seis as principais alterações na nova classificação, comparadas às edições anteriores. De acordo com a nova classificação, o Queratocisto Odontogênico Paraqueratinizado é considerado um tumor benigno de células epiteliais e passou a ser denominado Tumor Odontogênico Queratocístico (TOQ).

O comportamento biológico desses tumores varia de proliferação hamartomatosa, com variados graus de diferenciação.; tumores benignos não agressivos e agressivos; a tumores malignos com capacidade metastática. Na maioria dos casos, os TO apresentam cres-

cimento autolimitado, geralmente assintomático. Crescimento rápido e sintomatologia dolorosa geralmente estão associados a tumores de natureza maligna (BUCHNER; MERREL; CARPENTER, 2006; JORDAN; SPEIGHT, 2009; OSTERNE et al., 2011).

Os tumores odontogênicos representam de 2,97% (OSTERNE et al., 2011) a 4,76% (AVELAR et al., 2008) das biópsias de lesões realizadas em serviço odontológico. Noventa e cinco por cento de todos os TO reportados em estudos de larga série são benignos e, aproximadamente, 75% são representados por ameloblastomas (AM), tumor odontogênico queratocístico (TOQ), odontomas (OD) e mixomas (MX). No estudo realizado por Jing et al. (2007), o ameloblastoma foi o tumor mais prevalente (40,3%), seguido do TOQ (35,85%), enquanto nos estudos realizados por Luo e Li, (2009) e por Avelar et al. (2008) o TOQ foi o mais prevalente, representando 38,73% e 30% dos TO, respectivamente, seguido do ameloblastoma (36,52% e 23,7%, respectivamente). No estudo realizado por Guerrisi, Pilloni e Keszler (2007), em crianças e adolescentes na Argentina, o odontoma (50,9%) foi o mais prevalente, seguido do ameloblastoma (18,3%).

Em estudo realizado por Sekerci et al. (2015), durante 15 anos na Turquia, os TO representaram 2,74% das 7942 biópsias registradas. Destas, 94,04% foram benignas e 5,96% malignas. A mandíbula foi a localização anatômica mais comum (77,9%) e houve leve predileção pelo sexo masculino (50,5%). O ameloblastoma foi o TO mais prevalente (30,28%), seguido do TOQ (19,5%), odontoma (13,4%) e mixoma odontogênico (8,5%).

Muitos tumores odontogênicos apresentam um curso assintomático nos estágios iniciais, sendo, muitas vezes, detectados em exames radiográficos de rotina. Os TO podem se apresentar como lesões uniloculares ou multiloculares, radiolúcidas (ameloblastoma, TOQ e mixomas), mistas (tumor odontogênico cístico calcificante) ou radiopacas (tumor odontogênico epitelial calcificante) (RAMOS et al., 2014). O diagnóstico imaginológico dessas lesões permanece um desafio diário para os profissionais, devido à variedade de lesões e a inespecificidade entre os achados (THEODOROU; THEODOROU; SARTORIS, 2007; RAMOS et al., 2014).

Dentre os exames radiográficos, o exame panorâmico é uma excelente ferramenta no diagnóstico preliminar das alterações que acometem o sistema estomatognático do indivíduo, pela facilidade de execução, baixa dose de exposição, e visualização e análise da dentição completa do osso alveolar, da articulação temporomandibular e das estruturas adjacentes. Desde 1998, no Brasil, realiza-se este exame em sistema digital, o que proporciona melhor resolução de imagem e menor dose de radiação. Porém, o diagnóstico de lesões através dessa ferramenta é limitado, devido às sobreposições e distorções de estruturas e da impossibilidade de manipulação de imagens para detectar achados imaginológicos característicos de algumas patologias (ARIJI et al., 2011; RUSHTON; HORNER, 1996; RUSHTON; HORNER; WORTHINGTON, 1999; 2002).

Atualmente, a TC é a técnica imaginológica de escolha para diagnóstico das lesões do complexo maxilofacial e a TC do tipo *multislice* permite a aquisição de informações detalhadas acerca da estrutura óssea envolvida, além de proporcionar uma definição precisa da

extensão da lesão, envolvimento e/ou comprometimento de estruturas adjacentes. É possível também a obtenção de características de tecido mole, utilizando as corretas ferramentas e filtros (BOEDDINGHAUS; WHYTE, 2008). Outra vantagem para utilização da TC no diagnóstico de lesões é a possibilidade de mensurar o coeficiente de atenuação – Unidades Hounsfield (UH), e através deste, diferenciar tecidos. Os valores de UH refletem o conteúdo e a composição do tumor, como, por exemplo, predominância de fluido, células ou estruturas vasculares (CRUSOÉ-REBELLO et al., 2009; FRAME; WAKE, 1981).

AMELOBLASTOMA

O ameloblastoma (AM) é uma neoplasia odontogênica benigna, oriunda de remanescentes epiteliais de localização intra ou extraóssea. Pode ser derivado dos restos da lâmina dentária de um órgão do esmalte em desenvolvimento (restos de Serres), do revestimento epitelial de um cisto odontogênico ou de células basais da mucosa oral. Descrito pela primeira vez em 1968 por Broca, desde o início despertou grande controvérsia sobre sua origem e sinonímia (BARNES et al., 2005; JORGE; MIRACCA; SANTOS, 1988).

É o segundo tumor odontogênico mais comum, representando, a depender do grupo populacional estudado, de 11,7% a 73,3% de todos os tumores odontogênicos (ADEBAYO; AJIKE; ADEKEYE, 2005; BUCHNER; MERREL; CARPENTER, 2006; GUPTA; PONNIAH, 2010; JING et al., 2007; LUO; LI, 2009; NAZ et al., 2014) e cerca de 1% a 2,97% de todos os tumores e cistos dos maxilares (COSTA et al., 2008; OSTERNE et al., 2011; PEREIRA et al., 2010; REICHART; PHILIPSEN; SONNER, 1995; SIAR; LAU; NG, 2012). No Brasil, a frequência de AM, em estudos com tumores odontogênicos, varia de 20% a 35,8% (AVELAR et al., 2008; COSTA et al., 2012; OSTERNE et al., 2011; PEREIRA et al., 2010; RAMOS et al., 2014; SERVATO et al., 2013).

É uma lesão que pode ocorrer em qualquer idade, mas é incomum em crianças e adolescentes e apresenta maior incidência nas segunda e terceira décadas de vida (ORD et al., 2002). Na maioria dos casos relatados, tem localização mandibular, especialmente no ramo posterior, apresenta crescimento lento e geralmente é assintomático, sendo muitas vezes detectado casualmente por exames radiográficos de rotina. Quando há sintomatologia, os pacientes se queixam de inchaço, de crescimento lento e assimetria facial crescente; raramente, há relatos de dor, parestesia, perda dentária, perda de adaptação da prótese, fístula ou má-oclusão. O AM pode ter alto poder de invasão e destruição locais e deformações faciais, quando presentes, podem ser severas (FERNANDES et al., 2005; JORGE; MIRACCA; SANTOS, 1988; MENDENHALL et al., 2007; REICHART; PHILIPSEN; SONNER, 1995).

Chidzonga, Perez e Alvarez (1996) realizaram estudo durante 10 anos (1982 a 1991), com 117 ameloblastomas, dos quais 95,7% tinham localização mandibular e a média de idade foi de 28 anos no momento do diagnóstico. Nesse estudo, todos os pacientes apresentavam edema na região e a maioria não relatou sintomatologia dolorosa, porém se queixou

de desconforto local (80,3%). Fístulas estavam presentes em 5% dos casos e mobilidade dentária em 68,4%, porém não houve parestesia.

Em estudo realizado por Kim e Jang (2001), na Coreia, com 71 pacientes portadores de AM, a média de idade foi de 30,4 anos, sendo que 54,9% eram do sexo masculino e 87,3% tinham localização mandibular. Quanto aos sinais e sintomas clínicos, em 38% dos pacientes o edema estava presente, 8,5% apresentaram dor, 11,3% desconforto local e 4,2% apresentaram coleção purulenta, como sinais e sintomas isolados. Em 9,9%, o edema e desconforto estavam presentes e em 11,3%, a dor e edema. Parestesia foi relatada associada à dor em 1,4% dos casos.

Alguns estudos não apontam predileção pelo sexo, como o estudo realizado por Reichart, Philipsen e Sonner (1995), que analisaram o perfil biológico do ameloblastoma em 3677 casos, assim como o estudo realizado por Chidzonga, Perez e Alvarez (1996), com 117 ameloblastomas. Porém, em análise retrospectiva de 340 casos, Siar, Lau e Ng (2012) e Kim e Jang. (2001) detectaram uma maior prevalência de ameloblastoma no sexo masculino, com uma taxa de 1,4:1 e 1,2:1, respectivamente, e, no estudo retrospectivo de 5 anos realizados por Osterne et al. (2011), na população brasileira, foi detectada também uma prevalência maior no sexo masculino (1,28:1). Já no estudo realizado por Figueiredo et al. (2014), durante o período de 2008 a 2011, com 11 ameloblastomas, 63,63% das lesões foram detectadas no sexo feminino.

Quanto à predileção de ocorrência dessa lesão por raça, os diversos estudos não são conclusivos. Saddy et al. (2005) afirmaram que, em relação à etnia, observa-se que a incidência dessas neoplasias acomete a população de origem das pesquisas, indiferentemente a uma prevalência por um ou outro grupo étnico. Em estudo clínico-patológico realizado no Brasil por Fregnani et al. (2010), com 121 lesões de AM, essas foram mais prevalentes na raça caucasiana (72%).

Já em estudo realizado por Santos et al. (2014), com 112 lesões de AM, na Universidade Federal de Pernambuco, 75 delas estavam presentes em negros, enquanto 37, em brancos ou caucasianos. Os autores sugerem influência de fatores raciais na incidência de AM na população nordestina do país. Nesse estudo, a idade média dos pacientes foi de 35,1 anos, a prevalência foi levemente maior no sexo feminino (67,2%) e 84,8% tinham localização mandibular.

De acordo com a classificação clínico-histológica, os variantes de ameloblastoma são: sólido/multicístico (ASM), unicístico (AU), desmoplásico (AD) e periférico (AP), este último com localização extraóssea. Os tipos multicístico e unicístico são os mais comuns (BARNES et al., 2005). A variação clínico-histológica do tumor merece ser considerada separadamente, devido às considerações terapêuticas e ao prognóstico diferente (FREGNANI et al., 2010; SIAR; LAU; NG, 2012)

No estudo com 340 casos de AM, realizados na Malásia por Siar, Lau e Ng (2012), 65% eram de ASM, 28% de AU, 6,4% AD e 0,6% AP. Nesse estudo, de acordo com a média de idade e o tipo de AM, nos casos de ASM a média foi de 31,7 anos, enquanto nos AU foi de 23,7.

A maioria das lesões dos tipos ASM (47,1%) e AU (56,8%) localizava-se no ramo posterior da mandíbula, enquanto o AD (36,4%) envolveu preferencialmente a porção anterior. O estudo realizado por Kim e Jang, em 2001, também reportou uma incidência maior dos AU em faixa etária mais baixas, comparando com os outros tipos de AM. Em estudo realizado por Fulco et al. (2010), com 54 casos, o ASM teve localização preferencial na mandíbula, enquanto o AD em região anterior da maxila, porém esses dois tipos de AM compartilham características como tumefações assintomáticas e crescimento lento, além de apresentarem distribuição similar entre os sexos.

Em relação ao tipo de AM, em estudos realizados no Brasil, Fregnani et al. (2010), em São Paulo, detectaram 113 (93%) lesões do tipo ASM, das 121 lesões analisadas. Dos 154 AM analisados por Fernandes et al. (2005), em Belo Horizonte, 81,6% foram do tipo ASM, 17% unicístico e 1,4% periférico. Porém, em estudo de Pereira et al. (2010), na Universidade Federal da Bahia, das 71 biópsias analisadas, o tipo mais prevalente foi o AU, representando 50% das amostras, seguido de ASM, com 41,1%, do periférico, 4,2%, sendo que 4,2% não tiveram diagnóstico definido.

De acordo com o padrão histológico dos ASM, são dois os tipos mais comuns: o padrão folicular e o padrão plexiforme. Os padrões acantomatoso, de células granulares e de células basais, são mais raros (SIAR; LAU; NG, 2012). O tipo folicular é mais facilmente reconhecido, com ilhas de ninhos epiteliais limitadas por epitélio ameloblástico característico, com retículo estrelado central, em meio a um estroma colagenizado. Já o padrão plexiforme é representado por linhas e cordões de células interconectadas (BARNES et al., 2005; BLACK; ADDANTE; MOHILA, 2010).

Segundo Costa et al. (2008), em estudo retrospectivo de ameloblastoma entre 1997 e 2007, foram analisados 24 casos de ameloblastoma e, quanto ao padrão histopatológico de lesões multicísticas, foram observados 7 casos (30,4%) foliculares, 3 (13%) plexiformes e 1 (4,8%) de células granulares. A combinação de mais de um padrão foi encontrada em 7 casos, caracterizada pela variante folicular com áreas acantomatosas (4 casos – 17,4%), folicular com áreas plexiformes 1 caso – 4,3%) e plexiforme com áreas foliculares 2 casos – 8,7%). Estudo realizado por Pereira et al. (2010), na Bahia, dos 22 ameloblastomas sólidos, 14 apresentaram o tipo folicular, 3 o tipo plexiformes e 5, ambos padrões: folicular e plexiforme.

Inicialmente descrito por Robinson e Martinez (1977), o AU representa 5 a 15% dos AM diagnosticados e é reportado como o tipo que apresenta comportamento biológico menos agressivo e menor taxa de recorrência quando comparado com o ASM. O termo ameloblastoma unicístico se refere a uma lesão de aparência clínica e radiográfica de um cisto odontogênico, mas histologicamente é caracterizada por epitélio ameloblástico, revestindo uma cavidade cística com ou sem proliferação luminal ou mural (LI et al., 2000). De acordo com o padrão histológico, pode ser luminal, quando o tumor está confinado à superfície luminal do cisto; intraluminal, caracterizado pelo crescimento tumoral em direção ao lúmen do cisto; ou mural, no qual a parede fibrosa do cisto está infiltrada por ameloblastoma folicular ou plexiforme (BARNES, et al., 2010; BLACK; ADDANTE; MOHILA, 2010).

Buchner, Merrel e Carpenter (2006) realizaram um estudo com 127 casos de ameloblastoma, dentre os quais 58 eram do tipo unicístico. A média de idade dos AU foi de 29,4 anos, variando de 10 a 71 anos. Esse tipo de lesão foi mais prevalente no sexo feminino (59%), na mandíbula (96%) e no ramo posterior (84%). A maioria das lesões estava associada à impactação dentária e o terceiro molar inferior era o dente mais acometido (PHILIPSEN; REICHART, 1998).

Em relação aos parâmetros clínicos para ASM e AU, no estudo realizado por Hertog et al. (2012) durante 40 anos na Holanda, não houve diferença entre os achados ou relatos. Porém, em revisão realizada por Philipsen e Reichart (1998), com 193 casos publicados na literatura, foram verificadas diferenças relevantes entre ASM e AU. A associação entre ASM e dentes impactados é de 15% a 40%, enquanto nos AU essa frequência é de 52% a 80%. A reabsorção radicular nos ASM é mais frequente que nos AU e a média de idade dos pacientes diagnosticados nos AU é menor que nos pacientes com ASM. Além desses fatores, a prevalência dos achados radiográficos também difere.

O AD representa, em diversos estudos, menos de 13% de todos os ameloblastomas e, desde 2005, foi considerado pela OMS um tipo clinicopatológico distinto. É considerada uma lesão benigna, localmente invasiva, com maior prevalência na região anterior dos maxilares. Tem frequência discretamente maior no sexo masculino e a média de idade de apresentação varia da terceira à quinta décadas de vida. Histologicamente, forma cordões ou ilhas de epitélio odontogênico em um estroma fibroso ou densamente colagenado (EFFIOM; ODUKOYA, 2011; FREGNANI et al., 2010; FULCO et al., 2010; LI et al., 2011; RAMESH et al., 2014; WALDRON; EL-MOFTY, 1987).

Em um estudo realizado por Li et al. (2011) com 24 lesões de AD, 23 foram intraósseas e 1 extra-óssea. A detecção foi maior no sexo masculino (14 casos) e, das 23 lesões intraósseas, 14 foram detectadas na mandíbula e 9 na maxila. A tumefação foi o achado mais comum e o deslocamento dentário e reabsorções radiculares ocorreram, respectivamente, em 47,9% e 8,7%.

Ameloblastoma periférico (AP) ou extraósseo é o subtipo mais raro, apresentando crescimento exofítico localizado em tecidos moles e representa de 0% a 10% de todos os ameloblastomas diagnosticados. É uma lesão mais prevalente no sexo masculino (1, 9:1) e a média de idade dos pacientes diagnosticados, 51 anos, é maior do que nas lesões intraósseas (BUCHNER; MERREL; CARPERNTER, 2006; PHILIPSEN et al., 2000; VANOVEN; PARKER; PETRUZZELLI, 2008).

Os achados histológicos de AP revelam ilhas de epitélio ameloblástico que ocupam a lâmina própria sob o epitélio escamoso. As ilhas consistem de uma massa central de tecido frouxamente conectado, do tipo retículo estrelado. Histologicamente, o AP apresenta similaridade ao carcinoma de células basais. O AP exibe os mesmos tipos e padrões histomorfológico dos ameloblastomas intraósseos, sendo os padrões plexiformes e foliculares os mais comuns (BERTOSSI et al., 2014; PHILIPSEN et al., 2000; VANOVEN PARKER; PETRUZZELLI, 2008).

De acordo com os aspectos radiográficos, os ameloblastomas são variáveis e se apresentam como imagem óssea radiolúcida e bem definida, podendo ser unilocular, quando apresenta radiograficamente um único compartimento, ou multilocular, quando apresenta mais de um compartimento; as denominações multicístico/sólido ou unicístico não estão diretamente associadas ao aspecto de multilocularidade ou unilocularidade. Os AM podem ser expansivos ou infiltrativos, podendo preservar, expandir ou romper a cortical óssea, reabsorver raízes de unidades dentárias associadas à lesão, provocar deslocamento dentário, além de invadir tecidos moles adjacentes. A imagem unilocular é bem delimitada e a multilocular apresenta aspecto de “bolha de sabão” ou “favo de mel”, a depender do tamanho dos lóculos. Em geral, há uma predominância do padrão multilocular em relação ao unilocular. Porém, esses aspectos imaginológicos não são patognomônico do AM e podem ser encontrados em outras lesões (ARIJI et al., 2011; BARNES et al., 2005; REICHART; PHILIPSEN; SONNER, 1995; SADDY et al., 2005).

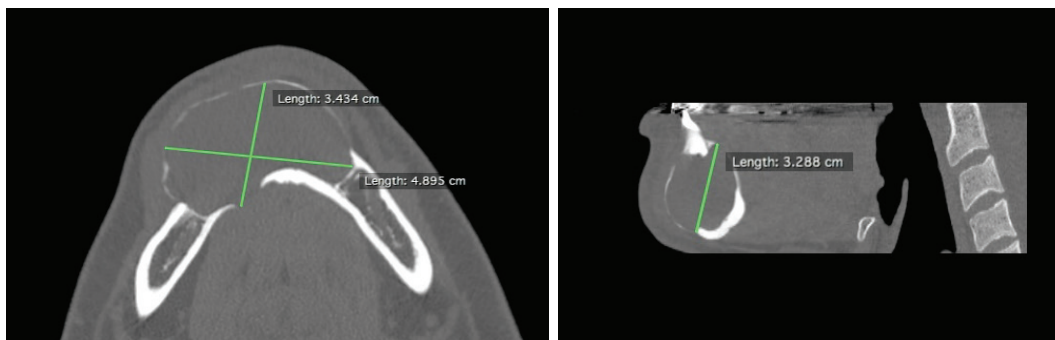
Em estudos realizados por Rocha (2008), das 53 lesões analisadas, 35 (67,3%) apresentavam aspecto multilocular e 17 (32,7%) eram do tipo unilocular. Já em estudo realizado por Kim e Jang (2001), das 71 lesões, 42 (59,2%) eram uniloculares, com borda bem demarcada, e 14 (19,7%) tinham aparência multilocular.

Dos 121 AM analisados por Fregnani et al. (2010), 92% eram ASM e, destes, 62% eram multilocular, 65% apresentavam expansão óssea e 25% descontinuidade da tábua óssea vestibular ou lingual. A tábua óssea basal apresentou expansão em 40% dos casos e descontinuidade em 13%. De acordo com esse estudo, os pacientes com lesões de aspecto multilocular em mandíbula apresentaram 3,02 vezes mais chances de recorrência comparando-se com os que apresentavam lesões uniloculares. Nesse estudo, o acompanhamento dos pacientes durou 9,7 anos.

No estudo realizado por Figueiredo et al. (2014) com 10 lesões de AM em achados radiográficos, 7 foram multilocular com margens bem definidas, escalonadas, e 9 lesões apresentaram aspecto radiolúcido. Todos os casos apresentaram expansão de cortical vestibular e 7 apresentaram expansão da cortical lingual. Em 70% das lesões, houve reabsorção radicular e a mesma quantidade apresentou deslocamento dentário. Dois casos estavam associados ao terceiro molar inferior impactado.

Em estudo realizado por Saddy et al. (2005), foi salientada a importância da aplicação das TC e dos programas de reconstrução para otimizar o diagnóstico dessas lesões, pois dimensões mais precisas (figura 1) e alguns achados, como reabsorção de cortical, só puderam ser observados com o programa de reconstrução; ademais, existe correlações estatisticamente significantes ao avaliar o padrão imaginológico e o envolvimento com a cortical basilar, em relação ao modo de tratamento utilizado. Sampson e Pogrel (1999) ressaltaram a importância do uso da TC em todos os casos de ameloblastoma para adequado planejamento cirúrgico, exceto em lesões menores de 1 cm.

Figura 1 - Dimensões obtidas nos planos axial e sagital por TC. 1a. Dimensão vestibulo-lingual e méσιο-distal. 1b. Dimensão crânio caudal da lesão.



Fonte: Pesquisa (2015).

TUMOR ODONTOGÊNICO QUERATOCÍSTICO

O queratocisto odontogênico, descrito pela primeira vez em 1956 por Philipsen, é uma das entidades patológicas mais controvertidas da região maxilofacial (GONZÁLEZ-ALVA et al., 2008). A Organização Mundial de Saúde, em 2005, reclassificou essa patologia como uma neoplasia intraóssea benigna, baseada em características clinicopatológicas, como comportamento agressivo e o potencial de recidiva, sugerindo o termo Tumor Odontogênico Queratocístico (TOQ) (BARNES et al., 2005). O comportamento neoplásico é sustentado por diversos estudos, que associam alterações dos genes p53, p16, PTCH, dentre outros, AO DESENVOLVIMENTO DO TOQ (AGARAM et al., 2004; MENDES; CARVALHO; VAN DER WAALS, 2010). A transformação maligna em carcinoma escamocelular é rara, porém reportada na literatura (BODNER et al., 2011).

Estudos epidemiológicos apontam o TOQ como o mais prevalentes dentre os tumores odontogênicos, como no estudo realizado por Luo e Lin (2009), na população chinesa, no qual ele representou 38,73% dos 1309 TO; no estudo realizado no Brasil por Costa et al. (2008), a prevalência do TOQ foi de 32,2%. Em outros estudos, ele aparece como o segundo mais prevalente, após os ameloblastomas (JING et al., 2007; NAZ et al., 2014; OSTERNE et al., 2011).

Em relação à etiologia, existem duas teorias: uma em relação a remanescentes da lâmina dentária; a outra, a partir da proliferação de células da camada basal do epitélio oral. O TOQ ocorre mais comumente de forma isolada, mas pode se apresentar como lesões múltiplas, principalmente em pacientes com Gorlin-Goltz ou síndrome do carcinoma de células basais nevoides (SCCBN) (BARNES et al., 2005).

A SCCBN tem incidência de 1: 56.000 pessoas e é causada por um distúrbio no cromossomo 9 (9q22.3-q31) de transmissão autossômica dominante. Apresenta uma série de manifestações, incluindo anormalidades crânio-dento-faciais, esqueléticas, oftalmológicas e neurológicas. O desenvolvimento de TOQ é um dos achados mais consistentes, ocorrendo

em 65% a 75% dos casos (KIMONIS et al., 1997). O comportamento dos TOQ relacionados com a SCCBN é mais agressivo, geralmente múltiplo e com um maior taxa de recorrência (AULUCK; SUHAS; PAI, 2006; DOMINGUEZ; KESZLER, 1988)

Clinicamente, os TOQ são lesões assintomáticas e detectadas, na maioria dos casos, por exames imaginológicos de rotina. A ocorrência do TOQ é maior no sexo masculino, na quarta década de vida e apresenta crescimento lento e infiltrativo, com localização mais comum no corpo posterior da mandíbula, na região angular do ramo ascendente (BOFFANO; RUGA; GALLESIO, 2010; GONZALÉZ-ALVA et al., 2008; MARKER et al., 1996). Em estudos realizados por Boffano, Ruga e Gallesio (2010), dos 241 pacientes estudados, 62,8% eram assintomáticos e 37,2% apresentaram sintomas como edema, dor, drenagem e hipostesia do nervo alveolar inferior.

Habibi et al. (2007) realizaram estudo entre 1996 e 2006 com 74 pacientes. A média de idade foi de 27,08 anos e, do total de 87 lesões, 56 (67,5%) ocorreram na mandíbula. A complicação mais comum foi o edema (48,5%), 24,1% das lesões foram diagnosticadas acidentalmente e em 6 pacientes, um total de 15 lesões estavam associadas a SCCBN. Nesse estudo, 28 lesões estavam associadas a dentes impactados.

Em estudo retrospectivo realizado por Yang et al. (2011) com 181 pacientes e 220 casos de TOQ, a idade dos pacientes variou de 8 a 77 anos, com média de 33,06 anos, sendo 111 do sexo masculino e 70 do sexo feminino. O ângulo e o ramo ascendente da mandíbula foram os locais de maior incidência da lesão. O edema e a dor foram os achados e relatos mais comuns e foram apresentados por 97 e 85 pacientes, respectivamente. Destes, 78 casos foram assintomáticos e 47 estavam associados a dente impactado. Quatro casos estavam associados à SCCBN.

Histologicamente, o TOQ tem características típicas que diferenciam esse tipo de tumor dos demais tumores odontogênicos: apresenta um epitélio odontogênico escamoso, com espessura de aproximadamente cinco a oito células, coberto por uma camada de paraqueratina, com aspecto ondulado ou corrugado. A camada basal exibe um padrão em paliçada com núcleos uniformes. O epitélio pode demonstrar “brotamentos” da camada basal para o tecido conjuntivo subjacente, com formação de microcistos, denominados de cistos filhos. Esse tipo histológico é classificado como paraqueratinizado (AGARAM et al., 2004; BARNES et al., 2005; KÓLAR et al., 2006; REGEZI, 2002; SHEAR; SPEIGHT, 2007). Geralmente não há presença de componentes inflamatórios no tecido conjunto, porém, quando presentes, as características histológica típicas podem estar ausentes (BARNES et al., 2005; GONZÁLEZ-ALVA et al., 2008)

Alguns estudos reconhecem um segundo aspecto histológico de queratocisto, o ortoqueratinizado. Considerado raro e menos agressivo, neste tipo histológico a camada basal se apresenta hiperromática e em paliçada e os comportamentos clínico e biológico diferem do tipo paraqueratinizado, sendo por isso considerada uma entidade patológica distinta. A variável ortoqueratinizada não foi classificada como tumor, segundo a nova classificação

de 2005, permanecendo como um cisto odontogênico de desenvolvimento (BARNES et al., 2005; DONG et al., 2010).

Radiograficamente, os tumores odontogênicos queratocístico se apresentam como lesões, com aspecto unilocular ou multilocular. Na maioria dos casos, essa lesão exibe imagens radiolúcidas uniloculares bem definidas, associadas à coroa de um elemento dental, o que pode gerar dúvidas quanto ao diagnóstico diferencial, em que se deve incluir o cisto dentígero, o ameloblastoma, o cisto odontogênico calcificante, o tumor odontogênico adenomatoide e o fibroma ameloblástico. Contudo, quando se apresenta solitária, sem a associação de um dente, pode-se incluir, no diagnóstico diferencial, o cisto ósseo traumático, o granuloma central de células gigantes, o cisto periodontal lateral, cistos fissurais e lesões não odontogênicas, como más formações vasculares intraósseas, tumores ósseos benignos e plasmocitomas (LOPES et al., 2004).

No estudo realizado por Yang et al. (2011), dos 98 casos de TOQ primários, 59 tinham forma unilocular e 39, multilocular. De acordo com o tamanho, as lesões variaram de 1,0cm a 13cm, com média de 4,07cm. As alterações patológicas mais comuns associadas a este tumor foram dente impactado e deslocamento dentário. Mais de 50% (47 casos) estavam associados à impacção do terceiro molar inferior e 12 casos, ao terceiro molar superior. Em 63 casos, observou-se deslocamento de dente impactado.

Em geral, a radiografia panorâmica fornece, com qualidade, a extensão da lesão cística e sua relação com estruturas adjacentes. No entanto, a tomografia computadorizada mostra detalhes mais precisos sobre a expansão da lesão, estruturas envolvidas, localização dos dentes associados à lesão, a topografia de suas margens (espessura e perfuração das corticais ósseas) e conteúdo da lesão, portanto, mais elementos do que as radiografias convencionais (MEARA et al., 1998).

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A tomografia computadorizada foi considerada, desde sua introdução no início da década de 1970, uma ferramenta diagnóstica revolucionária para a medicina. É um método não-invasivo, rápido, fidedigno e de alta precisão diagnóstica, que permite visualização imediata de lesões (ARELLANO, 2001; BROOKS, 1993). Além disso, a TC permite detecção de diferenças de densidade até 10 vezes mais que as radiografias convencionais e capacidade de ajustar e manipular imagem com auxílio de *softwares* (SEERAM, 2010).

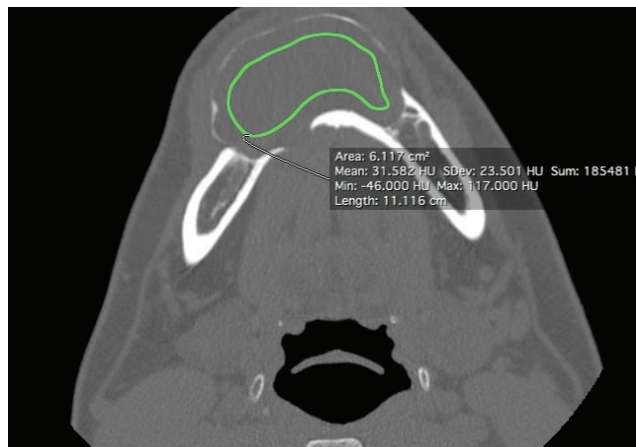
A TC, perante as limitações na obtenção de informações para um diagnóstico por radiografias convencionais, tornou-se uma ferramenta valiosa no cenário odontológico, sendo utilizada para o diagnóstico de lesões, como cistos e tumores ou lesões resultantes de traumas, no planejamento de cirurgias e nas áreas de implantodontia, endodontia e ortodontia (THEODOROU; THEODOROU; SARTORIS, 2003).

A TC *multislice* ou multidetectores é a técnica de escolha para diagnóstico e avaliação da maioria das patologias em várias regiões do corpo, incluindo o complexo maxilofa-

cial, pois permite a visualização de detalhes ósseos e de tecidos moles, a depender do filtro utilizado. Com esta técnica, é possível mensurar a lesão, determinar a localização precisa, identificar o envolvimento de dentes e estruturas anatômicas importantes, o padrão de destruição óssea, infiltrações, expansões ou invasões teciduais, com maior precisão (BOEDDINGHAUS; WHYTE, 2008; GUDMUNDSEN et al., 1995; THEODOROU; THEODOROU; SARTORIS, 2003).

Na TC, os raios-X não incidem sobre um filme radiográfico e sim sobre sensores, que transformam a radiação em sinais elétricos, sendo que as imagens são reconstruídas em planos bidimensionais (*voxel*) na tela do computador. Cada voxel é representado por um brilho ou escala de cinza correspondente, que indica o coeficiente de atenuação ou densidade do tecido analisado e está diretamente relacionado com a composição e espessura do tecido (figura 2). O coeficiente de atenuação linear é convencionalmente baseado nos coeficientes da água, do ar e do osso e é medido através de valores, chamados de unidades Hounsfield (UH). Por convenção, a água tem valor de UH de 0, o osso cortical de +1000 e o ar -1000.

Figura 2- Obtenção do coeficiente de atenuação da lesão pelo programa Osirix



Fonte: Pesquisa (2015).

A quantificação dos valores de UH permite comparação de densidade dos diferentes tecidos ou lesões e pode ser um dado para auxiliar no diagnóstico. Pelos valores de UH de lesões, é possível estimar ou determinar o conteúdo interno, como sangue, água ou diferentes tipos celulares.

ACHADOS TOMOGRÁFICOS EM AMELOBLASTOMA E TUMOR ODONTOGÊNICO QUERATOCÍSTICO

Os AM e TOQ apresentam aspectos imaginológicos similares em radiografias convencionais e, para muitos autores, não é possível a diferenciação dessas lesões apenas pela

análise radiográfica (HAYASHI et al., 2002). Diversos estudos foram e estão sendo realizados para caracterizar o AM e o TOQ e para obtenção de critérios e achados diferenciais, utilizando-se a TC. Muitos achados são comparados, como: grau de expansão e reabsorção óssea, reabsorção radicular, deslocamento dentário e, nos estudos recentes, a mensuração do coeficiente de atenuação (ARIJI et al., 2011; CRUSOÉ-REBELLO et al., 2009).

Cohen, Hertzanu e Mendelshon (1985) analisaram, em 3 casos clínicos, os aspectos tomográficos de ameloblastoma e foi possível a obtenção de achados não visualizados em radiografias convencionais, como reabsorção da tábua óssea cortical, expansão tumoral para a fossa intratemporal e visualização de tecido mole adjacente. Drevelengas et al. (1994) realizaram análise de 10 ameloblastomas primários em TC. Nesse estudo, 7 lesões apresentaram aparência cística, enquanto 3 apresentaram densidade de tecido mole. A expansão óssea foi detectada em 7 lesões e extensão para tecido mole, em 3.

Min et al. (2013) analisaram o aspecto tomográfico de 198 lesões de TOQ. A descontinuidade cortical foi detectada em 119 (60,1%), 143 lesões eram na mandíbula e 55 na maxila. As regiões mais acometidas foram molar, ângulo e ramo (57,2%). O tamanho das lesões mandibulares variaram de 7,4 a 75,2mm (média 29,9mm) mesio-distalmente e 4,9 a 27,5mm (média de 14mm) vestibulo-lingual. Na maxila, o tamanho médio das lesões foi de 23,1mm, variando de 5,7 a 44,1mm, mesio-distalmente, em uma média de 20,1mm, e as dimensões vestibulo-lingual variaram de 4,1mm a 49,2mm. Não foi detectada correlação estatisticamente significativa entre o tamanho da lesão e o sexo ou a idade. Foi detectada correlação estatisticamente significativa entre as dimensões mesio-distais e vestibulo-linguais, além da descontinuidade cortical e as dimensões e o número de dentes removidos na mandíbula, porém na maxila essas correlações não foram significativas.

Em estudo realizado por Apajalahti et al. (2011), analisando os aspectos tomográficos de 46 TOQ, sendo 27 na mandíbula e 19 na maxila, foi demonstrado, nas lesões mandibulares, que a maioria apresentou expansão lingual e adelgaçamento da cortical vestibular, sem expansão. Em lesões maiores, o ramo ascendente e o processo coronoide estavam envolvidos, sendo que 16 (59%) apresentavam perfuração cortical, usualmente da lingual. As bordas escalonadas foram evidentes em 71% das 14 lesões maxilares que envolviam o seio maxilar. Impacção dentária foi verificada em um total de 28% dos casos; reabsorção radicular em 13%; deslocamento de raízes ou dentes foi detectado em 17% dos casos.

Ariji et al. (2011) analisaram 10 lesões de AM e 10 lesões de TOQ quanto aos achados imaginológicos em exames de TC. Expansão óssea vestibulo-lingual foi um dos achados significativos do estudo. A expansão óssea foi estatisticamente maior no grupo das lesões de AM. Reabsorção de raízes de dentes adjacentes foi comum em ASM, mas raro nos TOQ. A reabsorção óssea também foi mais comum nos AM, porém, esses dois achados não tiveram significância estatística, provavelmente devido à pequena amostra do estudo. Em relação aos valores de UH, os TOQ tiveram densidade menor quando comparada com AM.

Crusoé-Rebello et al. (2009) avaliaram o coeficiente de atenuação de ASM, AU, TOQ unicístico e TOQ múltiplo, através dos valores de densidade (UH) e da heterogenicidade

intralesional. De acordo com os resultados obtidos, os TOQ tiveram valores menores de UH e maior heterogenicidade. Comparando os valores de UH dos ASM e AU, não houve diferença estatística, porém, o ASM apresentou maior heterogenicidade. Também foi comparada a densidade dos cortes centrais e periféricos de cada lesão. Os ASM obtiveram diferentes valores de UH, quando se comparou os cortes centrais e periféricos, sendo esses valores menores nos cortes periféricos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tumores odontogênicos, como AM e TOQ, apesar de benignos, podem induzir deformações orofaciais significativas. O diagnóstico dessas lesões através de imagens radiográficas convencionais é limitado, uma vez que esses tumores apresentam aspectos imaginológicos similares. A TC *multislice* é a técnica de escolha para avaliação e diagnóstico das mais variadas patologias, pois possibilita a visualização de tecidos moles e duros e a relação das lesões com os tecidos adjacentes. Além disso, com a TC *multislice*, é possível a obtenção de valores de densidade tecidual ou coeficiente de atenuação, representados pelas Unidades Hounsfield (UH). As densidades das diferentes lesões podem ser obtidas e comparadas, o que é uma ferramenta valiosa na diferenciação de lesões, contribuindo para o diagnóstico.

Apesar distinção entre AM e TOQ por critérios imaginológicos ser difícil, algumas características podem auxiliar no diagnóstico diferencial. Em relação à densidade tecidual os AM tendem a apresentar densidades maiores que os TOQs. Além disso, os AM tendem a induzir de forma mais frequente perfuração de cortical, deslocamento radicular e reabsorção radicular em padrão de gume de faca, enquanto a reabsorção é um achado pouco comum nos TOQ. Nos AM, a expansão cortical vestibulo-lingual é característica, enquanto nos TOQ esse achado não é detectado, se a lesão for contígua com o osso cortical, tanto na mandíbula, quanto na maxila.

Citação:

Diversos estudos foram e estão sendo realizados para caracterizar o AM e o TOQ e para obtenção de critérios e achados diferenciais, utilizando-se a TC (CRUSOÉ-REBELLO et al., 2009)

REFERÊNCIAS

- ADEBAYO, E. T.; AJIKE, S. O.; ADEKEYE, E. O. A review of 318 odontogenic tumors in Kaduna, Nigeria. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v. 63, n. 6, p. 811-819, 2005.
- AGARAM, N. P. et al. Molecular analysis to demonstrate that odontogenic keratocysts are neoplastic. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, Pittsburgh, v. 128, n. 3, p. 313-317, 2004.
- APAJALAHTI, S. et al. Computerized tomography findings and recurrence of keratocystic odontogenic tumor of the mandible and maxillofacial region in a series of 46 patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Philadelphia, v. 111, n. 3, p. e29-e37, 2011.
- ARELLANO, J. C. V. Tomografia computadorizada (TC) no diagnóstico e controle do tratamento das disfunções da articulação temporomandibular. *JBO*, Curitiba, v. 1, n. 4, p. 315-323, 2001.

- ARIJI, Y. et al. Imaging features contributing to the diagnosis of ameloblastomas and keratocystic odontogenic tumours: Logistic regression analysis. *Dentomaxillofac. Radiol.*, Mainz, v. 40, n. 3, p. 133-140, 2011.
- AULUCK, A.; SUHAS, S.; PAI, K. M. Multiple odontogenic keratocysts: Report of a case. *J. Can. Dent. Assoc.*, Ottawa, v. 72, n. 7, p. 651-656, 2006.
- AVELAR, R. L. et al. Odontogenic Tumors: clinical and pathology study of 238 cases. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, São Paulo, v. 74, n. 5, p. 668-673, 2008.
- BARNES, L. et al. (Ed.) Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. New York: World Health Organization. 2005. p. 163-175. Disponível em: <<https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb9/BB9.pdf>>. Acesso em: 15 set. 2015.
- BERTOSSI, D. et al. Peripheral ameloblastoma of the upper gingiva: Report of a case and literature review. *J. Clin. Exp. Dent.*, Foggia, v. 6, n. 2, p. e180-184, 2014.
- BLACK, C. C.; ADDANTE, R. R.; MOHILA, C. A. Intraosseous ameloblastoma. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Philadelphia, v. 110, n. 5, p. 585-592, 2010.
- BODNER, L. et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising in an odontogenic cyst - a clinicopathologic analysis of 116 reported cases. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v. 40, n. 10, p. 733-738, 2011.
- BOEDDINGHAUS, R.; WHYTE, A. Current concepts in maxillofacial imaging. *Eur. J. Radiol.*, Stuttgart, v. 66, n. 3, p. 396-418, 2008.
- BOFFANO, P.; RUGA, E.; GALLESIO, C. Keratocystic odontogenic tumor (odontogenic keratocyst): preliminary retrospective review of epidemiologic, clinical, and radiologic features of 261 lesions from University of Turin. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v. 68, n. 12, p. 2994-2999, 2010.
- BROOKS, S. L.; Computed tomography. *Dent. Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 37, n. 4, p. 575-590, 1993.
- BUCHNER, A.; MERRELL, P. W.; CARPENTER, W. M. Relative frequency of central odontogenic tumors: a study of 1,088 cases from Northern California and comparison to studies from other parts of the world. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v. 64, n. 9, p. 1343-1352, 2006.
- CHIDZONGA, M. M.; PEREZ, V. M. L.; ALVAREZ, P. Ameloblastoma: the Zimbabwean experience over 10 years. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Philadelphia, v. 82, n. 1, p. 38-41, 1996.
- COHEN, M. A.; HERTZANU, Y.; MENDELSON, D. B. Computed tomography diagnosis and Treatment of Mandibular Ameloblastoma. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v. 43, n. 10, p. 796-800, 1985.
- COSTA, D. O. P. et al. Estudo retrospectivo dos casos diagnosticados como ameloblastoma no serviço de anatomia patológica do Hospital Universitário Antônio Pedro entre 1997 e 2007. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Rio de Janeiro, v. 44, n. 6, p. 441-447, 2008.
- COSTA, D. O. P. et al. Odontogenic tumors: A retrospective study of four Brazilian diagnostic pathology centers. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, Valecia, v. 17, n. 3, p. 389-394, 2012.
- CRUSOÉ-REBELLO, I. Assessment of computerized tomography density patterns of ameloblastomas and keratocystic odontogenic tumors. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Philadelphia, v. 108, n. 4, p. 604-608, 2009.
- DOMINGUEZ, F. V.; KESZLER, A. Comparative study of Keratocyst associated and non-associated with nevoid carcinoma syndrom. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v. 17, n. 1, p. 39-42, 1988.
- DONG, Q. et al. Orthokeratinized keratocyst: a clinical pathological study of 61 cases. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, Northfield, v. 134, n. 2, p. 271-275, 2010.
- DREVELENGAS, A. et al. Imaging of maxillomandibular ameloblastoma. *Head Neck Radiol.*, Berlin, v. 4, n. 3, p. 203-210, 1994.
- EFFIOM, O. A.; ODUKOYA, O. Desmoplastic ameloblastoma: Analysis of 17 Nigerian cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Philadelphia, v. 111, n. 1, p. e27-e31, 2011.
- FERNANDES, A. M. et al. Odontogenic tumors: a study of 340 cases in a Brazilian population. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v. 34, n. 10, p. 583-587, 2005.
- FIGUEIREDO, N. et al. Ameloblastoma: a clinicoradiographic and histopathologic correlation of 11 cases seen in Goa during 2008-2012. *Contemp. Clin. Dent.*, Mullana, v. 5, n. 2, p. 160, 2014.
- FRAME, J. W.; WAKE, M. J. The value of computerized tomography in oral surgery. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, Philadelphia, v. 52, n. 4, p. 357-363, 1981.

- FREGNANI, E. R. et al. Clinicopathological study and treatment outcomes of 121 cases of ameloblastomas. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, Copenhagen, v. 39, n. 2, p. 145-149, 2010.
- FULCO, G. M. et al. Ameloblastomas sólidos: estudo retrospectivo clínico e histopatológico em 54 casos. *Braz. J. Otolaryngol.*, São Paulo, v. 76, n. 2, p. 172-177, 2010.
- GONZÁLEZ-ALVA, P. et al. Keratocystic odontogenic tumor: a retrospective study of 183 cases. *J. Oral Sci.*, Tokyo, v. 50, n. 2, p. 205-212, 2008.
- GUDMUNDSEN, T. E. et al. Changes in radiological routines following the introduction of computed tomography - a retrospective study from two Norwegian hospitals. *Clin. Imaging*, New York, v. 19, n. 3, p. 201-207, 1995.
- GUERRISI, M.; PILONI, M. J.; KESZLER, A. Odontogenic tumors in children and adolescents. A 15-years retrospective study in Argentina. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, Valencia, v. 12, n. 1, p. 180-185, 2007.
- GUPTA, B.; PONNIAH, I. The pattern of odontogenic tumors in a government teaching hospital in the southern Indian state of Tamil Nadu. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Philadelphia, v. 110, n. 1, p. e32-e39, 2010.
- HABIBI, A. et al. Keratocyst odontogenic tumor: a 10 years retrospective study of 83 cases in an Iranian population. *J. Oral Sci.*, Tokyo, v. 49, n. 3, p. 229-235, 2007.
- HAYASHI, K. et al. Dynamic multislice helical CT of ameloblastoma and odontogenic keratocyst: correlation between contrast enhancement and angiogenesis. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, New York, v. 26, n. 6, p. 922-926, 2002.
- HENRIQUES, A. et al. Considerações sobre a classificação e o comportamento biológico dos tumores odontogênicos epiteliais: revisão da literatura. *Rev. Bras. Cancerol.*, Rio de Janeiro, v. 55, n. 2, p. 175-184, 2009.
- HERTOG, D. et al. Histopathology of ameloblastoma of the jaws; some critical observations based on a 40 years single institution experience. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, Valencia, v. 17, n. 1, p. e76-82, 2012.
- JING, W. et al. Odontogenic tumours: a retrospective study of 1642 cases in a Chinese population. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, Copenhagen, v. 36, n. 1, p. 20-25, 2007.
- JORDAN, R. C. K.; SPEIGHT, P. M. Current concepts of odontogenic tumours. *Diagn. Histopathol.*, Chichester Sussex, v. 15, n. 6, p. 303-310, 2009.
- JORGE, W. A.; MIRACCA, R.; SANTOS, C. J. G.. Ameloblastoma: uma breve revisão de literatura e apresentação de caso clínico. *Rev. Paul. Odontol.*, São Paulo, v. 10, n. 3, p. 34-39, 1988.
- KIM, S. G.; JANG, H. S. Ameloblastoma: a clinical, radiographic, and histopathologic analysis of 71 cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Philadelphia, v. 91, n. 6, p. 649-653, 2001.
- KIMI, K. et al. Immunohistochemical analysis of cell-cycle- and apoptosis-related factors in lining epithelium of odontogenic keratocysts. *J. Oral Pathol. Med.*, Philadelphia, v. 30, n. 7, p. 434-442, 2001.
- KIMONIS, V. E. et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, New York, v. 69, n. 3, p. 299-308, 1997.
- KOLÁR, Z. et al. Immunohistochemical analysis of the biological potential of odontogenic keratocysts. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v. 35, n. 35, p. 75-80, 2006.
- LI, B. et al. Clinical and radiologic features of desmoplastic ameloblastoma. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Copenhagen, v. 69, n. 8, p. 2173-2185, 2011.
- LI, T. J. et al. Unicystic ameloblastoma: a clinicopathologic study of 33 Chinese patients. *Am. J. Surg. Pathol.*, New York, v. 24, n. 10, p. 1385-1392, 2000.
- LI, X. et al. Assessment of quality of life in giant ameloblastoma adolescent patients who have had mandible defects reconstructed with a free fibula flap. *World J. Surg. Oncol.*, London, v. 12, n. 1, p. 201, 2014.
- LI, Y.; HAN, B.; LI, L. J. Prognostic and proliferative evaluation of ameloblastoma based on radiographic boundary. *Int. J. Oral Sci.*, Chengdu, v. 4, n. 1, p. 30-33, 2012.
- LOPES, M. W. F. et al. Aspectos clínico-morfológicos do queratocisto odontogênico: relato de caso. *Odontol. Clín.- Cient.*, Recife, v. 3, n. 1, p. 61-66, 2004.
- LUO, H. Y.; LI, T. J. Odontogenic tumors: A study of 1309 cases in a Chinese population. *Oral Oncol.*, Oxford, v. 45, n. 8, p. 706-711, 2009.

- MARKER, P. et al. Treatment of large odontogenic keratocysts by decompression and later cystectomy; a long-term follow-up and a histologic study of 23 cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Philadelphia, v. 82, n. 2, p. 122-131, 1996.
- MEARA, J. G. et al. The odontogenic keratocyst: a 20-year clinic-pathologic review. *Laryngoscope*, St. Louis, v. 108, n. 2, p. 280-283, 1998.
- MENDENHALL, W. M. et al. Ameloblastoma. *Am. J. Clin. Oncol.*, New York, v. 30, n. 6, p. 645-648, 2007.
- MENDES, R. A.; CARVALHO, J. F. C.; VAN DER WAAL, I. Characterization and management of the keratocystic odontogenic tumor in relation to its histopathological and biological features. *Oral Oncol.*, Oxford, v. 46, n. 4, p. 219-225, 2010.
- MIN, J. H. et al. The relationship between radiological features and clinical manifestation and dental expenses of keratocystic odontogenic tumor. *Imaging Sci. Dent.*, Seoul, v. 43, n. 2, p. 91-98, 2013.
- MOSQUEDA-TAYLOR, A. M. New findings and controversies in odontogenic tumors. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, Valencia, v. 13, n. 9, p. 555-558, 2008.
- NAZ, I. et al. Clinical-pathological evaluation of odontogenic tumors in Pakistan - A Seven Years Retrospective Study. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, Seoul, v. 17, n. 1, p. 3327-3330, 2014.
- ORD, R. A. et al. Ameloblastoma in children. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Copenhagen, v. 60, n. 7, p. 762-770, 2002.
- OSTERNE, R. L. V. et al. Odontogenic tumors: a 5-year retrospective study in a Brazilian population and analysis of 3406 cases reported in the literature. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Philadelphia, v. 111, n. 4, p. 474-481, 2011.
- PEREIRA, F. A. C. et al. Clinicopathological and demographic characteristics of ameloblastomas in a population from Bahia, Brazil. *Rev. Odonto Ciênc.*, Porto Alegre, v. 25, n. 3, p. 250-255, 2010.
- PHILIPSEN, H. P. et al. Peripheral Ameloblastoma: biological profile based on 160 cases from the literature. *Oral Oncol.*, Oxford, v. 37, n. 1, p. 17-27, 2000.
- PHILIPSEN, H. P.; REICHART, P. A. Unicystic ameloblastoma. A review of 193 cases from the literature. *Oral Oncol.*, Oxford, v. 34, n. 5, p. 317-325, 1998.
- RAMESH, V. et al. The complexity of stromal changes in desmoplastic ameloblastoma. *Ann. Med. Health Sci. Res.*, Mumbai, v. 4, n. 1, p. 14-17, 2014.
- RAMOS, G. D. O. et al. Odontogenic tumors: a 14-year retrospective study in Santa Catarina, Brazil. *Braz. oral res.*, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 33-38, 2014.
- REGEZI, J. A. Odontogenic cysts, odontogenic tumors, fibrous, and giant cell lesions of the jaws. *Mod. Pathol.*, Baltimore, v. 15, n. 3, p. 331-341, 2002.
- REICHART, P. A.; PHILIPSEN, H. P.; SONNER, S. Ameloblastoma: biological profile of 3677 cases. *Eur. J. Cancer. Part B: Oral, Oncol.*, London, v. 31, n. 2, p. 86-99, 1995.
- ROBINSON, L.; MARTINEZ, M. G. Unicystic ameloblastoma: a prognostically distinct entity. *Cancer*, New York, v. 40, n. 5, p. 2278-2285, 1977.
- ROCHA, A. C. *Estudo clínico, radiográfico, microscópico e terapêutico de ameloblastomas*. 2008. 146 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- RUSHTON, V. E.; HORNER, K. The use of panoramic radiology in dental practice. *J. Dent.*, Guildford, v. 24, n. 3, p. 185-201, 1996.
- RUSHTON, V. E.; HORNER, K.; WORTHINGTON, H. V. Factors influencing the selection of panoramic radiography in general dental practice. *J. Dent.*, Guildford, v. 27, n. 8, p. 565-571, 1999.
- RUSHTON, V. E.; HORNER, K.; WORTHINGTON, H. V. Screening panoramic radiology of adults in general dental practice: radiological findings. *Br. Dent. J.*, London, v. 190, n. 9, p. 495-501, 2002.
- SADDY, M. S. et al. Aspectos clínicos, radiográficos e terapêuticos do ameloblastoma. *Rev. Pós Grad.*, São Paulo, v. 12, n. 4, p. 460-465, 2005.
- SAMPSON, D. E.; POGREL, M. A. Management of mandibular ameloblastoma: the clinical basis for a treatment algorithm. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v. 57, n. 9, p. 1074-1077, 1999.

- SANTOS, T. S. et al. Ameloblastoma in the Northeast region of Brazil: a review of 112 cases. *J. Oral Maxillofac. Pathol.*, Amsterdam, v. 18, n. 1, p. 66-71, 2014.
- SEERAM, E. Computed tomography: physical principles and recent technical advances. *J. Med. Imaging Rad. Sci.*, Malden, v. 41, n. 2, p. 87-109, 2010.
- SEKERCI, A. E. et al. Odontogenic tumors; a collaborative study of 218 cases diagnosed over 12 years and comprehensive review of literature. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, Valencia, v. 20, n. 1, p. 34-44, 2015.
- SERVATO, J. P. S. et al. Odontogenic tumors: 240 cases diagnosis over 31 years at Brazilian university and review of international literature. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, Copenhagen, v. 42, n. 2, p. 288-293, 2013.
- SHEAR, M.; SPEIGHT, P. M. *Cysts of the oral and maxillofacial regions*. 4. ed. Oxford: Blackwell Munksgaard, 2007.
- SIAR, C. H.; LAU, S. H.; NG, K. H. Ameloblastoma of the jaws: A retrospective analysis of 340 cases in a Malaysian population. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v. 70, n. 3, p. 608-615, 2012.
- THEODOROU, D. J.; THEODOROU, S. J.; SARTORIS, D. J. Primary non-odontogenic tumors of the jawbones: an overview of essential radiographic findings. *Clin. Imaging*, New York, v. 27, n. 1, p. 59-70, 2003.
- THEODOROU, S. J.; THEODOROU, D. J.; SARTORIS, D. J. Imaging characteristics of neoplasms and other lesions of the jawbones. Part 1. Odontogenic tumors and tumorlike lesions. *Clin. Imaging*, New York, v. 31, n. 2, p. 114-119, 2007.
- VANOVEN, B. J.; PARKER, N. P.; PETRUZZELLI, G. J. Peripheral ameloblastoma of the maxilla: a case report and literature review. *Am. J. Otolaryngol.*, Philadelphia, v. 29, n. 5, p. 357-360, 2008.
- WALDRON, C. A.; EL-MOFTY, S. K. A histopathologic study of 116 ameloblastomas with special reference to the desmoplastic variant. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, New York, v. 63, n. 4, p. 441-451, 1987.
- YANG, S-II. et al. A retrospective study of 220 cases of keratocystic odontogenic tumor (KCOT) in 181 patients. *Asian J. Oral Maxillofac. Surg.*, Amsterdam, v. 23, n. 3, p. 117-121, 2011.

AZULEJOS DA REITORIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



Um trio, em trajes tipicamente orientais, executando partitura para cordas e sopro, numa grande varanda cercada por treliças. Vê-se, próximo, frondoso coqueiro.

DOR MIOFASCIAL EM DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO COM LASERTERAPIA

*Lorena Marcelino Cardoso
Roberto Paulo Correia de Araújo*

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A revisão de literatura que se apresenta está inserida na tese “Disfunção temporomandibular: prevalência e efeitos da terapia laser de baixa potência na dor miofascial crônica” (CARDOSO, 2015), sob orientação do Prof. Dr. Roberto Paulo Correia de Araújo e co-orientação do Prof. Dr. Durval Campos Kraychete, e tece considerações sobre dor, algometria, dor miofascial e seu diagnóstico, dor miofascial em disfunção temporomandibular e a terapia através do laser de baixa potência, com o objetivo de elucidar aspectos a serem abordados.

A dor é uma experiência individual, nos âmbitos sensitivo e emocional, influenciada por aspectos sociais e sua percepção envolve, portanto, questões de ordem cultural, emocional, genética e relativas à experiência prévia, o que torna complexa sua avaliação. Conforme a duração, a dor pode ser classificada como aguda ou crônica, aquela que perdura além do tempo de cura da lesão ou seis meses a mais (MERSKEY; BOGDUK, 1994). A mensuração da intensidade da dor é feita, habitualmente, com o auxílio de diferentes tipos de escalas (BOTTEGA; FONTANA, 2010) ou, quando possível, por algometria de pressão (FISCHER, 1987).

Quadros dolorosos crônicos podem estar associados à sensibilização central, fato que está intimamente relacionado com a resistência a tratamentos e a perpetuação da condição, além de ser causa de absenteísmo ao trabalho e envolver elevados custos, o que se constitui num problema de saúde pública (BASI et al., 2012; ROCHA et al., 2007; SÁ et al., 2009; WOOLF, 2011). As dores de origem musculoesquelética constituem uma parcela significativa desses quadros e, dentre elas, a dor miofascial (DMF) é uma disfunção muscular que é causa difundida de dor e comumente ignorada pelos profissionais de saúde (CAKIT et al., 2010; GERWIN, 2014; HASSELSTROM; LIU-PALMGREN; RASJO-WRAAK, 2002; SIMON; TRAVELL; SIMONS, 2005; SIQUEIRA; TEIXEIRA, 2012).

O diagnóstico da DMF é eminentemente clínico, baseado no histórico e no exame físico respaldado em critérios como identificação de bandas tensas, pontos-gatilho (PGs), dor referida ou reconhecimento da dor, mas outras formas diagnósticas complementares vêm sendo sugeridas, a exemplos da termografia e da eletromiografia de superfície. Sua etiologia é multifatorial, podendo estar implicados no seu desenvolvimento: traumas, hábi-

tos parafuncionais orais, desequilíbrios posturais, distúrbios do sono, estresse psicossocial, alterações nutricionais, dentre outros (ALENCAR JÚNIOR, 2007; FRICTON; DUBNER, 2003; ROCHA; MENDONÇA; ROSSETTI et al., 2008). Há relatos frequentes de DMF em região de cabeça e pescoço em virtude de comprometimento no equilíbrio dinâmico entre músculos do crânio, da mandíbula e do pescoço (MICHELOTTI et al., 2010; SVENSSON et al., 2004). Nesse contexto, o termo DMF tem sido empregado de forma equivocada no meio odontológico; percebendo-se sua definição ser deixada de lado e o termo empregado como sinônimo para disfunções temporomandibulares (DTMs) musculares em geral (KOUTRIS et al., 2013; OKESON, 2008; UEMOTO et al., 2013).

As DTMs implicam um conjunto de problemas clínicos envolvendo os músculos e ou articulações do sistema estomatognático, podendo apresentar dor persistente e considerada de alta prevalência entre as dores crônicas orofaciais. Na extensa lista de DTMs encontra-se a DMF, uma vez que essa disfunção muscular também pode acometer os músculos mastigatórios. (BASI et al., 2012; CAMPOS; CAMPOS; LINE, 2006; OAKLEY; VIEIRA, 2008; SCHIFFMAN et al., 2014).

Os procedimentos terapêuticos propostos objetivam a redução na intensidade da dor, inativação de PGs, reabilitação muscular e remoção preventiva de fatores perpetuadores. A literatura sobre tratamentos cita o uso de fármacos, aplicação de toxina botulínica, acupuntura, terapias manuais, estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) e terapia a laser, dentre outros (CHANDOLA; CHAKRABORTY, 2009; CRISCUOLO, 2001; DESAI; SAINI; SAINI, 2013; DUNDAR et al., 2007; KUAN, 2009; VÁZQUEZ-DELGADO; CASCOS-ROMERO; GAY-ESCODA, 2010).

Entre as várias terapias propostas para a DMF, a laserterapia ou terapia laser de baixa potência (TLBP) se constitui numa terapia alternativa considerada não invasiva. É utilizado um equipamento emissor de LASER (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* – luz amplificada pela emissão estimulada de radiação). São atribuídos à TLBP efeitos bioquímicos, bioelétricos e bioenergéticos, podendo resultar em aumento na microcirculação local, analgesia e modulação do processo inflamatório (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; GENOVESE, 2007). Tais características e propriedades fazem dessa tecnologia uma alternativa a ser considerada.

DOR

Entende-se por dor uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial ou descrita tal como se o dano estivesse presente, segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain* – IASP). A dor pode ser classificada em três grandes grupos: neuropática (neurites, neuropatias e síndromes compressivas dos nervos); somática (alterações musculoesqueléticas) e visceral (crescimento tumoral ou processos inflamatórios), sendo seu diagnóstico baseado em critérios clínicos e confirmado com exames laboratoriais. Do ponto de vista da

duração, define-se como crônica a dor que existe há, pelo menos, seis meses, ou quando o sintoma persiste além do tempo habitual de cura da lesão tissular (MERSKEY; BOGDUK, 1994). Piguet e Allaz (2009) salientaram que a duração mínima da dor de seis meses para defini-la como crônica é mais aplicada em pesquisa, ao passo que, na clínica, o tempo considerado é o de três meses, limite de tempo não embasado em um marcador biológico, psicológico ou social, mas muito provavelmente como resultado de um consenso ligado à experiência dos *experts* no assunto.

A dor crônica está associada a mecanismos neurofisiológicos complexos, tendo sido descritas várias alterações em nível de sistema nervoso periférico (SNP) e sistema nervoso central (SNC), e pode ser definida como um estado de constante facilitação da condução nervosa, quando estímulos que outrora eram inócuos podem ser interpretados como dor – alodinia – ou quando a resposta ao estímulo doloroso não é proporcional à intensidade da agressão – hiperalgesia (IASP, 2014; KRAYCHETE; CALASANS; VALENTE, 2006). Em outras palavras, quadros dolorosos crônicos podem estar associados à sensibilização central, o que implica a ocorrência de redução do limiar ou de aumento da resposta, descargas persistentes após estímulos repetidos e ampliação dos campos receptivos, fato que pode estar intimamente relacionado com a resistência a tratamentos e perpetuação do quadro (ROCHA et al., 2007; WOOLF, 2011).

Relatos de experiências profundamente desagradáveis, como distúrbios do sono, baixa autoestima, fadiga, comprometimento da libido, depressão e perda do apetite, são registrados pelos indivíduos que sofrem de dor crônica. Essas condições interferem, sobremaneira, no convívio social e no desempenho no trabalho, repercutindo, negativamente, na qualidade de vida. Um número relevante de indivíduos se enquadra nessa descrição, representando uma parcela expressiva de consumidores de medicamentos e, até mesmo, de sujeitos incapacitados para o trabalho (CAMPARIS; SIQUEIRA, 2006).

A dor crônica é considerada um problema grave e crescente no mundo, tornando-se, inclusive, um problema de saúde pública. Esse entendimento é confirmado em função da frequência cinco vezes maior com que pacientes com dor crônica recorrem aos serviços de saúde. Desse modo, a dor crônica compromete o bem estar físico, psíquico e social do indivíduo, o que afeta diretamente sua capacidade produtiva (CHAPMAN; GARVIN, 1999).

Como, então, esse problema relevante pode ter sua intensidade mensurada e, dessa forma, avaliadas sua gravidade e resposta a tratamentos? Essa é uma questão a ser colocada a seguir.

MENSURAÇÃO DA DOR – ALGOMETRIA

A dor é um sintoma difícil de ser avaliado, por ser uma experiência subjetiva que pode sofrer influência de vários fatores, entre eles os ambientais, emocionais, comportamentais e sociais, que interagem para formar a resposta dolorosa final (SANTOS; PEREIRA; RESENDE, 2006).

A mensuração da intensidade da dor é feita, habitualmente, com o auxílio de diferentes tipos de escalas, dentre as quais a escala visual analógica (EVA), a escala numérica, a

escala de faces e a de descritores verbais, todas no âmbito unidimensional, e, para avaliação multidimensional, o questionário de dor McGill. O uso de escalas apresenta limitações, especialmente em crianças, idosos e pessoas com *deficit* visual ou cognitivo. Além disso, algumas pessoas adaptam-se à dor desenvolvendo um elevado autocontrole, suprimindo, com isso, os sinais de sofrimento ou apenas permanecendo prostradas ou mais quietas que o habitual (BOTTEGA; FONTANA, 2010).

Outra forma de avaliação da dor, sem a subjetividade peculiar às escalas mencionadas, é a algometria de pressão, técnica que consiste na utilização de um dispositivo que registra, analógica ou digitalmente, a pressão que está sendo aplicada à superfície por meio de uma ponteira com área circular padronizada de 1 cm². A mensuração da dor por algometria de pressão, especificamente pelo teste de limiar de dor à pressão (LDP), é um parâmetro útil nos estudos de dor musculoesquelética (PARK et al., 2011) e está relacionada com o nível de pressão suportada pelo indivíduo até começar a sentir dor, ou seja, quanto mais pressão o indivíduo suporta em determinado local antes de começar a sentir dor, melhor é a condição, sendo o inverso também verdadeiro, isto é, quanto menor é a pressão necessária para causar dor, mais sensível é o local. Fischer, em 1987, já descrevia o teste, salientando que a confiabilidade do método é particularmente boa quando cada indivíduo funciona como controle de si próprio, e apontando a existência de diferenças nos níveis entre os sexos, com patamares em geral mais elevados no homem que na mulher.

Silva et al. (2007) realizaram estudo sobre a quantidade de pressão e padrão de dor referida nos músculos masseter, temporal, esternocleidomastóideo e trapézio, em pacientes portadores de DMF, e concluíram, de forma geral, sem relacionar com grupo muscular e sem informar o sexo dos indivíduos da amostra, que o LDP nesses pacientes é significativamente menor que nos pacientes assintomáticos, tendo sido de 3,84 kg/cm² o LDP obtido nestes últimos.

Estudo que avaliou a influência do ciclo menstrual no limiar de dor à pressão, de músculos mastigatórios de pacientes com DMF mastigatória, concluiu que as diferentes fases do ciclo não tiveram influência no LDP, ao passo que o uso de contraceptivo oral foi associado ao decréscimo nos níveis referidos de dor. Os autores argumentaram que, com as variações hormonais durante o ciclo, ocorrem substanciais flutuações no aspecto emocional, a exemplo de irritabilidade, tristeza e fadiga, além de cólica, dor e inchaço, que poderiam contribuir para um aumento dos níveis de dor (VIGNOLO et al., 2008). Por outro lado, a relevância do estresse no limiar de dor foi confirmada em pesquisa que determinou seu impacto e o da ansiedade no LDP de pacientes com DMF, a partir da avaliação de músculos mastigatórios (VEDOLIN et al., 2009).

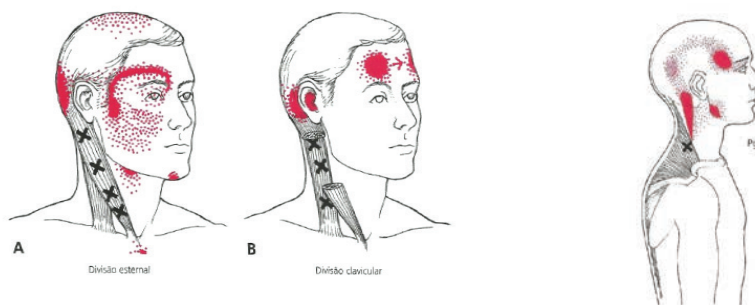
DOR MIOFASCIAL

Dores de origem musculoesquelética são responsáveis por mais de 2/3 dos estados dolorosos atendidos em cuidados de saúde primários (HASSELSTROM; LIU-PALMGREN; RASJO-WRAAK, 2002), consistindo em um significativo problema de saúde pública em todo

o mundo (BASI et al., 2012). A DMF é uma disfunção muscular que se constitui numa causa difundida de dor em tecidos moles, comumente ignorada por profissionais de saúde em virtude da falta de conscientização e treinamento, mas é de diagnóstico relativamente simples, obtido pelo histórico e exame físico – palpação (CAKIT et al., 2010; GERWIN, 2014; SIMONS; TRAVELL; SIMONS, 2005, SIQUEIRA; TEIXEIRA, 2012). A mialgia que tem duração igual ou superior a três meses é considerada crônica (GERWIN, 2005), e a DMF frequentemente está relacionada à dor crônica, assim podendo envolver sensibilização central (CRISCUOLO, 2001; DESAI; SAINI; SAINI, 2013; GE; FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS; YUE, 2011; KUAN, 2009; SIQUEIRA; TEIXEIRA, 2012; SRBELY, 2010; WOOLF, 2011). Sua prevalência entre os pacientes atendidos em clínica médica geral e de especialidades varia de 21% a 93%, sendo comumente encontrada na investigação diagnóstica da cefaleia e dores lombares, cervicais e de ombro (SEÓ et al., 2007; SIQUEIRA; TEIXEIRA, 2012).

A síndrome da dor miofascial (SDM) está associada à presença de PGs, áreas com características próprias que dão início à sensação dolorosa, encontrados em um ou mais grupos musculares, gerando padrões variáveis de dor. Critérios diagnósticos incluem presença de banda tensa palpável no músculo, presença de nódulo hipersensível palpável na banda tensa – ponto-gatilho (PG), resposta de contração local (RCL – *twitch*) à palpação na banda tensa (quando adequadamente estimulada), reprodução de padrão típico de dor referida (DR) em resposta à compressão dos PGs, presença espontânea de padrão típico de dor e/ou reconhecimento dessa dor como familiar (Figura 1). A SDM pode estar relacionada com limitações de movimentos, efeitos autonômicos (lacrimejamento e vermelhidão nos olhos, corrimento nasal, atividade pilomotora e zumbido, entre outros), efeitos motores (co-contração protetora) e efeitos sensitivos (DR, hiperalgesia secundária e alodinia). Não há necessidade de que todos esses aspectos estejam presentes para o estabelecimento do diagnóstico (GERWIN, 2014; SIMONS; TRAVELL; SIMONS, 2005).

Figura 1 - Áreas de dor irradiada (em vermelho) por PGs (“X” em preto), A – em esternocleidomastoideo e, B – trapézio superior



Fonte: Simons, Travell e Simons (2005).

DIAGNÓSTICO

A única maneira de fazer-se o diagnóstico definitivo de um PG é pelo exame físico. Os PGs podem estar ativos ou latentes: os ativos são aqueles relacionados à queixa clínica de dor, ou seja, sempre dolorosos, já os PGs latentes, como a própria designação sugere, estão quiescentes, silenciosos em relação à dor espontânea, apresentando-se dolorosos somente quando palpados (GERWIN, 2014; SHAH et al., 2008; SIMONS; TRAVELL; SIMONS, 2005). Critérios recomendados para identificação de PGs ativos e de PGs latentes encontram-se reproduzidos no Quadro 1.

Quadro 1 - Critérios para identificação de PG latente ou de PG ativo

CRITÉRIOS ESSENCIAIS:
1. Banda tensa palpável (se o músculo for acessível)
2. Sensibilidade local intensa de um nódulo em uma banda tensa
3. Reconhecimento por parte do paciente de queixa atual de dor por pressão no nódulo sensível (identificação de um PG ativo)
4. Limite doloroso para a amplitude de movimento em alongamento pleno
OBSERVAÇÕES CONFIRMATÓRIAS:
5. Identificação visual ou tátil de RCL
6. Imagens da RCL obtida por penetração de agulha no nódulo sensível
7. Dor ou sensação alterada (na distribuição esperada de um PG naquele músculo) durante a compressão do nódulo sensível
8. Demonstração eletromiográfica de atividade elétrica espontânea característica de locais ativos no nódulo sensível de uma banda tensa

Fonte: Simons, Travell e Simons (2005).

Os PGs miofasciais podem também ser caracterizados como PG primário (principal), aquele provavelmente ativado de forma direta por sobrecarga (independentemente da natureza) e não aquele ativado como resultado de atividade de PG em outro músculo – PG satélite. Ou seja, clinicamente, o PG primário pode ser identificado quando sua inativação também inativa PGs em outros músculos, ou ser caracterizado como PG satélite, aquele que se desenvolve em um músculo sinérgico sobrecarregado, ou em um antagonista, ou mesmo em um músculo aparentemente correlacionado apenas de forma neurogênica. Como exemplos de PGs principal e satélite podem ser citados: a) PG principal em esternocleidomastóideo ativando PGs satélites em temporal, masseter, pterigóideo lateral, digástrico, orbicular do olho e/ou frontal; b) PG principal em trapézio superior ativando PGs satélites em temporal, masseter, esplênio, levantador da escápula, semiespinhal da cabeça, romboide menor e/ou occipitofrontal (SIMONS; TRAVELL; SIMONS, 2005).

Além do diagnóstico clínico, baseado no histórico e exame físico, soberano, outras formas diagnósticas, complementares, vêm sendo sugeridas para PGs miofasciais, uma vez que não há anormalidades no diagnóstico laboratorial específicas para a SDM, a saber:

- imagem por termografia infravermelha (BALBINOT, 2006; BRIOSCHI et al., 2007; HADDAD, 2011; SIMONS; TRAVELL; SIMONS, 2005);
- imagem por ultrassom (US), observando-se que os novos aparelhos possuem alta resolução de imagem, sendo capazes de permitir a visualização de região hipoeoica, focal, relacionada com o PG, no US bidimensional, e, como região focal de reduzida amplitude de vibração na sonoelastografia por vibração, indicando um nódulo denso localizado (SIKDAR et al., 2009);
- imagem por ressonância magnética de elastografia, que pode fazer a diferenciação de tecidos de densidades variadas;
- eletromiografia com agulha, que pode revelar sinal de baixa amplitude e alta frequência na região de PG conhecido como atividade elétrica espontânea e associado à placa motora terminal;
- eletromiografia de superfície, evidenciando resposta aumentada, relaxamento retardado e fadiga aumentada nos músculos com PGs (GE; FERNÁNDEZ-DE-LAS-PENAS; YUE, 2011; GERWIN, 2005; GERWIN, 2014; SIMONS; TRAVELL; SIMONS, 2005).

Ainda existem lacunas quanto à especificidade dos critérios para diagnóstico da SDM (DESAI; SAINI; SAINI, 2013; FLECKENSTEIN et al., GERWIN, 2014; 2010; SIQUEIRA; TEIXEIRA, 2012) e, portanto, seu estabelecimento baseia-se, exclusivamente, no histórico clínico e nos achados do exame físico, devendo ser preciso, para não ser confundido com o de outras doenças que também cursam com a presença de PGs, a exemplo da fibromialgia (ALONSO-BLANCO et al., 2012; GERWIN, 2013; VÁZQUEZ-DELGADO; CASCOS-ROMERO; GAY-ESCODA, 2010; YENG; KAZIYAMA; TEIXEIRA, 2003). Gerwin (2014) propôs critérios diagnósticos na forma evidenciada no Quadro 2.

Quadro 2 - Aspectos diagnósticos para SDM (os três primeiros são essenciais e os cinco últimos não são pré-requisitos)

1.	Banda tensa no músculo
2.	Extrema sensibilidade em um ponto na banda tensa
3.	Reprodução da dor do paciente
4.	Resposta do pulso local (“twitch”)
5.	Dor referida
6.	Fraqueza
7.	Restrição na amplitude de movimento
8.	Sinais autonômicos

Fonte: Gerwin (2014).

A seguir, discutir-se-á sobre dois recursos diagnósticos que tem estado em evidência no meio científico: a termografia e a eletromiografia de superfície.

DIAGNÓSTICO COM A UTILIZAÇÃO DA TERMOGRAFIA:

Conhecida popularmente como termografia, a imagem infravermelha (IV) é obtida pela captação, sem contato, da radiação infravermelha emitida por todos os corpos acima do 0°K, ou zero absoluto, que corresponde a -273°C. O infravermelho (IV) é uma faixa do espectro eletromagnético não visível ao olho humano e está relacionado com o grau de agitação molecular. O exame por imagem IV é um método diagnóstico que proporciona uma imagem da distribuição térmica da superfície-alvo, capaz de captar, nos termovisores mais modernos, diferenças de temperaturas por volta de 0,05°C (BRIOSCH et al., 2007). Essa tecnologia já vastamente empregada na indústria e na manutenção de sistemas elétricos, entre outros, vem crescendo em aplicabilidade na área biológica como, por exemplo, em Medicina (avaliação em neuropatia diabética, em câncer de mama), Veterinária, Odontologia.

Os estudos sobre a aplicabilidade da termografia na área médica foram iniciados por volta de 1952, na avaliação de mama com câncer pelo Dr. Ray N. Lawson. Até início dos anos 80, as imagens ainda possuíam baixa resolução espacial, e os sensores tinham baixa sensibilidade térmica, mas, a partir dessa década, a tecnologia para captação da imagem IV tem evoluído muito e os progressos na resolução, sensibilidade, portabilidade e capacidade de leitura sem contato permitiram grandes avanços em pesquisas (HADDAD, 2011).

O fator predominante no padrão termográfico de animais e seres humanos é o sistema circulatório, com alterações no fluxo sanguíneo influenciando na obtenção de imagens hiper-radiantes, implicando temperaturas mais elevadas, ou, ao contrário, imagens hiporradiantes. Trata-se de um método diagnóstico seguro, indolor, sem radiação ionizante, sem contato, sem contraste, que evidencia tanto a atividade circulatória cutânea, por sua perfusão, quanto a atividade do sistema neurovegetativo simpático. A imagem obtida está relacionada com a camada dérmica ou profundidade de até 6 mm, contudo, podem ser avaliadas estruturas mais profundas em função dos reflexos neurovegetativos somatossomáticos ou víscerocutâneos (BRIOSCH et al., 2007; DIAKIDES; BRONZINO; PETERSON, 2012).

Cuidados especiais como evitar a exposição ao sol, o uso de cremes, bloqueadores solares e descongestionantes nasais, o consumo de bebidas alcoólicas, entre outros, nas 48 horas que antecedem o exame, além de ambiente adequado, com temperatura, umidade e ventilação controladas, são essenciais para evitar artefatos de imagem (Figura 2). É consenso que as regiões homólogas do corpo são consideradas semelhantes em ambiente termoneutro, com uma margem para pequenas diferenças em torno de $\pm 0,3^{\circ}\text{C}$. Podem ser

empregadas diferentes paletas de cores para a imagem captada pelo termovisor, mas a mais utilizada na área de saúde é a arco-íris, na qual branco/vermelho indicam temperaturas mais altas, e azul/preto, temperaturas mais baixas (BRIOSCH et al., 2007).

Figura 2 - Termografias de voluntários: A- indivíduo que seguiu normas para realização do exame e com padrão simétrico, B - indivíduo que ingeriu bebida alcoólica antes do exame



Fonte: arquivo pessoal.

Há pouco mais de duas décadas, estudos vêm sendo realizados com o intuito de investigar a aplicabilidade da termografia na avaliação de PGs. Diakow (1992) investigou a diferença entre PGs ativos e latentes, concluindo que a termografia pode ser uma ferramenta útil nessa distinção. Já Swerdlow e Dieter (1992) avaliaram a sensibilidade e a especificidade da termografia médica na documentação de PGs miofasciais e, com base em seus resultados, sugeriram que os *hot spots* (pontos quentes), observados na parte superior das costas, não estão associados a PGs ativos. Por outro lado, diferenças térmicas maiores ou iguais a 0,5°C entre o PG miofascial e seu ponto simétrico do lado oposto são consideradas de relevância diagnóstica (BRIOSCH et al., 2007).

Em função dos avanços na qualidade da imagem adquirida pelos termovisores, o exame por imagem IV vem sendo sugerido como diagnóstico auxiliar de PGs miofasciais, por se ter constatado que os mesmos produzem imagens características frequentemente chamadas de *hot spots* ou áreas hiper-radiantes (Figura 3-A), constituindo uma área discoide, isotérmica, podendo se apresentar de forma isolada, confluyente ou multifocal (BALBINOT, 2006; BRIOSCH et al., 2007). Mas existem também relatos de obtenção de *cold spots* (pontos frios) ou áreas hiporradiantes associadas à região de PG (HADDAD, 2011; HADDAD; BRIOSCHI; ARITA, 2012). O mecanismo fisiopatológico envolvido nessas imagens ainda não foi totalmente elucidado, mas é importante que se tenha em mente que *hot spots* podem ser visualizados também, a título de exemplos, em função de disfunções articulares ou inflamações subcutâneas localizadas, reiterando-se a relevância do histórico e do exame clínico (BRIOSCH et al., 2007). Exemplos de áreas hiper-radiantes podem ser visualizados na Figura 3.

Figura 3 - Termografias de voluntários. Áreas circuladas com múltiplos *hot spots* relacionados a: A - PGs em região paravertebral de termografia dorsal e B - à presença de acne em termografia lateral de face. C - indivíduo com área hiper-radiante em face devida a pico hipertensivo



Fonte: arquivo pessoal.

Uma análise do fluxo sanguíneo após estimulação de PG miofascial latente com injeção de glutamato, por meio da fluxometria laser Doppler e da termografia, constatou que o fluxo diminuiu na região do PG miofascial latente em comparação com a região sem PG, sugerindo um aumento na atividade simpática de vasoconstricção na região do PG latente ativada por estimulação nociceptiva (o que foi confirmado por Kimura et al., 2009). A fluxometria laser Doppler se mostrou mais sensível que a termografia (ZHANG et al., 2009).

Dibai Filho et al. (2012) realizaram estudo avaliando a temperatura no músculo trapézio superior de mulheres, com e sem dor no pescoço, e obtiveram como resultado da avaliação termográfica a inexistência de diferença entre grupos.

Nos casos de DMF, as seguintes situações justificariam a realização de imagem IV (BRIOSCH et al., 2007):

- documentação dos PGs para diagnóstico e acompanhamento terapêutico;
- hipótese diagnóstica de condição não específica, sem substrato por exames anatômicos;
- descarte de condição não específica envolvendo, por exemplo, simuladores, anormalidades psicossomáticas, transtornos psíquicos;
- dados de exames tradicionais não compatíveis com histórico ou exame físico;
- ausência de detecção de alterações em outros exames complementares e de anormalidades ao exame físico;
- perícia.

Diante do exposto e considerando-se a qualidade dos termovisores comercializados atualmente, a termografia pode ser um meio diagnóstico auxiliar relevante para o diagnóstico e monitoramento do tratamento na DMF.

DIAGNÓSTICO COM A UTILIZAÇÃO DA ELETROMIOGRAFIA DE SUPERFÍCIE

A eletromiografia de superfície (EMGs) é um exame complementar que se destina ao estudo dos potenciais elétricos das fibras musculares. O registro da atividade eletromiográfica é realizado com o posicionamento de sensores na pele, sobre o tecido muscular esquelético que se deseja estudar. Apresenta-se como um método de fácil execução e não invasivo. Essa ferramenta promove a identificação e a descrição do funcionamento das unidades motoras, com base em modelos de ativação muscular, da amplitude elétrica de ativação, assim como nas frequências que constituem a atividade muscular. Em função das características do sinal de EMGs e da dependência da sua morfologia com a tarefa motora em estudo, o eletromiograma bruto precisa ser processado para permitir a quantificação de parâmetros clínicos (FERREIRA; GUIMARÃES; SILVA, 2010).

A análise da função muscular por meio da eletromiografia tem sido amplamente empregada no diagnóstico clínico e em pesquisas de diversas áreas da saúde, tais como Odontologia, Medicina, Fisioterapia e Fonoaudiologia, dentre outras, áreas que podem incluir a avaliação eletromiográfica de superfície como exame complementar visando à definição de diagnósticos. Além disso, o método possibilita estabelecer prognósticos mais elaborados dos casos em estudo (RANCAN, 2008). O uso da EMGs nos músculos temporal, masseter e no grupo dos suprahióideos foi apontado como possibilidade para estimar e, até mesmo, validar os modelos mecânicos do sistema mastigatório (GONZALEZ et al., 2011). Dentre os vários grupos musculares que podem ser avaliados pela eletromiografia, destacam-se os músculos mastigatórios em atividade, bem como no repouso da mandíbula.

Em 2008, Pies, Alves e Bérzin analisaram a simetria da atividade eletromiográfica dos músculos masseter, temporal e esternocleidomastóideo em voluntários distribuídos nos grupos controle e de portadores de DTM. Registros de EMGs foram obtidos durante a posição de repouso mandibular, a posição de máxima intercuspidação e durante a mastigação. As atividades simétricas dos músculos temporais, masseter e esternocleidomastóideo foram mais reduzidas no grupo de portadores de DTM, em comparação com o grupo controle. A ativação assimétrica dos músculos do pescoço e mandibular foi interpretada como uma estratégia compensatória para alcançar-se a estabilidade do sistema mandibular e cervical durante a função mastigatória.

O entendimento da hiperatividade muscular relacionada com as DTMs, por exemplo, indica que a EMGs tem grande relevância na avaliação da fisiologia muscular, no diagnóstico diferencial e no monitoramento dessas disfunções com relação às medidas empregadas no seu tratamento. A teoria de que músculos mastigatórios de pacientes disfuncionais apresentam hipertonia no repouso e fadigam facilmente sob a demanda de esforços é largamente aceita (ARDIZONE et al., 2010). Em contrapartida, a atividade eletromiográfica de superfície de indivíduos sem DTM, durante o apertamento, exibe ativação significativamente mais alta (MANFREDINI et al., 2011).

Para investigar se o contato oclusal influenciaria o comportamento muscular orofacial, considerou-se a atividade eletromiográfica dos músculos temporal e masseter na posição de repouso, em máxima intercuspidação e durante a mastigação. Os indivíduos da amostra foram distribuídos em dois grupos: 14 indivíduos apresentando oclusão normal constituíram o grupo controle, e o grupo experimental reuniu 10 voluntários que apresentavam um elemento dental com restauração alta. No grupo experimental, houve desequilíbrio da atividade do músculo temporal durante o apertamento dentário máximo e hiperatividade desse músculo durante a mastigação, podendo essa contração muscular acentuada causar dor nos músculos do aparelho mastigatório (ADHIKARI et al., 2011). Por fim, constatou-se que a reação dolorosa muscular regrediu após a remoção do ponto de contato prematuro produzido pela restauração dental, evidenciando-se a importância de os dentistas estabelecerem o equilíbrio oclusal na sua prática diária.

Vários estudos demonstraram que o músculo dolorido é caracterizado por uma redução da atividade eletromiográfica, a qual tem sido interpretada como um mecanismo inibitório que reflete adaptação à dor, fato comprovado, por exemplo, com a medição da atividade eletromiográfica, durante o apertamento dentário, dos masseteres de indivíduos sadios submetidos à dor induzida por injeção de glutamato (CASTROFLORIO et al., 2012).

A partir de revisão sistemática sobre a EMGs na DTM (CELINSKI et al., 2013), salientou-se que a EMGs, por sua baixa sensibilidade e especificidade, não deve ser indicada como forma única para o estabelecimento de diagnóstico, não se recomendando seu uso clínico com finalidade diagnóstica nas DTMs, ratificando-se o já apontado por Manfredini et al. (2011). A EMGs pode ser empregada com o intuito de realizar o acompanhamento para avaliar-se a efetividade de uma terapia e como ferramenta de pesquisa. A contraindicação referida pode, também, ser observada em Santana-Mora et al. (2014), que realizaram estudo em pacientes com DTM crônica, comparando-os com indivíduos sem DTM, e concluíram que a EMGs apresentou moderadas sensibilidade e especificidade para diferenciar os indivíduos com DTM dos sem DTM, podendo o resultado ser atribuído à variabilidade nos dados da EMGs ou à DTM subclínica em alguns indivíduos considerados sem DTM.

Como exemplo de aplicabilidade da EMGs, pode ser citado o estudo que avaliou os músculos da mastigação de indivíduos com DTM tratados com acupuntura e concluiu que ela foi capaz de reduzir a atividade elétrica dos músculos temporais na posição de repouso mandibular, proporcionando melhor equilíbrio entre eles e os masseteres (BORIN et al., 2012).

Especificamente com relação à DMF, já foi relatado que a EMGs pode evidenciar resposta aumentada, relaxamento retardado e fadiga aumentada nos músculos com PGs. A resposta aumentada é indicada pela amplitude anormalmente alta da atividade da EMG quando o músculo é contraído e sobrecarregado de forma voluntária; o relaxamento retardado se evidencia pela perda de intervalos limpos com perda de coordenação muscular; e a fadiga aumentada pode ser atribuída ao aumento da amplitude e diminuição significativa da frequência da potência média, o que permite que se aceite a frequência de potência mé-

dia como critério válido na avaliação de fadiga muscular (SIMONS; TRAVELL; SIMONS, 2005; SIQUEIRA; TEIXEIRA, 2012).

Avaliando-se a atividade eletromiográfica de superfície de PGs miofasciais com o objetivo de detectar alterações da sua atividade neuromuscular em situações de repouso e contração isométrica voluntária máxima, concluiu-se que a melhor situação para se detectar a atividade muscular dessas regiões é a de repouso. Nessa situação, o sinal eletromiográfico em PGs mostrou-se significativamente maior do que nas demais áreas não afetadas de músculos nos indivíduos com dor e nos indivíduos do grupo controle. Por fim, os PGs ativos exibiram maior intensidade do sinal do que os latentes, do mesmo modo que os que apresentaram fenômenos autonômicos (BIGONGIARI et al., 2008).

Por outro lado, Manfredini et al. (2013) estudaram os achados da EMGs em pacientes com DMF unilateral, em comparação com seu lado sem dor. O quadro de dor foi caracterizado como crônico, e o diagnóstico de DMF dos pacientes baseou-se nos critérios diagnósticos para pesquisa de disfunções temporomandibulares (*Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders – RDC/TMD*). Foi possível concluir que, na EMGs realizada com os equipamentos disponíveis comercialmente, não houve diferença detectável entre o lado com dor e o sem dor de um mesmo indivíduo, e sugeriu-se que mecanismos de mediação central da dor podem estar envolvidos na explicação desse achado.

Determinando-se, por meio da EMGs, a atividade dos músculos mastigatórios durante o sono em pacientes com DTM miofascial, ficou evidenciado que a atividade eletromiográfica elevada, em função do bruxismo do sono nesses pacientes, se constitui num caminho para o melhor entendimento da causa e da perpetuação da DMF em DTM (RAPHAEL et al., 2013).

A EMGs, portanto, representa um recurso relevante em virtude da possibilidade de serem obtidas valiosas informações sobre a fisiologia muscular, *in vivo*, podendo contribuir para o diagnóstico diferencial e o monitoramento de possíveis disfunções, mas, sobretudo, para determinar a evolução de tratamentos empregados.

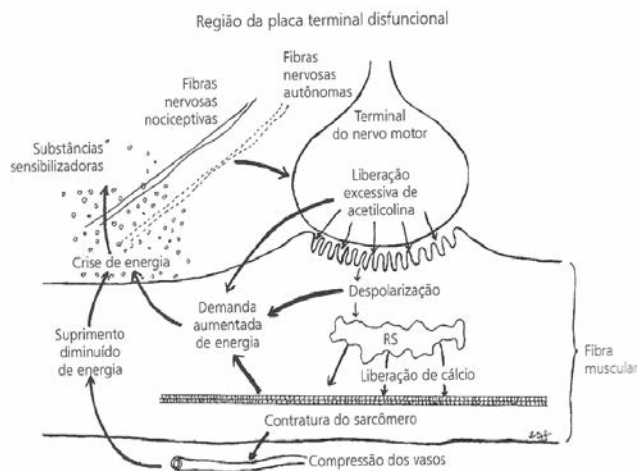
FISIOPATOLOGIA

Dentre as tentativas de explicação para o que ocorre na região de PG já registradas, a hipótese atualmente aceita é a integrada. Na hipótese integrada, as linhas de evidências eletrofisiológicas e histológicas, quando combinadas, indicam que o PG é essencialmente uma região de muitas placas terminais disfuncionais, cada uma delas associada a uma fibra muscular contraída ao máximo. Como pode ser evidenciada em figura esquemática (Figura 4) apresentada por Simons, Travell e Simons (2005), uma produção e liberação acentuadas de acetilcolina pela região terminal do nervo motor na fenda sináptica ativa seus receptores na membrana pós-juncional, produzindo números muito aumentados de potenciais de placa. Tal contexto é responsável pela atividade elétrica espontânea da placa terminal e por uma despolarização parcial sustentada da membrana pós-juncional da fibra

muscular, implicando a liberação e absorção contínuas de íons cálcio do retículo sarcoplasmático local e produção de um encurtamento (contratura) sustentado dos sarcômeros, gerando um aumento na demanda de energia. A contração sustentada comprime os vasos sanguíneos locais, resultando na redução dos suprimentos de nutrientes e oxigênio, que satisfariam a demanda de energia, e acarretando uma crise de energia local com liberação de substâncias neuroativas que podem colaborar para um processo cíclico autossustentado (GE; FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS; YUE, 2011; SHAH et al., 2008; SIMONS; TRAVELL; SIMONS, 2005; SIMONS, 2008).

Estudo realizado por Shah et al. (2008) comprovou a presença de substâncias associadas com a dor e a inflamação nas proximidades de PG ativo, as quais incluíram elevada concentração de prótons, substância P (SP), peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), bradicinina, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, serotonina e norepinefrina. Os autores também observaram que a alteração nos níveis dessas substâncias não está restrita à vizinhança do PG ativo nos indivíduos com DMF, os quais a apresentaram em sítios mais afastados em algum grau, quando comparados a pacientes saudáveis.

Figura 4 - Região da placa terminal disfuncional, hipótese integrada.
RS = retículo sarcoplasmático



Fonte: Simons, Travell e Simons (2005).

Segundo Gerwin (2014), a dor em PGs miofasciais se deve à liberação de neuropeptídeos, citocinas, SP, CGRP, IL-1 α , bradicinina e prótons, que geram acidez local, e pacientes com PGs miofasciais, assim como outras fontes físicas de dor crônica, referem dor em locais distantes e conduzem à sensibilização do SNC, a qual resulta em baixo limiar de dor, sensibilidade e expansão de áreas dolorosas. A compressão da zona de gatilho por, no mínimo, cinco a dez segundos pode induzir DR ou dor distante do ponto de estimulação porque a

DR tipifica ativação central ou sensibilização central, o que requer a ativação de interneurônios, e a propagação do sinal demanda certo tempo (os referidos cinco a dez segundos). A desativação de um PG ativo resulta no desaparecimento da DR. Algumas bandas tensas, mesmo não se apresentando dolorosas à palpação, podem implicar consequências funcionais como a alteração da sequência normal de ativação de um músculo (GE; FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS; YUE, 2011; GERWIN, 2014; LUCAS; RICH; POLUS, 2010). A resposta local de *twitch*, por sua vez, é suscitada por estímulo mecânico na banda tensa, causando contração local por uma descarga elétrica polifásica breve (25-250 ms) e de alta amplitude, característica do PG miofascial e não observada em músculo sadio (GERWIN, 2014).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS E COMORBIDADES

Simons, Travell e Simons (2005) chamam atenção para uma extensa lista de diagnósticos com sintomas relatados que podem estar associados a PGs negligenciados de acordo com o(s) músculo(s) envolvido(s). A exemplo, são citados: angina de peito atípica – PG em peitoral maior; neuralgia facial atípica – PG em masseter, temporal, divisão esternal do esternocleidomastóideo, trapézio superior; ombro congelado – PG em subescapular; radiculopatia/C6 – PG em peitoral menor, escaleno; bursite subacromial – PG em deltoide médio; epicondilite – PG em extensores do carpo, supinador, tríceps braquial, etc. Portanto, as queixas na DMF podem levar a confundi-la, por exemplo, com radiculopatias ou dores viscerais e, no que se refere à região de cabeça e pescoço, devem-se examinar os sinais e sintomas de distúrbios regionais como: características da cefaleia, presença de sinais neurológicos, limitações de movimentos (GERWIN, 2014). Cuidados semelhantes devem ser adotados em relação às demais áreas. Outras condições a serem consideradas no diagnóstico diferencial incluem: polimiosite, síndromes compressivas periféricas, neuropatias centrais e afecções metabólicas, entre outras (SIQUEIRA; TEIXEIRA, 2012).

Condições comumente encontradas como comorbidades, citadas por Gerwin (2014), na síndrome da DMF são: cefaleia do tipo migrânea, cefaleia tipo tensional, DTM, fibromialgia, síndromes de hiper mobilidade, síndrome do intestino irritável, síndrome da bexiga dolorosa, síndrome da dor pélvica, vulvovaginite, prostatite, endometriose, dismenorrea, hipotireoidismo, deficiência de vitamina D, deficiência de vitamina B12, deficiência de ferro, infestações parasitárias e doença celíaca.

Atenção especial deve-se dar à fibromialgia, em especial no que diz respeito à SDM ser a condição que, mais comumente, deve ser considerada como diagnóstico diferencial, ao tempo em que também podem coexistir. A fibromialgia apresenta dois componentes maiores: dor crônica generalizada/difusa e um conjunto de sintomas somáticos, ao passo que a SDM apresenta, de modo geral, aspecto mais localizado (GERWIN, 2013). Autores como Chandola e Chakraborty (2009) argumentaram sobre a possibilidade da SDM ser considerada um subtipo da fibromialgia, enquanto Cakit et al. (2010) sugeriram que a SDM pode conduzir à fibromialgia ou precipitar/piorar seus sintomas. Wolfe, Walitt e Häuser (2014)

referiram a dificuldade de estabelecer-se um diagnóstico correto, salientando que a contagem dos pontos dolorosos raramente é realizada nos cuidados de saúde primários, quando se estabelece a maioria dos diagnósticos de fibromialgia, pois muitos médicos não sabem como realizar o exame para pontos dolorosos, e alguns simplesmente se recusam a fazê-lo, o que pode favorecer a ocorrência de diagnósticos equivocados, fato também salientado por Cakit et al. (2010), para os quais técnicas inadequadas de palpação não são capazes de perceber a presença de bandas tensas e DR. Muitos casos diagnosticados como fibromialgia são, em realidade, SDM. Por outro lado, a existência da fibromialgia como comorbidade da SDM pode afetar o curso clínico dos pacientes com SDM e ser a causa de resistência ao tratamento (CAKIT et al., 2010).

FATORES PREDISPONETES E PERPETUADORES

A etiologia multifatorial da DMF inclui como fatores possivelmente implicados no seu desenvolvimento, traumas, hábitos parafuncionais orais (BRANCO et al., 2008; CARDOSO; KRAYCHETE; ARAÚJO, 2011; RAPHAEL et al., 2013; ROCHA; MENDONÇA; ALENCAR JÚNIOR, 2007; ROSSETTI et al., 2008), desequilíbrios posturais, distúrbios do sono, estresse psicossocial, nutrientes inadequados, dentre outros (FRICTON; DUBNER, 2003; SIMONS; TRAVELL; SIMONS, 2005). Foram elencados como fatores predisponentes ao seu aparecimento a presença de: deficiência de ferro, hipotireoidismo, deficiência de vitamina D, deficiência de vitamina B12, doença de Lyme, hiper mobilidade, espondilose e infestações parasitárias (GERWIN, 2014).

A identificação de fatores perpetuadores de PGs pode ser o diferencial entre a terapia bem-sucedida e a malsucedida. Simons, Travell e Simons (2005) ressaltam situações que podem constituir fatores perpetuadores, como, por exemplo: o estresse mecânico, inadequações nutricionais, metabólicas e/ou endócrinas (hipometabolismo) e infecção crônica (por causa viral, bacteriana ou parasitária), além de fatores psicológicos (ansiedade, depressão). Muitos dos fatores citados fazem parte também dos fatores relacionados com o desenvolvimento da DMF ou com a sua predisposição.

DOR MIOFASCIAL E DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR

A DMF apresenta-se com frequência em região de cabeça e pescoço (MICHELOTTI et al., 2010) em virtude de comprometimento no equilíbrio dinâmico entre músculos do crânio, da mandíbula e do pescoço. Tal sistema de músculos se destina não só à manutenção da estabilidade estática, quanto em movimento, havendo, portanto, evidências de uma interação íntima entre os sistemas neuromusculares craniofacial e cervical no ser humano (SVENSSON et al., 2004). O termo dor miofascial tem sido empregado de forma a gerar certa confusão no meio odontológico (KOUTRIS et al., 2013; OKESON, 2008; UEMOTO et al., 2013). Em função disso, após terem sido abordados os conceitos referentes à DMF de forma geral, discutir-se-á a DMF em disfunção temporomandibular.

As DTMs implicam um conjunto de problemas clínicos envolvendo músculos e/ou articulações do sistema estomatognático (Quadros 3 e 4) que, em muitas situações, causam dor persistente, colocando-as como de alta prevalência entre as dores crônicas orofaciais (CAMPOS; CAMPOS; LINE, 2006; OAKLEY; VIEIRA, 2008). Segundo dados do Instituto Nacional de Pesquisa Dental e Craniofacial (NATIONAL INSTITUTE OF DENTAL AND CRANIOFACIAL RESEARCH) dos Estados Unidos da América (apud BASI et al., 2012; SCHIFFMAN et al., 2014), as DTMs são a segunda ocorrência mais comum em termos de condições musculoesqueléticas que resultam em dor e incapacidade, situando-se atrás apenas da lombalgia crônica, e afetam 5% a 12% da população, com um custo anual estimado em quatro bilhões de dólares. A dor pode ocorrer espontaneamente ou associada à função ou carga. Sua percepção envolve questões culturais, emocionais, de experiência prévia, genéticas, etc. As mulheres da faixa etária de 30 a 49 anos são mais propensas a essa síndrome dolorosa (SVENSSON et al., 2004). Foi observado que os polimorfismos em genes que codificam as enzimas envolvidas com o metabolismo dos estrógenos são considerados elementos coadjuvantes da DTM (OAKLEY; VIEIRA, 2008; RIBEIRO-DASILVA et al., 2009).

Quadro 3 - Sistema de classificação para diagnóstico das DTMs

DESORDENS DOS MÚSCULOS MASTIGATÓRIOS:	DESORDENS DA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR (ATM):
a) Co-contração protetora	a) Desarranjos do complexo côndilo-disco
b) Sensibilidade dolorosa muscular local	I - mau posicionamento do disco
c) Mioespaço	II - deslocamento do disco com redução
d) Dor miofascial	III - deslocamento do disco sem redução
e) Mialgia mediada centralmente	b) Incompatibilidade estrutural das superfícies articulares
f) Fibromialgia	I - desvio na forma
g) Desordens motoras mediadas centralmente	II - aderências e adesões
HIPOMOBILIDADE MANDIBULAR:	III - subluxação
a) Anquilose	IV - deslocamento espontâneo
b) Contratura muscular	c) Desordens inflamatórias da ATM
c) Bloqueio do processo coronoide	I - sinovite e capsulite
DESORDENS DE CRESCIMENTO:	II - retrodiscite
a) Desordens ósseas congênitas e de desenvolvimento	III - artrites
b) Desordens musculares congênitas e de desenvolvimento	IV - desordens inflamatórias das estruturas associadas

Fonte: Okeson (2008).

Quadro 4 - Classificação taxonômica das DTMs

DESORDENS DA ATM	IV - Fraturas
I - Dor articular:	V - Desordens de desenvolvimento / congênitas:
1. Artralgia	1. Aplasia
2. Artrite	2. Hipoplasia
II - Desordens articulares:	3. Hiperplasia
1. Desordens do disco:	DESORDENS DOS MÚSCULOS
a) Deslocamento de disco com redução	I - Dor muscular:
b) Deslocamento de disco com redução e travamento intermitente.	1. Mialgia:
c) Deslocamento de disco sem redução e com limitação de abertura.	a) Mialgia local
d) Deslocamento de disco sem redução e sem limitação de abertura.	b) Dor miofascial
1. Desordens de hipomobilidade não relacionadas ao disco:	c) Dor miofascial com referência
a) Aderência	2. Tendinites
b) Anquilose: Fibrosa ou óssea	3. Miosite
2. Desordens de hiper mobilidade:	4. Espasmo
a) Deslocamentos: - Subluxação - Luxação	II - Contratura
III - Doenças da articulação:	III - Hipertrofia
1. Degenerativas:	IV - Neoplasia
a) Osteoartrose	V - Desordens de movimento:
b) Osteoartrite	1. Discinesia orofacial
2. Artrites sistêmicas	2. Distonia Oromandibular
3. Reabsorção condilar idiopática	VI - Dor muscular mastigatória atribuída a desordens dolorosas sistêmicas / centrais:
4. Osteocondrite dissecante	Fibromialgia / dor generalizada
5. Osteonecrose	VII - Cefaleia: Cefaleia atribuída a DTM
6. Neoplasia	VIII - Estruturas associadas:
7. Condromatose sinovial	Hiperplasia coronoide

Fonte: Schiffman et al. (2014).

Em Fricton e Dubner (2003, p. 485), no capítulo Tratamento Interdisciplinar da Dor Miofascial dos Músculos Mastigatórios, encontra-se a seguinte definição para DMF: “desordem de dor muscular, caracterizada por: a) sensibilidade dentro dos feixes firmes de músculos esqueléticos denominados PGs, b) DR local ou distante do PG e c) padrões de dor compatíveis com os de outros pacientes com localizações semelhantes de PGs”. Os autores consideram diferentes graus, desde a intensidade branda e tratamento mais simples, até sua versão de intensidade elevada, múltiplos sintomas associados, diagnósticos sobrepostos e maior complexidade no tratar.

Okeson (2008, p. 247) define a DMF como “uma condição de dor miogênica regional caracterizada por áreas locais de feixes rígidos e hipersensíveis nos tecidos musculares, conhecidas como pontos de gatilho”, contextualizando-a de forma semelhante à indicada por Simons, Travell e Simons (2005). Ressalta que, no entanto, a Odontologia vem se utilizando do termo para designar qualquer desordem muscular, empregando-o de forma inadequada.

Em Siqueira e Teixeira (2012, p. 564) lê-se: “O termo SDM refere-se ao conjunto de sinais e sintomas dos músculos e estruturas associadas decorrentes de pontos de sensibilidade, também conhecidos como PGs, os quais são focos de hiperirritabilidade muscular e amplamente modulados no SNC”.

Segundo o eixo I do RDC/TMD, questionário internacionalmente aceito e validado (na sua versão traduzida para o português por PEREIRA JUNIOR et al., 2004), a DMF se apresenta como um de seus subgrupos, podendo gerar duas possibilidades diagnósticas: dor miofascial sem limitação de abertura da boca e dor miofascial com limitação de abertura (BRANCO et al., 2008; DWORKIN; LERESCHE, 1992).

O RDC/TMD, na versão supracitada, traz questões que permitem determinar a presença de dor muscular na face ou têmporas, a mensuração da abertura de boca, para indicar a existência de limitação ou não, e os níveis de dor à pressão nos seguintes grupos musculares: temporal, masseter, estilo-hióideo, digástrico, supra-hióideo e pterigóideo medial. Com base nas informações obtidas a partir desses itens, o questionário pode resultar em diagnóstico de dor miofascial, ou seja, DMF em DTM. Em nenhum momento investiga-se a presença de bandas tensas, PGs, *twitch*, dor referida à compressão dos nódulos ou reconhecimento do padrão da dor como familiar, aspectos que, de fato, a caracterizam por definição.

Koutris et al. (2013) realizaram um estudo para avaliar o possível papel do uso excessivo dos músculos da mastigação na patogênese da dor muscular. Com a utilização de um protocolo envolvendo contrações musculares concêntricas e excêntricas para provocar um estado de dor muscular de início tardio (*delayed-onset muscle soreness*, DOMS), verificaram que, na aplicação do RDC/TMD, obtém-se o resultado diagnóstico de dor miofascial. Nas suas conclusões, os pesquisadores destacaram o fato de que a DMF em DTM diagnosticada pelo RDC/TMD (na versão supracitada) pode ser uma manifestação de DOMS.

Ressaltando-se a importância do tema, em Simons, Travell e Simons (2005), p. 46) lê-se: “Todo autor que relata um estudo de PGs miofasciais deve identificar, na seção dos

métodos, especificamente que exames de PG foram usados como critérios diagnósticos e deve descrever em detalhes exatamente como eles foram realizados”.

Estudos sobre a prevalência de fatores etiológicos em pacientes com DMF orofacial foram produzidos por Rocha, Mendonça e Alencar Júnior (2007), utilizando-se de critérios clínicos de localização de PGs em grupos musculares mastigatórios e cervicais, ficando constatado que os hábitos parafuncionais foram os fatores mais relevantes (87%).

Analisando-se uma amostra constituída de 23 pacientes com DTM, diagnosticados com DMF e artralgia do mesmo lado, coletou-se material (biópsia de masseter, líquido sinovial e sangue) para pesquisa de biomarcadores (fator de crescimento neural, bradixinina, leucotrieno B₄, prostaglandina E₂, isoprostano F₂ e substância P) que foi comparado com o material de 14 pacientes com deslocamento de disco com redução e sem dor e com o de 13 pacientes sem DTM e sem dor. Os diagnósticos foram estabelecidos por profissionais experientes na área com base no histórico, em questionários, exame clínico e exames de imagem. Os resultados obtidos sugeriram que o estresse oxidativo do músculo está envolvido na DMF e que o isoprostano F₂ pode ser um biomarcador para DMF (BASI et al., 2012).

Em pesquisa sobre a terapia laser e o agulhamento na desativação de PGs miofasciais em pacientes com disfunção temporomandibular, Uemoto et al. (2013) justificaram a não utilização do RDC/TMD para a seleção de pacientes por sua imprecisão para esse diagnóstico. Os autores constataram que a falta de critérios padronizados prejudica a qualidade do trabalho, corroborando com Simons, Travell e Simons que, em 2005, já afirmavam que um documento de consenso estabelecendo os critérios diagnósticos oficiais seria uma necessidade urgente. Dessa forma, mais estudos controlados tornam-se necessários.

Assim sendo, o diagnóstico de DMF em região orofacial com base exclusivamente no RDC/TMD, na sua primeira versão, que coloca a DMF como um de seus subgrupos diagnósticos, é falho (KOUTRIS et al., 2013; REITER et al., 2012; UEMOTO et al., 2013). Buscou-se corrigir tal fato na versão remodelada atualmente proposta, na qual o algoritmo do eixo I do RDC revisado propõe sensibilidade de 0,82 e especificidade de 0,99 para DMF, e sensibilidade de 0,93 e especificidade de 0,97 para DMF com limitação de abertura. No novo RDC, diagnósticos combinados com qualquer DMF apresentaram sensibilidade de 0,91 e especificidade de 1,00, sendo recomendado para o diagnóstico da DMF por Schiffman et al. (2010, 2014). Essa nova versão, até então, ainda não estava apta à utilização no Brasil.

TRATAMENTO

Os procedimentos terapêuticos propostos têm como objetivo a redução na intensidade da dor, inativação do PG, reabilitação muscular e remoção preventiva de fatores perpetuadores. Simons, Travell e Simons em 2005, já ressaltavam que, quando PGs ativos, em qualquer músculo, falharem em responder ao tratamento, com algumas exceções, um ou mais fatores perpetuadores precisam ser identificados e resolvidos. Na literatura sobre tra-

tamentos da DMF são citados tratamentos farmacológicos, como o uso de agentes anti-inflamatórios, relaxantes musculares (tizanidina, ciclobenzaprina, tiocolchicosídeo), antidepressivos (amitriptilina, duloxetine) e anticonvulsivantes, procedimentos de aplicação de toxina botulínica, agulhamento seco e com injeção de anestésico, acupuntura, terapias manuais, ultrassom, estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), estimulação magnética e terapia a laser (CHANDOLA; CHAKRABORTY, 2009; CRISCUOLO, 2001; DE-SAI; SAINI; SAINI, 2013; DUNDAR et al., 2007; KUAN, 2009; VÁZQUEZ-DELGADO; CASCOS-ROMERO; GAY-ESCODA, 2010).

A base lógica para o uso de relaxantes musculares na DMF foi fundamentada no conceito equivocado de dor causando espasmo e, conseqüentemente, mais dor no mesmo músculo. Frequentemente, a tensão muscular aumentada, identificada como espasmo, é gerada pelas bandas tensas dos PGs, e os relaxantes musculares não têm efeito sobre as fibras musculares em contratura em razão das placas terminais disfuncionais, embora eles possam ser aplicados em outras situações, o que traduz a importância da identificação precisa da fonte de dor para que seja indicado o tratamento adequado (SIMONS; TRAVELL; SIMONS, 2005).

Segundo Gerwin (2014), um PG ativo pode ser inativado manualmente, com uso de laser, agulhamento seco ou injeção, e sua significância clínica esclarecida após a sua inativação.

TRATAMENTO COM TERAPIA LASER DE BAIXA POTÊNCIA:

A terapia laser de baixa potência (TLBP) ou LLLT, do inglês *low-level laser therapy*, também chamada de terapia laser de baixa intensidade (*low intensity laser therapy* - LILT), laser macio (*soft laser*), laser frio (*cold laser*), terapia a laser ou, simplesmente, laserterapia, entre outras expressões (CHOW; BARNESLEY, 2005; GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; GENOVESE, 2007), se apresenta como uma alternativa de tratamento não invasivo.

Essa terapia utiliza um equipamento emissor de LASER com comprimento de onda (λ) entre 600 e 1.000 nm (vermelho a infravermelho próximo, no espectro eletromagnético), no qual podem ser ressaltadas as seguintes características: não emissão de radiação ionizante, emissão de feixe de luz de excepcional colimação e potência e parâmetros laser limitados a valores que não produzam elevação significativa de temperatura nos tecidos irradiados ($< 1^\circ\text{C}$). A profundidade de penetração da luz laser sofre interferência de diversos fatores, que podem estar relacionados com:

- características do tecido-alvo e seus cromóforos absorvedores, a exemplo da cor da pele, pois a melanina é um dos principais fotorreceptores do tecido biológico e maior pigmentação por melanina pode implicar maior absorção e menor transmissão, dependendo do λ ;

- o λ empregado, uma vez que comprimentos de onda em diferentes faixas do espectro eletromagnético podem apresentar comportamentos diferentes diante de um mesmo tecido-alvo;
- aspectos relativos à técnica, como ângulo de incidência e modo contato ou não contato, resultando em diferenças na energia entregue;
- aspectos técnicos do equipamento utilizado, como a compatibilidade entre os valores reais relativos à luz irradiada e os valores exibidos no *display* do equipamento (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; HUANG et al., 2011).

A TLBP tem sido estudada e aplicada em diversas áreas de saúde por seus possíveis efeitos: a) bioquímicos, envolvendo o controle da produção de substâncias liberadas nos fenômenos de dor e inflamação; b) bioelétricos, contribuindo para o retorno à normalidade do potencial de membrana pelo aumento na disponibilidade de energia e favorecimento do restabelecimento iônico; e c) bioenergéticos, por proporcionarem a energia que pode estimular o trofismo, normalizando deficiências e equilibrando desigualdades. Tais efeitos podem resultar em aumento na microcirculação local, analgesia e modulação do processo inflamatório, podendo ser coadjuvantes na redução de edema e na reparação tecidual (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; GENOVESE, 2007).

No âmbito imunológico, a TLBP pode induzir a síntese ou a liberação de várias moléculas, a exemplo de fatores de crescimento, citocinas, as quais estão relacionadas com os efeitos por ela promovidos. Em essência, pode-se sintetizar que a TLBP atua na normalização da função celular, aspecto importante para o entendimento de algumas variações nos resultados de experimentos citados na literatura. Vale ressaltar que os efeitos biológicos induzidos pela luz são também dependentes dos parâmetros de irradiação como λ , densidade de energia (DE), densidade de potência (DP), tempo de irradiação, forma de emissão, contínua ou pulsada, etc. (GAO; XING, 2009; GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; HUANG et al., 2011).

Ainda no que se refere a aspectos imunológicos, um estudo que avaliou a ação da TLBP infravermelha na regeneração, recuperação funcional e alteração na resposta imune após a lesão da medula espinhal de ratos, empregando como parâmetros irradiação diária por 14 dias consecutivos, $\lambda=810$ nm, emissão contínua, $DE=1,589$ J/cm², potência de 150 mW, área da secção transversal do feixe laser (*spot size*) de 0,3 cm² e verificação com medidor de potência (*power meter*), obteve como resultado sinais de regeneração e redução significativa da expressão de interleucina-6 (IL-6) e da proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), o que explicita desdobramentos da ação terapêutica do laser no sistema imune (BYRNES et al., 2005). Mais recentemente, esclareceu-se que o efeito terapêutico do laser na redução da hipersensibilidade dentinária é explicado pela indução de espécies reativas de oxigênio (ROS) que ativam fator de crescimento $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) que, por sua vez, ativa

células-tronco dentárias a se diferenciarem em células aptas à produção de dentina terciária (ARANY et al., 2014).

Em metanálise sobre a fototerapia laser no alívio da dor resultante de diversificadas etiologias, ficou constatado que o número de artigos abordando essa temática mais que dobrou a partir de 2000, o que reflete um aumento na aceitação da fototerapia como procedimento clínico efetivo para alívio da dor. O exato mecanismo de atuação da TLBP ainda continua sendo estudado e sua utilização não deve ser vista como um substituto único de outras terapias mas, sim, como uma alternativa, um coadjuvante a ser considerado dentro de abordagens multidisciplinares (FULOP et al., 2010).

Estudo que avaliou os efeitos local e sistêmico da TLBP no limiar de dor por pressão em indivíduos saudáveis, testando energias de 3 J, 6 J e 12 J por ponto, comparando-se os grupos placebo e controle, concluiu que houve redução no limiar de dor por pressão local quando se utilizou 3 J, contudo sem alteração sistêmica (PELEGRINI; VENANCIO; LIEBANO, 2012), o que é um efeito negativo, oposto à analgesia preconizada. Deve-se, porém, considerar o fato de que os indivíduos não estavam com dor, eram indivíduos saudáveis. Então, qual o sentido da fotobiomodulação no contexto descrito? Seria um efeito rebote/reação paradoxal? Karu, já em 1989, afirmou que a magnitude do efeito bioestimulador (o termo atualmente empregado para tal é efeito biomodulador), depende do estado fisiológico da célula antes da irradiação.

Testando a eficácia da TLBP na dor muscular de mulheres com DTM através da eletromiografia de superfície, Shinozaki et al. (2010) utilizaram $\lambda=790$ nm, potência de 40 mW, *spot size* de 0,2 cm², DE=1,5 J/cm² em quatro pontos da articulação temporomandibular e DE=3 J/cm² em três pontos do músculo temporal. Constataram que houve redução na atividade eletromiográfica em repouso mensurada no masseter, de forma superior, mas também no temporal, concluindo que a TLBP resultou num significativo relaxamento imediato dos músculos.

Embora os tratamentos frequentemente empregados para atenuar a DMF sejam as prescrições de analgésicos, anti-inflamatórios, antidepressivos, relaxantes musculares e anestésicos locais, diversos estudos clínicos randomizados, controlados, com a aplicação da TLBP em dor músculoesquelética tiveram início por volta de 1980 (GUR et al., 2004).

Revisão sistemática da literatura sobre a efetividade de tratamentos não invasivos para a dor de PGs miofasciais ativos obteve as seguintes conclusões: a) há evidência significativa de que a terapia laser pode ser efetiva como uma intervenção que, em curto prazo, proporciona redução na intensidade da dor, necessitando, contudo, de estudos dos efeitos em longo prazo e definição dos parâmetros laser e protocolos de tratamento; b) o TENS parece ter um efeito imediato no decréscimo da intensidade da dor, mas os dados existentes, até então, são insuficientes para prover evidências de sua efetividade; c) há moderada evidência de que o ultrassom não é mais efetivo do que o placebo; d) há evidências preliminares sugerindo que terapias magnéticas possam ser efetivas, contudo necessitam de estudos que deem suporte aos achados; e, por fim, e) ensaios avaliando terapias manuais sugerem que

pode haver efetividade, no entanto ainda não se pode concluir sobre sua eficácia ou efeito em relação ao placebo (RICKARDS, 2006). Estudos abordando a TLBP e a DMF são descritos a seguir.

Laakso et al. (1994) avaliaram a resposta à TLBP em comprimentos de onda vermelho (670 nm, *spot size*=0,036 cm²) e infravermelho ou IV (820 nm, *spot size*=0,028 cm²), com DE=1 J/cm² e DE=5 J/cm² em ambos, para tratamento de PGs miofasciais em pacientes com dor crônica, por meio dos níveis plasmáticos do hormônio adrenocorticotrófico (*Adrenocorticotropic hormone* – ACTH) e β-endorfina. Os 66 pacientes selecionados foram alocados em 8 grupos e tratados durante duas semanas, em cinco sessões, com laser IV, laser vermelho, placebo e diodo emissor de luz (*light emitting diode* – LED) vermelha. Os lasers foram checados com *power meter* durante o estudo. O ACTH mostrou resposta cumulativa significativa no tratamento com 1 J/cm² no IV e 5 J/cm² no vermelho, e a β-endorfina apresentou-se significativamente elevada nos indivíduos que receberam 5 J/cm² no IV. Tais resultados indicaram que a resposta analgésica da fototerapia pode ser mediada por mecanismos hormonais/opioides e que as respostas à TLBP são dose e comprimento de onda dependentes. Para explicar os resultados obtidos, os autores consideraram como mecanismo de ação a estimulação periférica produzida pela terapia, recurso terapêutico capaz de desencadear atividades em vias centrais, muito embora tivessem concluído com a sugestão de novos estudos.

Hakgüder et al. (2003) examinaram a eficácia da terapia laser na SDM por meio de avaliação algométrica, termográfica e com EVA em 62 pacientes alocados em dois grupos. Um dos critérios foi utilizar-se apenas um PG ativo no músculo trapézio ou levantador da escápula. No grupo 1, os indivíduos foram submetidos a laser e exercícios de alongamento, irradiando-se o local com laser IV (780 nm) por três minutos e 16 segundos, uma vez por dia, durante dez dias consecutivos, 5 J/cm² por PG em cada sessão; o grupo 2 realizou apenas exercícios de alongamento. Os resultados demonstraram diferenças significativamente favoráveis no grupo 1, visualizando-se redução na hipertermia focal três semanas após a terapia laser.

Em ensaio que comparou tratamentos com laser, agulhamento seco e laser placebo para a SDM, Ilbuldu et al. (2004) associaram exercícios de alongamento e observaram os 60 pacientes em relação à dor utilizando a EVA, algometria e frequência de uso de analgésico. Já em relação à amplitude de movimento cervical, a avaliação foi realizada por meio de goniômetro, e quanto à avaliação funcional, com o Perfil de Saúde de Nottingham (Nottingham Health Profile – NHP). Foi utilizado um laser de hélio-neônio, λ=632,8 nm, 2 J em três PGs de trapézio superior dos dois lados, durante quatro semanas (três vezes por semana), e as avaliações foram realizadas antes, imediatamente depois e seis meses após o tratamento. Observou-se significativo decréscimo na dor em repouso e, em atividade, aumento no limiar de dor e melhora de acordo com o NHP no grupo laser em relação aos outros grupos. Após seis meses, contudo, essas diferenças não foram mais percebidas.

Estudo realizado em 2004 por Ceylan, Hizmetli e Silig avaliou os efeitos da TLBP em 46 portadores da SDM, mensurando-se a intensidade da dor com a EVA e pesquisando-se os níveis de produtos da degradação da serotonina presentes na urina. O tratamento foi realizado durante dez dias consecutivos, com laser IV de $\lambda=904$ nm, frequência de 4 KHz, três minutos por PG, de forma que a energia entregue em cada PG foi de 1,44 J. Foi estabelecida uma correlação entre o aumento significativo dos níveis desses produtos excretados e a redução, também significativa, na intensidade da dor observada no grupo laser em relação ao grupo controle. Os autores inferiram que o aumento na excreção de um metabólito e de um precursor da serotonina, como resultante da terapia laser no comprimento de onda IV, reflete uma elevação na serotonina corpórea que pode contribuir, em parte, para explicar a analgesia proporcionada por essa terapia. Essa conclusão destaca aspectos sistêmicos da analgesia laser no tratamento da SDM.

Data também de 2004 um ensaio clínico randômico, prospectivo, duplo-cego em pacientes com diagnóstico de SDM crônica no pescoço, a fim de mensurar os efeitos da terapia com laser de baixa intensidade IV, $\lambda = 904$ nm, $DE = 2$ J/cm², sob a ótica clínica e da qualidade de vida. O equipamento laser foi checado antes e durante o estudo. Dos 148 pacientes convocados, 69 não atendiam aos critérios de inclusão e 19 não quiseram participar. Dos 60 pacientes incluídos, aleatoriamente distribuídos, de forma equitativa, em dois grupos de tratamento – grupo I (laser real) e grupo II (laser placebo ou laser *sham*) –, 54 permaneceram até o final do estudo. Todos os pacientes foram avaliados com relação à dor em repouso, à dor em movimento, ao número de PGs, à dor no pescoço, à incapacidade para utilização da escala visual analógica (NPAD), e foram aplicados o inventário de depressão de Beck (*Beck Depression Inventory* – BDI) e o NHP. Os resultados obtidos levaram os autores a concluir que um período curto (duas semanas) de aplicação do laser foi eficaz no alívio da dor, na melhora da capacidade funcional e na qualidade de vida dos pacientes portadores de SDM crônica (GUR et al., 2004).

Altan et al. (2005) investigaram o efeito da terapia laser (no IV) na SDM cervical crônica mensurado por escalas de dor e algometria. Para tal, utilizaram um equipamento de $\lambda=904$ nm com os seguintes parâmetros: frequência de 1.000 Hz, durante dois minutos em cada PG (três de cada lado) e mais um ponto em banda tensa (em ambos os lados); duração do tratamento de duas semanas, uma vez ao dia, em cinco sessões por semana; tratamento associado a exercícios de isometria e de alongamento nos grupos laser (n=23) e laser placebo (n=25). Os autores concluíram que o estudo não demonstrou superioridade do tratamento laser em relação ao placebo e sugeriram a realização de novos estudos com diferentes tipos de lasers e parâmetros, e com número maior de pacientes.

Numa comparação entre a TLBP e a injeção de prilocaína 2% em PG para o tratamento da SDM, foram investigados 43 pacientes distribuídos em dois grupos, utilizando-se a EVA, a escala de dor verbal e a algometria. Aos dois grupos de tratamento foi associada a prática de exercícios de alongamento, e não houve grupo placebo. Os parâmetros informados foram frequência de 3.000 Hz e tempo de 150 segundos por ponto, numa periodicidade

de três vezes por semana (12 sessões), não tendo sido observados efeitos colaterais. Concluiu-se que os efeitos curativos de ambos os tratamentos foram similares e estatisticamente significativos (KIRALP et al., 2006).

Dundar et al. (2007) avaliaram o efeito da TLBP ($\lambda=830$ nm), em associação a exercícios de isometria e alongamento, no tratamento da SDM cervical crônica por meio de: a) EVA, em relação à dor em repouso, em movimento e à noite; b) inclinômetro e goniômetro, em relação à amplitude de movimento ativa; e c) índice de incapacidade do pescoço (*neck disability index* – NDI). A irradiação foi realizada em três PGs (os sítios específicos não foram informados), bilateralmente, de acordo com os seguintes parâmetros laser: frequência de 1.000 Hz, por dois minutos (em cada PG), uma vez ao dia, durante 15 dias distribuídos ao longo de três semanas, DP=58 mW/cm², energia por ponto de 7 J, em contato suave perpendicular, e energia total por sessão de 42 J. Os autores relataram que não foram observados efeitos colaterais e concluíram que o estudo não apresentou diferença estatisticamente significativa entre o grupo laser acompanhado de exercícios e o grupo laser placebo nas mesmas circunstâncias. Apesar da melhora significativa em ambos em relação ao momento anterior ao início dos tratamentos, ressaltam que não pode ser excluída a possibilidade de efetividade da TLBP com outro regime de tratamento e parâmetros diferentes.

Um estudo de Chen et al. (2008) mensurou os efeitos eletrofisiológicos do laser terapêutico vermelho (660 nm, emissão contínua) nos PGs miofasciais em músculo esquelético de coelhos utilizando eletromiografia com agulhas. Os parâmetros empregados na terapia foram DE = 9 J/cm², 30 mW de potência por 60 segundos, durante seis dias consecutivos, *spot size* de 0,2 cm² e checagem da energia entregue pelo equipamento com *power meter*. Observou-se significativa redução na atividade elétrica espontânea associada à placa motora disfuncional, o que sugere que a irradiação com laser pode inibir a irritabilidade dos PGs miofasciais em coelhos, efeito que pode se constituir no possível mecanismo para alívio da DMF com a terapia laser.

Revisões sistemáticas sobre a TLBP no tratamento da cervicálgia por causas diversas, incluindo a SDM, chegaram a conclusões controversas. Segundo Chow e Barnsley (2005), a TLBP no comprimento de onda infravermelho parece ser eficaz para tratamento da cervicálgia, com limitada evidência e reduções modestas nos níveis de dor em pacientes crônicos; por outro lado, Kadhim-Saleh et al. (2013), assim como Gross et al. (2013), obtiveram evidências inconclusivas sobre os seus benefícios. Contudo, todos os autores concordam que, em função da heterogeneidade dos ensaios, não foi possível determinar os parâmetros ótimos, fazendo-se necessários novos experimentos.

Análise crítica, revisando a literatura até 2008, em relação ao uso da TLBP no tratamento de PGs miofasciais, chama a atenção para a insuficiência de informações a respeito dos parâmetros laser, da metodologia e, até mesmo, dos critérios diagnósticos empregados, condições que impossibilitam a reprodução de muitos dos ensaios publicados e o estabelecimento de parâmetros ótimos e metodologias adequadas para tratamentos com base em evidências científicas (AL-SHENQITI; OLDHAM, 2009).

Com o intuito de estabelecer um panorama posterior ao referido por Al-Shenqiti e Oldham (2009), buscaram-se ensaios publicados nas bases de dados PUBMED, MEDLINE, LILACS, IBECs, Biblioteca Cochrane, SciELO e KSCI, sobre a TLBP no tratamento específico/exclusivo para DMF ou PGs miofasciais. Tomou-se como pré-requisito para a seleção dos ensaios a informação, por parte dos autores, de realização de exame físico específico para a DMF ou PGs miofasciais (SIMONS, D. G.; TRAVELL; SIMONS, L. S., 2005). A obtenção desse panorama atualizado objetivou a busca por normatização de parâmetros para a finalidade em questão e/ou um veredicto sobre a sua aplicabilidade.

Como exemplo de ensaio não incluído nesse levantamento, em função de terem sido agrupadas morbidades distintas para a produção de um único resultado, pode ser citado um estudo sobre o efeito de terapia adjuvante do laser com medicação no tratamento de dor orofacial, envolvendo casos de SDM, neuralgia do trigêmeo (NT) e dor facial atípica (DFA), em que os pacientes foram distribuídos em apenas dois grupos: grupo laser (pacientes com SDM, NT e DFA tratados com laser e medicação, n=30) e grupo controle (pacientes com SDM, NT e DFA tratados com medicação apenas, no qual o laser foi placebo, n=30). As medicações empregadas foram ansiolíticos e relaxantes musculares para SDM; carbamazepina para NT; e antidepressivos tricíclicos para DFA (AMANAT et al., 2013).

Reconhecendo-se que o questionário RDC/TMD na sua primeira versão é falho em relação à especificidade para o diagnóstico de DMF em região orofacial, podendo apontar diagnóstico de DMF para mialgias outras (KOUTRIS et al., 2013; REITER et al., 2012), excluíram-se os ensaios que se utilizaram apenas do RDC como forma diagnóstica para inclusão de pacientes na amostra analisada. Também foi adotado, como critério de exclusão a não inclusão de trabalhos que realizassem *crossover* ou que se utilizassem do lado contrário do corpo como controle, respectivamente, em função do potencial efeito cumulativo sistêmico da TLBP e das evidências de efeitos à distância da área tratada (CHOW; BARNSLEY, 2005; GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012).

Os parâmetros dos ensaios clínicos selecionados, dentro dos critérios adotados, podem ser analisados no panorama geral do Quadro 5, no qual pode-se visualizar que trabalhos continuam sendo publicados com insuficientes informações para sua replicação, o que implica uma contribuição limitada para o estabelecimento de protocolos de tratamento.

Quadro 5 - Parâmetros da TLBP em DMF

ARTIGOS	Carrasco et al. (2009)	Shirani et al. (2009)	Lee; Lee (2011)	Kannan (2012)	Uemoto et al. (2013)	Maia et al. (2014)
PARÂMETROS						
N	60 pacientes 6 grupos	16 pacientes 2 grupos	30 pacientes 2 grupos	45 pacientes 3 grupos	21 pacientes 3 grupos	21 pacientes 2 grupos
Grupo placebo	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Grupos musculares	Masseter Temporal ant.	Músculos mastigatórios	Trapézio superior	Trapézio superior	Masseter	Masseter Temporal ant.
Dor Aguda / Crônica	Crônica	Aguda	Crônica	NI	NI	Crônica
λ (nm) e (meio ativo laser)	780 (GaAlAs)	660 (InGaAlP) 890 (GaAs)	830 (GaAlAs)	904 (NI)	795 (NI)	808 (GaAlAs)

Emissão Contínua ou Pulsada	Contínua	Contínua Pulsada	Contínua	Pulsada	NI	Contínua
Método de irradiação	Contato suave	Contato c/ pressão suave	Contato	NI	NI	NI
Ritmo irradiação: Pontual/Varredura	NI	NI	Pontual	NI	NI	Pontual
SPOT SIZE (cm ²)	NI	0,6 0,6	0,07	NI	NI	0,028
P (mW)	G1=50; G2=60; G3=70	17,3 1,76 (Pm)	450	NI	80	100
Frequência de pulso/ Taxa repetição (Hz)	não se aplica (ou = 0)	0 1500	0	NI	NI	0
Frequência de tratamento	2 X/semana 4 semanas	2X/semana 3 semanas	1 sessão	5 sessões em dias consecutivos	4 sessões, intervalos 72/48/72 hs	2 X/semana 4 semanas
Energia TOTAL (J)	NI	NI NI	#	NI	NI	(# ?)
DP (W/cm ²)	NI	# #	6,4	NI	NI	#
DE (J/cm ²)	G1=25; G2=60; G3=105	6,2 1	128,6	74 mJ/cm ² (= 0,074)	4 (lado direito) 8 (lado esquerdo)	70
Teste c/ power meter	NI	Sim	NI	NI	NI	No início
Tempo(s)	NI	360 600	20	30	NI	19
E por ponto (J) (nº de pontos)	NI	NI	9 (1 ponto)	NI	NI	1,9 (20 ?)
Forma de avaliação	EVA	EVA	Escala numérica Algômetro	EVA Teste provocativo dor Flexão cervical	EVA Algômetro EMGs	Performance mastigatória Algômetro EVA
Monitoramento	- Antes da 1ª - Após a 4ª - Após a 8ª - 15 dias após - 30 dias após	- Antes - Após fim - 1 semana após - Após alívio da dor (?)	- Antes - Após	- Antes - Após	- Antes - Após	- Antes - Após fim - 30 dias após
Resultado	Sem diferença	Laser melhor	Sem diferença	(+) US, laser e compressão isquêmica, sendo melhor no G laser.	<u>EVA</u> : apenas placebo sem benefício <u>Algômetro</u> : (+) G laser 4J/cm ² e G injeção de anestésico <u>EMGs</u> : sem ≠	Laser melhorou performance e limiar de dor. Contudo efeitos reduziram com a descontinuidade do tratamento.
Efeitos adversos	NI	Não	NI	NI	NI	NI
Associação	Não	Não	Não	+ exercícios: alongamento	+ exercícios: alongamento	Não

NI = não informado, # = calculável (vide lista de fórmulas), P = potência, E = energia, Pm = potência média, US = ultrassom, G = grupo e (+) = resultado positivo.

Fonte: Elaboração da autora.

Carrasco et al., em 2009, submetteram pacientes com apenas um PG ativo em masseter e temporal anterior, durante quatro semanas, com duas sessões semanais, à TLBP com três diferentes densidades de energia e compararam com grupos placebo. A avaliação se deu através da EVA e os dados foram coletados antes, durante, ao final, 15 e 30 dias após o final, sem, contudo, nenhuma diferença estatística entre os grupos.

Um ensaio clínico confrontou um grupo tratado com lasers vermelho e IV, combinados, em relação a um grupo placebo. Os pacientes foram diagnosticados com DMF aguda em DTM a partir de exame físico, e foram excluídos os que apresentaram outras formas de DTM em associação. O artigo não explicita os grupos musculares irradiados ou o ritmo de irradiação, aponta o masseter como o mais dolorido, e esclarece o não envolvimento do pterigoideo lateral no estudo. Os resultados mostraram que o tratamento laser empregado no ensaio para redução da dor foi significativamente superior ao placebo (SHIRANI et al., 2009).

Lee e Lee (2011) estudaram o efeito imediato da TLBP em PGs miofasciais em trapézio superior. Após uma única irradiação em um ponto, não foram observadas diferenças significativas em nenhum dos dois grupos, laser e placebo, com relação às mensurações relativas a LDP e sensibilidade a 3 kg dos PGs miofasciais realizadas anteriormente ao tratamento. Os autores atribuíram a não obtenção de resultados positivos possivelmente à utilização de parâmetros laser inadequados e apontaram como limitações o reduzido tamanho da amostra, o tempo curto de avaliação, a não avaliação de diferentes parâmetros e o não tratamento de múltiplos PGs.

Em 2012, Kannan comparou os tratamentos TLBP, ultrassom e compressão isquêmica, para a DMF em trapézio superior, realizados por um período de cinco dias consecutivos. Foi aconselhado, em paralelo, aos pacientes distribuídos nos três grupos, de acordo com cada um dos três tratamentos, um programa a ser executado em casa para alongamento do músculo, o qual não foi descrito no trabalho. Os três grupos apresentaram melhora, com uma tendência de resultados mais efetivos no grupo laser. O autor aponta como limitações para o estudo a ausência de grupo controle (placebo), o pequeno tamanho da amostra e o curto prazo de acompanhamento.

Uemoto et al. (2013) estudaram, em pacientes caucasianos, a desativação de PGs miofasciais em masseter por meio da TLBP, do agulhamento seco e do agulhamento com injeção de anestésico. No que se refere à TLBP, um grupo foi irradiado com laser IV a 4 J/cm² em masseter direito e 8 J/cm² em masseter esquerdo. No grupo controle, aplicou-se laser *sham* (placebo) nesses dois músculos. Foram realizadas quatro sessões de tratamento, com intervalos de 72, 48 e 72 horas entre elas, e, ao final de cada sessão, os pacientes realizavam três séries de 10 segundos de alongamento muscular ativo, que consistia na abertura máxima da boca. Com base na avaliação por meio da EVA, o grupo controle foi o único que não demonstrou redução significativa na dor. Na avaliação com algômetro digital, observou-se uma melhora significativa nos grupos que receberam injeção de anestésico e TLBP com 4 J/cm². Na avaliação por EMGs, não foram detectadas alterações significativas nos sinais captados na contração máxima voluntária antes e após os tratamentos.

No estudo de Maia et al. (2014), no qual foi avaliada a efetividade da TLBP em relação à dor e à *performance* mastigatória de pacientes com DMF, apesar da referência ao diagnóstico de DMF nos pacientes (avaliados em 2010/2011) ter sido pautado no RDC/TMD, na descrição da metodologia os autores esclarecem que a irradiação foi realizada em PGs em

temporal anterior e masseter identificados na avaliação clínica e, portanto, o estudo pode ser incluído nesse panorama. Dos 108 pacientes avaliados, foram selecionados 21, a irradiação foi realizada em cinco pontos em cada músculo (em um formato de cruz) e a avaliação com a EVA, além dos momentos de início, fim e 30 dias após, comuns às demais avaliações, foi também realizada semanalmente durante o tratamento com laser. A *performance* mastigatória foi avaliada de acordo com o grau de trituração de material padronizado para simular um alimento. O grupo laser apresentou os melhores resultados em relação ao placebo, fato não mantido com a descontinuidade do tratamento.

Nota-se também, como apresentado no Quadro 5, que os tamanhos de amostra giram em torno de 16 a 60 indivíduos, distribuídos em grupos de 7 a 15, o que sugere um reflexo da dificuldade de aplicação dos critérios de inclusão/exclusão (SHIRANI et al., 2009). Cinco, dos seis, ensaios compararam um grupo laser com um grupo placebo, mas apenas dois ensaios relataram averiguação do parâmetro empregado com medidor de potência, e apenas um referiu a cor da pele dos pacientes. Em dois ensaios não se obteve redução significativa na dor no grupo laser em relação ao placebo, ambos tratando condições crônicas, e em um deles foi realizada uma única intervenção. Em dois artigos não foi informado se os pacientes tratados apresentavam quadro agudo ou crônico. A duração dos sintomas deve também ser informada, pois um quadro crônico pode estar associado à sensibilização central, conforme já mencionado, condição que pode dificultar a resposta ao tratamento (DESAI; SAINI; SAINI, 2013; SRBELY, 2010; WOOLF, 2011).

Em suma, com um contexto ainda tão heterogêneo, a efetividade da TLBP nesse tratamento ainda é uma questão controversa. Pode-se, então, questionar quais são as informações necessárias à descrição adequada desses ensaios, ou de que forma os estudos poderiam ser reproduzíveis e fornecer informações definitivas sobre os parâmetros adequados ou inadequados destinados ao tratamento em questão.

Além de critérios diagnósticos baseados em exame físico minucioso, de acordo com critérios diagnósticos para a DMF e a história da doença, existe um consenso da Associação Mundial de Terapia Laser (*World Association for Laser Therapy* - WALT) no que diz respeito aos critérios relacionados com a utilização dessa terapia, cujas diretrizes são aqui apresentadas da forma resumida que se segue: o ensaio deve conter grupo controle com laser placebo ou outro tratamento de referência, incluir procedimentos de randomização e paciente “cego”; apresentar descrição específica da intervenção (método de irradiação, comprimento de onda, potência de saída, tempo de tratamento, energia, densidade de potência, área da secção transversal do feixe laser e energia total); realizar a mensuração da emissão com *power meter* (pelo menos no início e no final do ensaio); evitar intervenções com esteroides em paralelo e explicitar o sítio de exposição ao laser.

Informações verificadas sobre a energia entregue, com vistas à constatação da emissão laser no equipamento dentro dos parâmetros divulgados e dentro das faixas terapêuticas, estarão evitando, por exemplo, a aplicação de subdoses e permitindo ao profissional comparar metodologias e protocolos utilizados, condições que darão maior credibilidade às con-

clusões resultantes dos estudos. Não se pode perder igualmente de vista a importância de se informarem as características do tecido-alvo, como a cor da pele, tendo-se em consideração que os parâmetros estabelecidos pela WALT têm como referencial a população caucasiana.

A TLBP é uma técnica sensível e a não observância de critérios que vão desde problemas técnicos, como uma lente suja, até o uso de bloqueador solar por parte do paciente em área a ser irradiada, elementos que interferem na energia entregue, pode implicar um tratamento que seja nada além de placebo. Não se pode, também, perder de vista questões relativas à morbidade, a exemplo de como foi realizado o seu diagnóstico, ou ao fato de que morbidades diferentes envolvem mecanismos diferentes e, por conseguinte, podem apresentar respostas diferentes, e à presença de comorbidades ou sensibilização central, que podem conduzir a uma resposta equivocada ou insatisfatória a tratamentos, conforme exposto.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, fica clara a relevância dos temas abordados nessa revisão da literatura, sendo seus aspectos centrais ressaltados a seguir.

A dor, quando crônica, pode estar relacionada à sensibilização central e envolver uma maior complexidade no seu tratar. Achado comum entre as queixas de dor, a DMF tem seu diagnóstico fundamentado no histórico e na palpação realizada no exame físico. Alguns exames, como a EMGs e a termografia, são complementares, não possibilitando por si só o estabelecimento do diagnóstico para a DMF, mas constituindo meios interessantes para o monitoramento da evolução do quadro ou da eficácia de um tratamento empregado. O diagnóstico da DMF em DTM segue os mesmos preceitos, uma vez que o que a coloca dentre as disfunções temporomandibulares é uma questão de localização.

São encontrados, na literatura, dados que subsidiam argumentações em prol da aplicabilidade da TLBP como terapia coadjuvante para o tratamento da DMF, no entanto, é preciso maior número de pesquisas realizadas com rigor técnico e avaliando diferentes parâmetros.

Como se procurou demonstrar, o intuito da presente revisão foi elucidar sobre uma disfunção muscular muito comum, porém, pouco reconhecida, ao mesmo tempo em que chama atenção para a importância do levantamento da história da doença e, sobretudo, de um exame físico bem realizado. De forma complementar, necessário se faz deixar claro que, ao abordar uma modalidade terapêutica – TLBP, há mais de dez anos empregada e ainda controversa, esta revisão salienta a inexorável necessidade de conhecimento, seja na busca pelo diagnóstico correto, seja na capacitação técnica para o emprego de uma tecnologia.

REFERÊNCIAS

ADHIKARI, H. et al. Electromyographic pattern of masticatory muscles in altered dentition. Part II. *J. Conserv. Dent., Tamilnadu*, v. 14, n. 2, p. 120-127, Apr./June 2011.

ALONSO-BLANCO, C. et al. Characteristics of referred muscle pain to the head from active trigger points in women with myofascial temporomandibular pain and fibromyalgia syndrome. *J. Headache Pain, Milano*, v. 13, n. 8, p. 625-637, 2012.

AL-SHENQITI, A. M.; OLDHAM, J. A. The use of low intensity laser therapy in the treatment of myofascial trigger points: an updated critical review. *Phys. Ther. Rev.*, London, v. 14, n. 2, p. 115-123, 2009.

ALTAN, L. et al. Investigation of the effect of GaAs laser therapy on cervical myofascial pain syndrome. *Rheumatol. Int.*, Berlin, v. 25, n. 1, p. 23-27, Jan. 2005.

AMANAT, D. et al. The adjunct therapeutic effect of lasers with medication in the management of orofacial pain: double blind randomized controlled trial. *Photomed. Laser Surg.*, Larchmont, v. 31, n. 10, p. 474-479, Oct. 2013.

ARANY, P. R. et al. Photoactivation of endogenous latent transforming growth factor- β 1 directs dental stem cell differentiation for regeneration. *Sci. Transl. Med.*, Washington D.C., v. 6, n. 238, p. 238ra-269ra, May 2014.

ARDIZONE, I. et al. Electromyographic study of activity of the masseter and anterior temporalis muscles in patients with temporomandibular joint (TMJ) dysfunction: Comparison with the clinical dysfunction index. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, Valencia, v. 15, n. 1, p. 14-19, Jan. 2010.

BALBINOT, L. F. *Termografia computadorizada na identificação de trigger points miofasciais*. 2006. 126 f. Dissertação (Mestrado em Ciências do Movimento Humano-Mecânica) - Universidade do Estado de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

BASI, D. L. et al. Human temporomandibular joint and myofascial pain biochemical profiles: a case-control study. *J. Oral Rehabil.*, Oxford, v. 39, n. 5, p. 326-337, May 2012.

BIGONGIARI, A. et al. Análise da atividade eletromiográfica de superfície de pontos gatilho miofasciais. *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo, v. 48, n. 6, p. 319-324, nov./dez. 2008.

BORIN, G. S. et al. Avaliação eletromiográfica dos músculos da mastigação de indivíduos com desordem temporomandibular submetidos a acupuntura. *Rev. Soc. Bras. Fonoaudiol.*, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 1-8, jan./mar. 2012.

BOTTEGA, F. H.; FONTANA, R. T. A dor como quinto sinal vital: utilização da escala de avaliação por enfermeiros de um hospital geral. *Texto Contexto - Enferm.*, Florianópolis, v. 19, n. 2, p. 283-290, abr./jun. 2010.

BRANCO, R. S. et al. Frequência de relato de parafunções nos subgrupos diagnósticos de DTM de acordo com os critérios diagnósticos para pesquisa em disfunções temporomandibulares (RDC/TMD). *Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop. Facial*, Maringá, v. 13, n. 2, p. 61-69, mar./abr. 2008.

BRIOSCHI, M. L. et al. Documentação da síndrome dolorosa miofascial por imagem infravermelha. *Acta Fisiátr.*, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 41-48, 2007.

BYRNES, K. R. et al. Light promotes regeneration and functional recovery and alters the immune response after spinal cord injury. *Lasers Surg. Med.*, New York, v. 36, n. 3, p. 171-185, Mar. 2005.

CAKIT, B. D. et al. Comorbidity of fibromyalgia and cervical myofascial pain syndrome. *Clin. Rheumatol.*, Bruxelas, v. 29, n. 4, p. 405-4011, Apr. 2010.

CAMPARIS, C. M.; SIQUEIRA, J. T. T. Sleep bruxism: clinical aspects and characteristics in patients with and without chronic orofacial pain. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, St. Louis, v. 101, n. 2, p. 188-193, Feb. 2006.

CAMPOS, M. I. G.; CAMPOS, P. S. F.; LINE, S. R. P. Inflammatory cytokines activity in temporomandibular joint disorders: a review of literature. *Braz. J. Oral Sci.*, Piracicaba, v. 5, n. 18, p. 1054-1062, July/Sept. 2006.

CARDOSO, L. M. *Disfunção temporomandibular: prevalência e efeitos da terapia laser de baixa potência na dor miofascial crônica*. 2015. 144 f. il. Tese (Doutorado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) - Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2015.

CARDOSO, L. M.; KRAYCHETE, D. C.; ARAÚJO, R. P. C.. A relevância do apertamento dentário nas desordens temporomandibulares. *R. Ci. méd. biol.*, Salvador, v. 10, n. 3, p. 277-283, set./dez. 2011.

CARRASCO, T. G. et al. Evaluation of low intensity laser therapy in myofascial pain syndrome. *Cranio*, London, v. 27, n. 4, p. 243-247, Oct. 2009.

CASTROFLORIO, T. et al. Effect of experimental jaw-muscle pain on the spatial distribution of surface EMG activity of the human masseter muscle during tooth clenching. *J. Oral Rehabil.*, Oxford, v. 39, n. 2, p. 81-92, Feb. 2012.

CELINSKI, A. L. et al. Eletromiografia de superfície em disfunção temporomandibular: revisão sistemática. *Rev dor*, São Paulo, v. 14, n. 2, p. 147-150, abr./jun. 2013.

CEYLAN, Y.; HIZMETLI, S.; SILIG, Y. The effects of infrared laser and medical treatments on pain and serotonin degradation products in patients with myofascial pain syndrome. A controlled trial. *Rheumatol. Int.*, Berlin, v. 24, n. 5, p. 260-263, 2004.

- CHANDOLA, H. C.; CHAKRABORTY, A. Fibromyalgia and myofascial pain syndrome - a dilemma. *Indian J. Anaesth.*, Mumbai, v. 53, n. 5, p. 575-581, Oct. 2009.
- CHAPMAN, C. R.; GAVRIN, J.; Suffering: the contributions of persistent pain. *Lancet*, Londres, v. 353, p. 2233-2237, 1999.
- CHEN, K-H. et al. Electrophysiologic effects of a therapeutic laser on myofascial trigger spots of rabbit skeletal muscles. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, Baltimore, v. 87, n. 12, p. 1006-1014, Dec. 2008.
- CHOW, R. T.; BARNESLEY, L. Systematic review of the literature of low-level laser therapy (LLLT) in the management of neck pain. *Lasers Surg. Med.*, New York, v. 37, n. 1, p. 46-52, 2005.
- CRISCUOLO, C. M. Interventional approaches to the management of myofascial pain syndrome. *Curr. Pain Headache Rep.*, Philadelphia, v. 5, n. 5, p. 407-411, Oct. 2001.
- DESAI, M. J.; SAINI, V.; SAINI, S. Myofascial pain syndrome: a treatment review. *Pain Ther.*, London, v. 2, p. 21-36, 2013.
- DIAKIDES, M.; BRONZINO, J. D.; PETERSON, D. R. *Medical infrared imaging: principles and practices*. Boca Raton: CRC Press, 2012.
- DIAKOW, P. R. Differentiation of active and latent trigger points by thermography. *J. Manip. Physiol. Ther.*, Lombard, v. 15, n. 7, p. 439-441, Sept. 1992.
- DIBAI FILHO, A. V. et al. Assessment of the upper trapezius muscle temperature in women with and without neck pain. *J. Manip. Physiol. Ther.*, Lombard, v. 35, n. 5, p. 413-417, June 2012.
- DUNDAR, U. et al. The effect of gallium arsenide aluminum laser therapy in the management of cervical myofascial pain syndrome: a double blind, placebo-controlled study. *Clin. Rheumatol.*, Bruxelas, v. 26, n. 6, p. 930-934, June 2007.
- DWORKIN, S. F.; LERESCHE, L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J. Craniomandib. Disord.*, Lombard, v. 6, n. 4, p. 301-355, 1992.
- FERREIRA, A. S.; GUIMARÃES, F. S.; SILVA, J. G. Aspectos metodológicos da eletromiografia de superfície: considerações sobre os sinais e processamentos para estudo da função neuromuscular. *Rev. Bras. Cienc. Esporte*, Campinas, v. 31, n. 2, p. 11-30, jan. 2010.
- FISCHER, A. A. Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain*, Amsterdam, v. 30, n. 1, p. 115-126, July 1987.
- FLECKENSTEIN, J. et al. Discrepancy between prevalence and perceived effectiveness of treatment methods in myofascial pain syndrome: results of a cross-sectional, nationwide survey. *BMC Musculoskelet. Disord.*, Londres, v. 11, n. 32, p. 1-9, Feb. 2010.
- FRICTON, J. R.; DUBNER, R. *Dor orofacial e desordens temporomandibulares*. São Paulo: Santos, 2003.
- FULOP, A. M. et al. A meta-analysis of the efficacy of laser phototherapy on pain relief. *Clin. J. Pain*, New York, v. 26, n. 8, p. 729-736, Oct. 2010.
- GARCEZ, A. S.; RIBEIRO, M. S.; NUÑEZ, S. C. *Laser de baixa potência: princípios básicos e aplicações clínicas na odontologia*. São Paulo: Elsevier, 2012.
- GAO, X.; XING, D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. *J. Biomed. Sci.*, Basel, v. 16, n. 1, p. 1-16, Jan. 2009.
- GE, H. Y.; FERNÁNDEZ-DE-LAS-PENAS, C.; YUE, S. W. Myofascial trigger points: spontaneous electrical activity and its consequences for pain induction and propagation. *Chin. Med.*, London, v. 6, n. 13, p. 1-7, Mar. 2011.
- GENOVESE, W. J. *Laser de baixa intensidade: aplicações terapêuticas em odontologia*. São Paulo: Santos, 2007.
- GERWIN, R. D. A review of myofascial pain and fibromyalgia: factors that promote their persistence. *Acupunct. Med.*, Warrington, v. 23, n. 3, p. 121-134, Sept. 2005.
- GERWIN, R. D. Diagnosing fibromyalgia and myofascial pain syndrome: a guide. *J. Fam Pract.*, New York, v. 62, n. 12, supl.1, p. S19-S25, Dec. 2013.
- GERWIN, R. D. Diagnosis of myofascial pain syndrome. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.*, Philadelphia, v. 25, n. 2, p. 341-355, May 2014.
- GONZALEZ, Y. et al. Reliability of electromyographic activity vs bite-force from human masticatory muscles. *Eur. J. Oral Sci.*, Copenhagen, v. 119, n. 3, p. 219-24, June 2011.

- GROSS, A. R. et al. Low level laser therapy (LLLT) for neck pain: a systematic review and meta-regression. *Open Orthop. J.*, Hilversum, v. 7, p. 396-419, 2013.
- GUR, A. et al. Efficacy of 904 nm gallium arsenide low level laser therapy in the management of chronic myofascial pain the neck: a double-blind and randomize-controlled trial. *Lasers Surg. Med.*, New York, v. 35, n. 3, p. 229-235, 2004.
- HADDAD, D. S. *Correlação clínica e termográfica do ponto-gatilho miofascial nos músculos da mastigação*. 2011. 98 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.
- HADDAD, D. S.; BRIOSCHI, M. L.; ARITA, E. S. Thermographic and clinical correlation of myofascial trigger points in the masticatory muscles. *Dentomaxillofac. Radiol.*, Tokyo, v. 41, n. 8, p. 621-629, Dec. 2012.
- HAKGÜDER, A. et al. Efficacy of low level laser therapy in myofascial pain syndrome: an algometric and thermographic evaluation. *Lasers Surg. Med.*, New York, v. 33, n. 5, p. 339-343, 2003.
- HASSELSTROM, J.; LIU-PALMGREN, J.; RASJO-WRAAK, G. Prevalence of pain in general practice. *Eur. J. Pain*, Londres, v. 6, n. 5, p. 375-385, 2002.
- HUANG, Y. Y. et al. Biphasic dose response in low level light therapy - an update. *Dose- Response*, Amherst, v. 9, n. 4, p. 602-618, 2011.
- ILBULDU, E. et al. Comparison of laser, dry needling, and placebo laser treatments in myofascial pain syndrome. *Photomed. Laser Surg.*, Larchmont, v. 22, n. 4, p. 306-311, Aug. 2004.
- INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN (IASP). *IASP Taxonomy*. 2014. Disponível em: <<http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>>. Acesso em: 7 out. 2014.
- KADHIM-SALEH, A. et al. Is low-level laser therapy in relieving neck pain effective? Systematic review and meta-analysis. *Rheumatol. Int.*, Berlin, v. 33, n. 10, p. 2493-2501, Oct. 2013.
- KANNAN, P. Management of myofascial pain of upper trapezius: a three group comparison study. *Glob. J. Health Sci.*, Toronto, v. 4, n. 5, p. 46-52, July 2012.
- KARU, T. Photobiology of low-power laser effects. *Health Phys.*, New York, v. 56, n. 5, p. 691-704, May 1989.
- KIMURA, Y. et al. Evaluation of sympathetic vasoconstrictor response following nociceptive stimulation of latent myofascial trigger points in humans. *Acta Physiol. (Oxf.)*, Oxford, v. 196, n. 4, p. 411-417, Aug. 2009.
- KIRALP, M. Z. et al. Comparison of low intensity laser therapy and trigger point injection in the management of myofascial pain syndrome. *The Pain Clinic.*, v. 18, n. 1, p. 63-66, 2006.
- KOUTRIS, M. et al. Is myofascial pain in temporomandibular disorder patients a manifestation of delayed-onset muscle soreness? *Clin. J. Pain*, New York, v. 29, n. 8, p. 712-716, Aug. 2013.
- KRAYCHETE, D. C.; CALASANS, M. T. de A.; VALENTE, C. M. L. Citocinas pró-inflamatórias e dor. *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo, v. 6, p. 199-206, maio/jun. 2006.
- KUAN T. S. Current studies on myofascial pain syndrome. *Curr. Pain Headache Rep.*, Philadelphia, v. 13, n. 5, p. 365-369, Oct. 2009.
- LAAKSO, E. L. et al. Plasma ACTH and β -endorphin levels in response to low level laser therapy (LLLT) for myofascial trigger points. *Laser Therapy*, Tokyo, v. 6, n. 3, p. 133-141, 1994.
- LEE, J. H.; LEE, S. M. The immediate effects of 830-nm low level laser therapy on the myofascial trigger point of the upper trapezius muscle in visual display terminal workers: a randomized, double-blind, clinical trial. *Int. J. Contents*, v. 7, n. 2, p. 59-63, 2011.
- LUCAS, K. R.; RICH, P. A.; POLUS, B. I. Muscle activation patterns in the scapular positioning muscles during loaded scapular plane elevation: the effects of latent myofascial trigger points. *Clin. Biomech.*, Oxford, v. 25, n. 8, p. 765-770, Oct. 2010.
- MAIA, M. L. M. et al. Evaluation of low-level laser therapy effectiveness on the pain and masticatory performance of patients with myofascial pain. *Lasers Med. Sci.*, London, v. 29, n. 1, p. 29-35, Jan. 2014.
- MANFREDINI, D. et al. Surface electromyography of jaw muscles and kinesiographic recordings: diagnostic accuracy for myofascial pain. *J. Oral Rehabil.*, Oxford, v. 38, n. 11, p. 791-799, Nov. 2011.
- MANFREDINI, D. et al. Surface electromyography findings in unilateral myofascial pain patients: comparison of painful vs. non painful sides. *Pain Med.*, Malden, v. 14, n. 12, p. 1848-1853, Dec. 2013.

- MERSKEY, H.; BOGDUK, N. (Ed.). **Classification of chronic pain**. 2. ed. Seattle: IASP Press, 1994.
- MICHELOTTI, A. et al. Oral parafunctions as risk factors for diagnostic TMD subgroups. *J. Oral Rehabil.*, Oxford, v. 37, n. 3, p. 157-162, Mar. 2010.
- NATIONAL INSTITUTE OF DENTAL AND CRANIOFACIAL RESEARCH. **Facial pain**. Disponível em: <[http:// www.nidcr.nih.gov/DataStatistics/FindDataByTopic/FacialPain/](http://www.nidcr.nih.gov/DataStatistics/FindDataByTopic/FacialPain/)>. Acesso em: 5 out. 2014.
- OAKLEY, M.; VIEIRA, A. R. The many faces of the genetics contribution to temporomandibular joint disorder. *Orthod. Craniofac. Res.*, Oxford, v. 11, n. 3, p. 125-135, Aug. 2008.
- OKESON, J. P. **Tratamento das desordens temporomandibulares e oclusão**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- PARK, G. et al. Reliability and usefulness of the pressure pain threshold measurement in patients with myofascial pain. *Ann. Rehabil. Med.*, Korea, v. 35, n. 3, p. 412-417, June 2011.
- PELEGRINI, S.; VENANCIO, R. C.; LIEBANO, R. E. Efeitos local e sistêmico do laser de baixa potência no limiar de dor por pressão em indivíduos saudáveis. *Fisioter. Pesqui.*, São Paulo, v. 19, n. 4, p. 345-350, out./dez. 2012.
- PEREIRA JUNIOR, F. J. et al. Critérios de diagnóstico para pesquisa das disfunções temporomandibulares (RDC/TMD). Tradução oficial para a língua portuguesa. *JBC J. Bras. Clin. Odontol. Integr.*, Curitiba, v. 8, n. 47, p. 384-395, out./dez. 2004.
- PIES, L. G.; ALVES, M. C.; BÉZIN, F. Assymmetric activation of temporalis, masseter and sternocleidomastoid muscles in temporomandibular disorders patients. *Cranio*, London, v. 26, n. 1, p. 59-64, Jan. 2008.
- PIGUET, V.; ALLAZ, A.-F. Douleurs chroniques, quelle definition? / Chronic pain, the problem of a definition. *Rev. Med. Suisse*, Genebra, v. 5, n. 208, p. 1347-1348, June 2009.
- RANCAN, S. V. **Análise eletromiográfica dos músculos temporal e masseter e força de mordida em indivíduos com disfunção temporomandibular muscular antes e após o tratamento com acupuntura**. 2008.147 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Oral) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.
- RAPHAEL, K. G. et al. Masticatory muscle sleep background electromyographic activity is elevated in myofascial temporomandibular disorder patients. *J. Oral Rehabil.*, Oxford, v. 40, n. 12, p. 883-891, Dec. 2013.
- REITER, S. et al. Masticatory muscle disorders diagnostic criteria: the American Academy of Orofacial Pain versus the research diagnostic criteria/temporomandibular disorders (RDC/TMD). *J. Oral Rehabil.*, Oxford, v. 39, n. 12, p. 941-947, Dec. 2012.
- RIBEIRO-DASILVA, M. C. et al. Estrogen receptor-alpha polymorphisms and predisposition to TMJ Disorder. *J. Pain*, Philadelphia, v. 10, n. 5, p. 527-533, May 2009.
- RICKARDS L. D. The effectiveness of non-invasive treatments for active myofascial trigger point pain: a systematic review of the literature. *Int. J. Osteopath. Med.*, Amsterdam, v. 9, n. 4, p. 120-136, 2006.
- ROCHA, A. P. C. et al. Dor: aspectos atuais da sensibilização periférica e central. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, Campinas, v. 57, n. 1, p. 94-105, jan./fev. 2007.
- ROCHA, S. S. da; MENDONÇA, J. F.; ALENCAR JÚNIOR, F. G. P. Estudo da prevalência dos fatores etiológicos em pacientes com dor miofascial orofacial. *Rev. Odontol. UNESP*, Marília, v. 36, n. 1, p. 41-46, jan./mar. 2007.
- ROSSETTI, L. M. et al. Association between rhythmic masticatory muscle activity during sleep and masticatory myofascial pain: a polysomnographic study. *J. Orofac. Pain*, Carol Stream, v. 22, n. 3, p. 190-200, Summer 2008.
- SÁ, K. et al. Prevalence of chronic pain and associated factors in the population of Salvador, Bahia. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 622-630, Aug. 2009.
- SANTANA-MORA, U. et al. Surface raw electromyography has a moderate discriminatory capacity for differentiating between healthy individuals and those with TMD: a diagnostic study. *J. Electromyogr. Kinesiol.*, Nova York, v. 24, n. 3, p. 332-340, June 2014.
- SANTOS, C. C.; PEREIRA, L. S.; RESENDE, M. et al. Aplicação da versão brasileira do questionário de dor McGill em idosos com dor crônica. *Acta Fisiatr.*, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 75-82, ago. 2006.
- SCHIFFMAN, E. L. et al. The revised research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: methods used to establish and validate revised axis I diagnostic algorithms. *J. Orofac. Pain*, v. 24, n. 1, p. 63-78, Winter 2010.
- SCHIFFMAN, E. L. et al. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for clinical and research applications: recommendations of the international RDC/TMD consortium network and orofacial pain special interest group. *J. Oral Facial Pain Headache*, Hanover Park, v. 28, n. 1, p. 6-27, Winter 2014.

- SEÓ, R. S. et al. Dor miofascial e fibromialgia: de mecanismos etiológicos a modalidades terapêuticas. *Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde*, Ponta Grossa, v. 13, n. 1/2, p. 39-51, 2007.
- SHAH, J. P. et al. Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote from active myofascial trigger points. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, Chicago, v. 89, n. 1, p. 16-23, Jan. 2008.
- SHINOZAKI, E. B. et al. Clinical assessment of the efficacy of low-level laser therapy on muscle pain in women with temporomandibular dysfunction, by surface electromyography. *Braz. J. Oral Sci.*, Piracicaba, v. 9, n. 4, p. 434-438, Oct./Dec., 2010.
- SHIRANI, A. M. et al. Low-level laser therapy and myofascial pain dysfunction syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med. Sci.*, Londres, v. 24, n. 5, p. 715-720, Sept. 2009.
- SIKDAR, S. et al. Novel applications of ultrasound technology to visualize and characterize myofascial trigger points and surrounding soft tissue. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, Philadelphia, v. 90, n. 11, p. 1829-1838, Nov. 2009.
- SILVA; R. O. F. et al. Quantidade de pressão e padrão de dor referida em pacientes portadores de dor miofascial. *ROBRAC*, Goiânia, v. 16, n. 42, p. 1-8, dez. 2007.
- SIMONS, D. G.; TRAVELL, J. G.; SIMONS, L. S. **Dor e disfunção miofascial: manual dos pontos-gatilho**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. v. 1- Parte superior do corpo.
- SIMONS, D. G. New views of myofascial trigger points: etiology and diagnosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, Philadelphia, v. 89, n. 1, p. 157-159, Jan. 2008.
- SIQUEIRA, J. T. T. de; TEIXEIRA, M. J. et al. **Dores orofaciais: diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Artes Médicas, 2012.
- SRBELY, J. Z. New trends in the treatment and management of myofascial pain syndrome. *Curr. Pain Headache Rep.*, Philadelphia, v. 14, n. 5, p. 346-352, Oct. 2010.
- SVENSSON, P. et al. Associations between pain and neuromuscular activity in the human jaw and neck muscles. *Pain*, Amsterdam, v. 109, n. 3, p. 225-232, June 2004.
- SWERDLOW, B.; DIETER, J. N. An evaluation of the sensitivity and specificity of medical thermography for the documentation of myofascial trigger points. *Pain*, Amsterdam, v. 42, n. 2, p. 205-213, Feb. 1992.
- UEMOTO, L. et al. Laser therapy and needling in myofascial trigger point deactivation. *J. Oral Sci.*, Tokyo, v. 55, n. 2, p. 175-181, 2013.
- VÁZQUEZ-DELGADO, E.; CASCOS-ROMERO, J.; GAY-ESCODA, C. Myofascial pain associated to trigger points: a literature review. Part 2: Differential diagnosis and treatment. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, Valencia, v. 15, n. 4, p. 639-643, July 2010.
- VEDOLIN, G. M. et al. The impact of stress and anxiety on the pressure pain threshold of myofascial pain patients. *J. Oral Rehabil.*, Oxford, v. 36, n. 5, p. 313-321, May 2009.
- VIGNOLO, V. et al. Influence of the menstrual cycle on the pressure pain threshold of masticatory muscles in patients with masticatory myofascial pain. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, St. Louis, v. 105, n. 3, p. 308-315, Mar. 2008.
- WOLFE, F.; WALITT, B. T.; HÄUSER, W. What is fibromyalgia, how is it diagnosed, and what does it really mean? *Arthritis Care Res.*, Hoboken, v. 66, n. 7, p. 969-971, July 2014.
- WOOLF, C. J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, Amsterdam, v. 152, supl. 3, p. S2-S15, Mar. 2011.
- WORLD ASSOCIATION FOR LASER THERAPY (WALT). **Consensus agreement on the design and conduct of clinical studies with low level laser therapy for musculoskeletal pain and disorders**. 2004. Disponível em: <<http://waltza.co.za/documentation-links/recommendations/scientific-recommendations/>>. Acesso em: 30 maio 2014.
- YENG, L. T.; KAZIYAMA, H. H. S.; TEIXEIRA, M. J. Myofascial pain syndrome. *JBA*, Curitiba, v. 3, n. 9, p. 27-43, 2003.
- ZHANG, Y. et al. Attenuated skin blood flow response to nociceptive stimulation of latent myofascial trigger points. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, Philadelphia, v. 90, n. 2, p. 325-332, Feb. 2009.

AZULEJOS DA REITORIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



Mulher afina exótico instrumento ouvindo a sineta que o mestre faz soar.

CÁRIE DENTÁRIA INCIPIENTE EM FACE PROXIMAL UMA CONTEXTUALIZAÇÃO DOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

*Luciana Soares de Andrade Freitas Oliveira
Paulo Sérgio Flores Campos*

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A cárie dentária é uma doença de alta prevalência na população mundial. No Brasil, medidas do Governo Federal, como a inserção da equipe de Saúde Bucal no Programa de Saúde da Família e a fluoretação da água contribuíram, nos últimos anos, para uma redução de cerca de 26% no número médio de dentes permanentes cariados-perdidos-obturados (CPO-D) aos 12 anos, segundo resultados divulgados pelo Projeto SBBrazil 2010 (BRASIL, 2012).

Apesar da redução constatada, o valor médio do índice CPO-D aos 12 anos no Brasil (2,07) ainda é superior ao da população mundial (1,6) (BRASIL, 2012). Isso pode estar associado à etiologia multifatorial e complexa da doença cárie, para cujo desenvolvimento contribuem fatores associados à dieta, à exposição ao flúor, à composição da microbiota oral, aos hábitos de higiene oral, além de fatores genéticos, imunológicos e socioculturais, entre outros (WRIGHT, 2010).

A identificação precoce dos fatores de risco contribui para um melhor prognóstico e controle da doença. Atualmente, uma das metas da Odontologia Preventiva é o seu diagnóstico em estágios iniciais, antes mesmo que cavitações sejam percebidas clinicamente, visando-se à aplicação de tratamentos conservadores da estrutura dental (KIDD, 2011).

O diagnóstico clínico de lesões incipientes nem sempre é possível, principalmente quando localizadas nas faces proximais dos dentes, o que exige a aplicação de métodos de diagnóstico com alta reprodutibilidade e fidedignidade para seu reconhecimento (PRETTY; ELLWOOD, 2013; TSUCHIDA; ARAKI; OKANO, 2007).

Um método complementar adequado ao diagnóstico de cáries localizadas nas faces proximais é a radiografia interproximal. Com alta sensibilidade e especificidade para detectar cáries proximais de tamanhos variados (KAMBUROGLU et al., 2012; NEWMAN et al., 2009), contribui, ainda, no monitoramento da lesão de cárie ao longo do tempo, uma vez que procedimentos de remineralização podem interromper ou reverter a progressão da lesão, levando a mudanças na qualidade e na quantidade de minerais no esmalte dentário (WENZEL, 2004).

No entanto, em lesões iniciais restritas ao esmalte, aceita-se que a sensibilidade e a especificidade do método possam ser mais baixas (MAIA et al., 2011), pois as lesões em estágios iniciais não apresentam desmineralização suficiente para produzir atenuação do feixe de radiação X. Soma-se a isso o fato de as porções de esmalte hígido poderem se sobrepor às regiões de desmineralização do esmalte na imagem radiográfica, não sendo possível detectá-las nas radiografias interproximais (KAMBUROGLU et al., 2012; PONTUAL et al., 2010).

Cabe, dessa forma, a utilização de um método de boa acurácia, que permita a detecção das desmineralizações iniciais sem sobreposição de imagem, e a Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico (TCFC), por permitir a visualização do tecido em três dimensões, vem sendo apontada como de uso benéfico para a clínica odontológica (AKDENIZ; GRÖNDAHL; MAGNUSSON, 2006; QU et al., 2011), embora os resultados da TCFC em termos de acurácia, sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de cáries proximais seja ainda controverso. Alguns aparelhos de TCFC fornecem resultados com alto grau de concordância com o exame histopatológico na determinação da profundidade de pequenas lesões cariosas proximais (AKDENIZ; GRÖNDAHL; MAGNUSSON, 2006), enquanto outros têm falhado nessa detecção (HAITER-NETO; WENZEL; GOTFREDSEN, 2008). Como a TCFC vem sendo cada vez mais solicitada para o planejamento de tratamentos odontológicos, poderia ser igualmente utilizada para diagnosticar lesões iniciais restritas ao esmalte.

Este capítulo visa a abordar os mecanismos de desenvolvimento e controle da cárie dentária, assim como os métodos disponíveis para o diagnóstico de cáries proximais, com ênfase nas contribuições, vantagens e desvantagens dos métodos radiográficos e tomográficos.

CÁRIE DENTÁRIA

ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

A cárie dentária é uma doença de etiologia complexa e multifatorial, caracterizada por um estágio inicial de desmineralização do esmalte dentário, podendo evoluir para um estágio de cavitação com envolvimento do tecido dentinário e pulpar. Alguns fatores como nutrição, morfologia dentária, exposição ao flúor, microbiota oral, fluxo salivar e higiene oral podem contribuir para a sua etiologia e patogenicidade (WRIGHT, 2010).

Os microrganismos e comunidades complexas de microrganismos são os principais responsáveis pela maioria das transformações bioquímicas da cavidade oral. Entretanto, para que apresentem propriedades cariogênicas, eles devem possuir capacidade de adesão e de produção de ácidos, como também tolerância ao ácido. Já ficou demonstrado que as bactérias do grupo *Streptococcus non-mutans* são as responsáveis pelo início da cárie, enquanto os *Streptococcus mutans* (SM) contribuem para sua progressão (PETERSON et al., 2011).

Conhecem-se algumas propostas de modelos para o desenvolvimento da doença cárie (MARSH, 1994; TAKAHASHI; NYVAD, 2008, 2011).

Inicialmente, acreditava-se na “hipótese da placa específica”, que apontava apenas um número limitado de espécies bacterianas como responsável pelo seu desenvolvimento (KUTSCH; YOUNG, 2011; MARSH, 1994). Achados laboratoriais e clínicos comprovaram que não apenas os *Streptococcus mutans* e os *Lactobacilos* participavam do desenvolvimento da cárie, mas diversos microrganismos estariam nele envolvidos. Supôs-se, então, que uma mudança no meio ambiente do biofilme levaria a uma mudança na microflora residente, ocasionando um desequilíbrio causador do desenvolvimento da doença, modelo esse que ficou conhecido como “hipótese da placa ecológica” (MARSH, 1994), por acreditar-se que as mudanças na ecologia da microflora oral seriam determinadas pela competição por nutrientes (TAKAHASHI; NYVAD, 2008). A seguir, observou-se que era o pH, e não a disponibilidade de carboidratos, que gerava a pressão seletiva, favorecendo a colonização de microrganismos cariogênicos no biofilme (MARSH, 1994). Alterações na disponibilidade de açúcares, mudanças no pH e na microflora seriam, portanto, os responsáveis pelo processo dinâmico e reversível de desmineralização e remineralização da superfície dentária (MARSH, 2006).

O “modelo ecológico estendido do biofilme”, atualmente aceito, propõe que vários patógenos estejam envolvidos no processo, não apenas as bactérias acidúricas e acidogênicas. Segundo essa hipótese, os *Streptococcus non-mutans* e os *Actinomyces* seriam os responsáveis pela manutenção da estabilidade dinâmica do biofilme dental, apesar de sua capacidade de produzir ácidos, pelo metabolismo de carboidratos provenientes da dieta, levando, conseqüentemente, a uma diminuição do pH, o que poderia contribuir para a desmineralização da superfície dentária. Desse modo, a cárie não se desenvolveria, porque mecanismos homeostáticos intrínsecos do biofilme neutralizariam o pH; porém, na ocorrência de aumento no suprimento de açúcares e/ou redução na secreção salivar, estabelecer-se-ia sua diminuição (TAKAHASHI; NYVAD, 2008).

As bactérias mencionadas, que conseguem sobreviver no ambiente ácido e adaptar-se ao novo ambiente, passam a produzir mais ácidos, podendo causar a desmineralização da superfície dentária (KUTSCH; YOUNG, 2011), criando um ambiente propício para a colonização de bactérias acidúricas, como os *Streptococcus mutans* e os *Lactobacilos*, que serão responsáveis pela progressão da doença (TAKAHASHI; NYVAD, 2008). Quando as bactérias produtoras de ácido dominam o biofilme, causam um desequilíbrio no processo normal de desmineralização e remineralização do dente, resultando um período prolongado de pH baixo e conseqüente perda de minerais (KUTSCH; YOUNG, 2011). Assim, a cárie dentária é, tipicamente, uma doença de origem bacteriana, que depende de alterações no meio bucal. Variações no nível de ácido e no fluxo salivar, presença e frequência de carboidratos refinados e de alimentos ou bebidas com pH ácido podem propiciar a proliferação de bactérias na cavidade oral (MOUNT, 2005).

Para que o consumo de açúcares contribua para esse processo, é necessário que eles permaneçam por longos períodos em contato com a superfície dentária. A ingestão de alimentos de consistência pastosa ricos em açúcares e a frequência de sua ingestão são fatores

que aumentam o tempo ao qual o dente e as bactérias estão expostos aos açúcares, elevando seu potencial cariogênico (GUPTA et al., 2013). Se uma higienização adequada não for realizada, os carboidratos servirão de nutrientes para o metabolismo de bactérias com esse potencial.

Uma exposição precoce a essas bactérias pode igualmente aumentar o risco de desenvolvimento da doença (KISHI et al., 2009). Alguns hábitos domésticos, como o compartilhamento de talheres e de escovas de dente ou o ato de beijar crianças pequenas, podem levar a uma transmissão vertical de patógenos orais dos pais, principalmente das mães (BRETZ; THOMAS; WEYANT, 2013; KISHI et al., 2009). Körber, Cornejo e Giménez (2005) atestaram, em crianças cujas mães apresentavam baixa taxa de SM, uma alta taxa de colonização por essa bactéria. Além dessa transmissão vertical, pode ocorrer, entre crianças em fase escolar, a transmissão de forma horizontal (BACA et al., 2012; DOMEJEAN et al., 2010). Fica assim demonstrado que outras fontes de infecção podem atuar no processo, e que alguns fatores podem contribuir para a colonização de bactérias, como os hábitos alimentares e de higiene oral.

O desenvolvimento da doença pode, também, estar relacionado com o nível socioeconômico da família. Crianças oriundas de famílias de baixo nível socioeconômico têm maior prevalência de perdas dentárias precoces por cáries dentárias do que crianças de famílias de nível socioeconômico mais elevado (ALVES et al., 2014).

Os comportamentos e os cuidados de saúde também são diretamente influenciados pelos costumes familiares (ALM et al., 2008). Estudos constatam uma maior ocorrência de cáries em filhos adolescentes de mães com pobre saúde oral, atestando-se um menor índice da doença entre aqueles instruídos, desde a infância, a escovar os dentes pelo menos três vezes ao dia (ALM et al., 2008). A higienização adequada é responsável pela desorganização e remoção do biofilme bacteriano e de restos alimentares, diminuindo o tempo ao qual os dentes ficam expostos aos metabólitos bacterianos (PEDRAZZI et al., 2009).

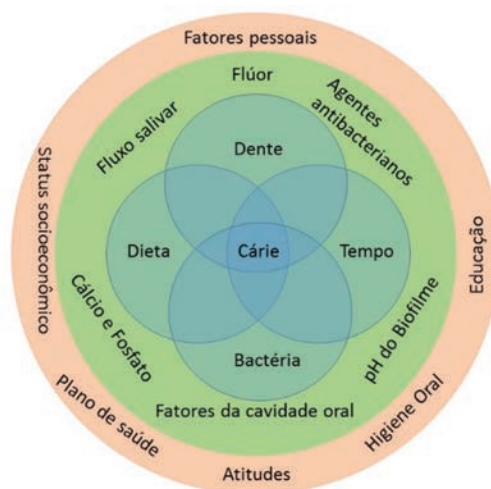
Outro mecanismo de proteção é a fluoretação da água. É menor a ocorrência de cáries entre crianças que bebem água fluoretada do que entre aquelas às quais não se disponibiliza essa proteção (KANAGARATNAM et al., 2009), resultado semelhante igualmente comprovado entre adultos (SLADE et al., 2013). O flúor reforça a estrutura mineral do dente e, ao promover a remineralização, utilizando o cálcio presente na saliva, ocasiona uma estabilização da estrutura mineral contra o ataque ácido, formando a fluorapatita (HICKS; GARCIA-GODOY; FLAITZ, 2004; ZIMMER; JAHN; BARTHEL, 2003).

Fatores inerentes ao hospedeiro, como a morfologia e a estrutura do dente, podem tornar o sítio mais suscetível ao desenvolvimento da doença cárie. Podem-se citar as hipoplasias dentárias, a presença de irregularidades na superfície dentária, os sulcos e as fissuras profundas como fatores que aumentam a retenção de placa e a aderência bacteriana, elevando a colonização de bactérias cariogênicas (HARRIS et al., 2004; LAW; SEOW; TOWNSEND, 2007). Em vista de sua capacidade tampão, a saliva desempenha um papel protetor, promovendo uma neutralização do pH ácido causado pelo metabolismo bacteriano, e a pre-

sença de íons contribui do mesmo modo para o processo de remineralização. Destaque-se, ainda, seu importante papel imunológico e de limpeza ao remover da boca microrganismos e restos de alimentos, de tal modo que, na ocorrência de redução no fluxo salivar, o sítio torna-se mais susceptível à ação dos ácidos bacterianos (LAW; SEOW; TOWNSEND, 2007; TENOVUO, 1997).

Como diversos fatores podem estar relacionados, a cárie é definida como uma doença de etiologia multifatorial e complexa, que depende de numerosas e complexas relações entre seus fatores de risco, assim como da dose, frequência e duração de cada um desses fatores em ação (ZUKANOVIC, 2013). A Figura 1 apresenta um diagrama com o conjunto de fatores relacionados com a etiologia da cárie, adaptado do modelo proposto por Keyes (1960) e Selwitz, Ismail e Pitts (2007). Além da microbiota e dos fatores comportamentais e relacionados ao meio (*status* socioeconômico, higiene oral e dieta), outros podem também estar envolvidos, como os genéticos e os imunológicos.

Figura 1 - Fatores envolvidos na etiologia da cárie dentária



Fonte: Adaptado de Keyes (1960) e Selwitz, Ismail e Pitts (2007).

A descoberta do envolvimento genético como um fator de risco ao desenvolvimento da cárie trouxe grandes contribuições para o estabelecimento de medidas preventivas aplicáveis antes mesmo do desenvolvimento da doença (WENDELL et al., 2010). Existe uma relação entre genes envolvidos na preferência por determinado sabor e o risco aumentado para o desenvolvimento de cáries (WENDELL et al., 2010), podendo haver influência nos hábitos alimentares, principalmente quando o gene estimular uma maior seletividade ao consumo de açúcares (KULKARNI et al., 2013). O polimorfismo dos genes envolvidos no desenvolvimento do esmalte dentário pode elevar a susceptibilidade de cáries (TANNURE et al., 2012) e, de maneira oposta, alguns genes podem propiciar uma ação protetora

(KULKARNI et al., 2013; WENDELL et al. 2010). Todavia, note-se que, por ser uma doença multifatorial, apenas a susceptibilidade genética não é suficiente para o seu desenvolvimento, mas uma interação dos genes com fatores ambientais determinantes de susceptibilidade, como hábitos alimentares e baixa exposição ao flúor, por exemplo (KULKARNI et al., 2013; TANNURE et al., 2012).

Não obstante, o sistema imunológico pode também desempenhar um papel protetor pela produção e liberação de anticorpos na saliva, principalmente a IgA secretora, que constitui a primeira linha de defesa da imunidade adaptativa contra antígenos dos SM (PARISOTTO et al., 2011; RUSSELL et al., 2004). Altas taxas totais dessa imunoglobulina podem apontar uma maior imunidade à cárie (PAL et al., 2013). Entretanto, os resultados de algumas experiências são contraditórios, pois já foi comprovado que crianças com e sem cárie podem revelar a mesma taxa de IgA secretora na saliva (NASPITZ et al., 1999), ao passo que, em crianças sem cárie, os níveis totais de IgA podem estar aumentados (PAL et al., 2013; PARISOTTO et al., 2011).

As imunoglobulinas são produzidas pelo sistema imune da mucosa bucal, que também é capaz de motivar uma defesa específica contra bactérias. Na presença de certos patógenos, como o SM, o sistema imune é estimulado a produzir uma resposta vigorosa, secretando anticorpos IgA específicos para SM (RUSSELL et al., 1999), e sua presença determina o grau de cariogenicidade do microrganismo (PARISOTTO et al., 2011). Quando ocorre a interação desses fatores, e métodos preventivos não conseguem reverter o quadro de desmineralização, a doença estabelecer-se-á.

ULTRAESTRUTURA DA CÁRIE DENTÁRIA

A cárie é um processo dinâmico em que são percebidos ciclos de desmineralização e remineralização, enquanto estiverem presentes bactérias cariogênicas, carboidratos fermentáveis e saliva. Pelo seu efeito tampão, a saliva desempenha importante papel protetor nesse processo, por fornecer uma solução saturada de cálcio e fosfato para inibir a desmineralização e produzir a remineralização, bem como por possuir componentes antibacterianos. Variações no pH salivar podem ocorrer durante esse processo dinâmico; em pH salivar neutro (pH=7), há um predomínio da remineralização do dente, ao passo que, em pH ácido (pH<5,5), pode-se atestar sua desmineralização (FEATHERSTONE, 2008). O primeiro sinal de que o processo de remineralização e desmineralização está em desequilíbrio é o surgimento de manchas brancas no esmalte dentário (HICKS; GARCIA-GODOY; FLAITZ, 2004).

O esmalte é um tecido mineral composto basicamente de material inorgânico (92-94%), representado por cristais de fosfato de cálcio sob a forma de hidroxiapatita; água (2-3%); carbonato (2%); sódio, magnésio, potássio, cloreto e zinco (1%); flúor (0.01-0.05%); e proteínas, lipídeos e carboidratos (<1%) (HICKS; GARCIA-GODOY; FLAITZ, 2004; KATCHBURIAN; ARANA, 1999). Como não possui componentes celulares, os mecanis-

mos de reparo relacionados com o desenvolvimento da cárie e com a sua reversão pela remineralização dependem de processos bioquímicos na interface dente-biofilme (HICKS; GARCIA-GODOY; FLAITZ, 2004). Seu tecido é constituído por estruturas cilíndricas, conhecidas como prismas de esmalte, estruturas tubulares compostas pelos mencionados cristais de hidroxiapatita e localizadas desde a junção cimento-esmalte até sua camada mais superficial; suas zonas periféricas constituem a região interprismática, formada de matriz orgânica (HICKS; GARCIA-GODOY; FLAITZ, 2004).

Quando o pH atinge níveis abaixo do considerado crítico ($\text{pH} < 5,5$), a lesão começa a se desenvolver. Histopatologicamente, as lesões de cárie iniciais são caracterizadas por quatro zonas distintas, descritas da mais profunda para a mais superficial: (1) zona translúcida: camada mais profunda, observada na superfície de avanço da lesão e caracterizada por perda de estrutura mineral; (2) zona escura: área de remineralização com, aproximadamente, 6% de perda mineral, localizada próxima à região de avanço da lesão, adjacente à zona translúcida; (3) corpo da lesão: área maior, caracterizada por uma desmineralização mais intensa; (4) zona superficial: correspondente à superfície praticamente intacta, contorna a lesão e evidencia perda de cerca de 10% do conteúdo mineral (DEYHLE et al., 2014; HICKS; GARCIA-GODOY; FLAITZ, 2004).

Em lesões incipientes, a zona superficial apresenta absorção de raios X semelhante à do esmalte saudável, visto que essa zona pode rapidamente remineralizar ou, até mesmo, hipermineralizar, graças à ação protetora da saliva e às reações físico-químicas (DEYHLE et al., 2014), que tornam o cristal menos solúvel e mais resistente a um novo ataque ácido (FEATHERSTONE, 2008). Por sua vez, a zona escura, sendo também uma zona de remineralização (DEYHLE et al., 2014), costuma aparecer em lesões de desenvolvimento lento (SHELLIS, 1984). Pode-se, pois, concluir que o desenvolvimento da cárie é um processo complexo e longo, em que estão presentes fases de desmineralização e de remineralização (YANAGISAWA; MIAKE, 2003).

Diferenças no volume dessas zonas podem ser verificadas em grupos de pacientes de diferentes faixas etárias. Em pacientes mais velhos, por exemplo, o volume do corpo da lesão pode ser maior do que em pacientes jovens; nestes últimos, a zona translúcida pode estar mais pronunciada, o que acontece por serem a progressão e o desenvolvimento da cárie processos tempo-dependentes (ARNOLD; GAENGLER; SAEUBERLICH, 2000).

O processo de desmineralização do esmalte pode ocorrer em duas porções diferentes do cristal de hidroxiapatita, na periferia ou no centro (YANAGISAWA; MIAKE, 2003), e segue a orientação dos cristais no esmalte dentário, determinando o formato microscópico típico da lesão, que, normalmente, se assemelha a um cone, com a base voltada para a superfície e o ápice voltado para a dentina (ARNOLD; GAENGLER; SAEUBERLICH, 2000; MOUNT, 2005). É o que mostra a Figura 2.

Figura 2 - Fotomicrografia de um segmento de dente, observado com um aumento de 200 vezes, mostrando o aspecto característico da cárie em esmalte.



Fonte: Acervo pessoal dos autores.

Quando a cárie atinge a dentina, encontra um tecido mineralizado, acelular, composto por hidroxiapatita (50%), material orgânico, predominantemente o colágeno tipo I (30%) e água (20%) (ZAVGORODNIY; ROHANIZADEH; SWAIN, 2008). A dentina é formada por túbulos envoltos por uma zona peritubular altamente mineralizada. Entre esses túbulos, existe uma matriz de colágeno tipo I, cristais de hidroxiapatita e fluido dentinário (ZAVGORODNIY; ROHANIZADEH; SWAIN, 2008), com a presença, no seu interior, de prolongamentos dos odontoblastos provenientes da polpa dentária (KATCHBURIAN; ARANA, 1999).

As lesões observadas nesse tecido mantêm relação com o grau e a extensão da desmineralização do esmalte (ARNOLD; GAENGLER; SAEUBERLICH, 2000). Sua desmineralização gera uma reação no complexo dentino-pulpar em resposta à lesão de cárie, resultando em aposição de dentina reacional nos túbulos dentinários e na câmara pulpar (ARNOLD; KONOPKA; GAENGLER, 2001), podendo evoluir para um quadro de total obstrução desses túbulos (ZAVGORODNIY; ROHANIZADEH; SWAIN, 2008). Como as características desse tecido são diferentes daquelas verificadas no esmalte, a resposta à agressão se manifesta de maneira diferente.

A cárie em dentina pode estar presente em duas camadas principais: uma infectada ou superficial e outra afetada ou profunda (ZAVGORODNIY; ROHANIZADEH; SWAIN, 2008).

Na camada profunda ou afetada, observa-se: (1) a dentina primária saudável, mais profunda, com uma dentina peritubular mais mineralizada do que a intertubular; (2) uma zona transparente, com mineralização intratubular, porém com cristais de hidroxiapatita menos densos do que os comprovados na dentina saudável (ARNOLD et al., 2003; ZAVGORODNIY; ROHANIZADEH; SWAIN, 2008). Como ela é adjacente à dentina primária

saudável, a formação da camada transparente é um mecanismo de defesa para reduzir a progressão da doença no tecido dentinário (ZAVGORODNIY et al., 2008).

Duas zonas caracterizam a camada superficial ou infectada: (1) a zona de dentina decomposta, a região mais superficial da lesão de cárie, na qual se observa uma dentina mais amolecida, com perda de mineral na dentina peritubular e intertubular; (2) uma zona de dentina desmineralizada, mais profunda, caracterizada por perda de conteúdo mineral e pela presença de túbulos dentinários de diferentes formatos e diâmetros (ARNOLD et al., 2003; ZAVGORODNIY; ROHANIZADEH; SWAIN, 2008).

O formato microscópico da lesão de cárie inicial em dentina em região proximal segue os padrões já notados no esmalte; ele é cônico, com base voltada para a junção cimento-esmalte e ápice voltado para a polpa (Figura 3). Todavia, em exames tridimensionais, lesões mais extensas exibem um formato de semicírculo ou letra “U”, com concavidade voltada para a polpa (WONG; WILLMOTT; DAVIS, 2006).

Figura 3 - Fotomicrografia de um segmento de dente, observado em um aumento de 200 vezes, mostrando o aspecto característico da cárie com envolvimento de esmalte e dentina.



Fonte: Acervo pessoal dos autores.

O reconhecimento da ultraestrutura da cárie é de extrema importância, visto que cáries iniciais em esmalte podem manifestar alterações igualmente iniciais na dentina, como a formação da zona translúcida (ARNOLD et al., 2003). Visando a uma menor perda tecidual e a um menor comprometimento da estrutura dentária, o diagnóstico dessa lesão deve ser realizado, de preferência, nos estágios iniciais da doença.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Com o advento da Odontologia Preventiva, constatou-se um declínio considerável na prevalência da cárie dentária (PRETTY; ELLWOOD, 2013), em decorrência do emprego de

medidas como o uso do flúor, que proporciona a remineralização do dente e contribui para interromper a progressão das cavitações (PARISOTTO et al., 2011). Isso levou a uma modificação das características patognômicas das lesões cariosas: elas se tornaram menores, e sua progressão acontece de maneira mais lenta (TRANAEUS; SHI; ANGAR-MANSSON, 2005; TSUCHIDA; ARAKI; OKANO, 2007). Em consequência, a detecção de cáries interproximais incipientes e o estabelecimento de um correto diagnóstico tornou-se ainda mais difícil (DEVITO; BARBOSA; FELIPPE FILHO, 2008; KAMBUROGLU et al., 2010b), fazendo-se necessário o desenvolvimento de métodos com alta reprodutibilidade e fidedignidade (TSUCHIDA; ARAKI; OKANO, 2007) para diagnosticá-la precocemente, isto é, em seus estágios ainda iniciais (PRETTY; ELLWOOD, 2013).

Os métodos de diagnóstico disponíveis podem ser agrupados em três categorias principais: exames visuais, métodos instrumentais e métodos por imagem (PRETTY; ELLWOOD, 2013).

EXAMES VISUAIS

O exame visual é o método mais utilizado na clínica odontológica. Ele pressupõe que a superfície esteja limpa e seca para uma boa visualização e avaliação (PRETTY; ELLWOOD, 2013), requerendo, para tanto, boa iluminação e uso de ferramentas auxiliares, como espelho, sonda clínica, fio dental e lupa/óculos com magnificação (KÜNISCH et al., 2009).

Como a visualização de lesões de cáries iniciais e não cavitadas constitui-se um grande desafio para o profissional (KÜNISCH et al., 2009), têm sido sugeridos alguns sistemas de diagnóstico e classificação das lesões, com o objetivo de padronizar, descrever e categorizar os estágios de cáries em esmalte, como o Sistema Internacional para Visualização e Detecção de Cáries (ICDAS, do inglês *International Caries Detection and Assessment System*) (ISMAIL et al., 2007) e o Sistema Universal de Escores Visuais (UniViSS, do inglês *Universal Visual Scoring System*) (KÜNISCH et al., 2009), cujo sucesso na aplicação fica na dependência do operador e da sua acuidade na detecção de lesões incipientes.

Algumas cáries proximais podem não ser diagnosticadas, principalmente quando os espaços proximais estão fechados, impedindo uma visualização adequada da região (GUEDES et al., 2014), limitação essa que deve ser contornada.

Uma maneira simples para melhorar a visualização da região proximal é a separação temporária de dentes com uso de elásticos ortodônticos, que devem ser posicionados entre os contatos proximais e removidos cerca de 48 horas depois. Conseguindo-se que as faces proximais apresentem ligeira separação, obtém-se uma visualização direta da região de interesse (DEERY et al., 2000), o que pode aumentar em até 50% o sucesso do diagnóstico de lesões de cárie cavitadas, não visualizadas clinicamente (HINTZE; WENZEL; DANIELSEN, 1999), assim como permitir a distinção entre uma lesão ativa e uma inativa (WENZEL, 2004).

A Transiluminação por Fibra Óptica (FOTI, do inglês *Fiber Optic Transillumination*) também pode ser empregada. Esse método qualitativo baseia-se no princípio de que a luz é absorvida em áreas de grande porosidade, como a estrutura dentária descalcificada, resultando em manchas escuras que podem ser adequadamente visualizadas (PRETTY; ELLWOOD, 2013) e estabelecendo-se um contraste entre o tecido hígido e o cariado (TRANAEUS; SHI; ANGAR-MANSSON, 2005). O uso da FOTI pode ampliar em 40% a capacidade de diagnóstico em comparação com o simples exame visual (DEERY et al., 2000).

Os métodos visuais, mesmo aqueles em que são aplicados mecanismos de melhora na visualização, como os mencionados (borrachas ortodônticas e FOTI), dependem da acuidade de interpretação do operador, o que os torna subjetivos. Daí o desenvolvimento de algumas ferramentas com capacidade de detectar, objetivamente, pequenas mudanças de mineralização na lesão (PRETTY; ELLWOOD, 2013).

MÉTODOS INSTRUMENTAIS

Dentre os métodos instrumentais disponíveis, o Diagnodent é o mais conhecido e mais utilizado como auxiliar no diagnóstico das condições dentais. O aparelho emite laser de luz vermelha no dente a ser avaliado, estimulando as moléculas orgânicas e inorgânicas a absorver a luz e emitir fluorescência (TRANAEUS; SHI; ANGAR-MANSSON, 2005). A análise é baseada no fato de que o dente saudável possui pouca ou nenhuma fluorescência, enquanto o tecido cariado possui fluorescência proporcional ao grau de desenvolvimento da lesão (PRETTY; ELLWOOD, 2013; TRANAEUS; SHI; ANGAR-MANSSON, 2005). Essa fluorescência é reconhecida pelo equipamento, e o valor numérico fornecido auxilia o dentista na decisão sobre a escolha do melhor tratamento a ser realizado (YANG; DUTRA, 2005). Apesar da sua boa *performance* na detecção de cáries em dentina, as lesões iniciais em esmalte não são adequadamente percebidas, desde que possuem baixos níveis de fluoróforos, o que compromete o diagnóstico ao serem avaliadas apenas as diferenças na dispersão da luz (PRETTY; ELLWOOD, 2013). Acrescente-se que esse método não consegue distinguir lesões ativas de inativas (YANG; DUTRA, 2005).

Outro instrumento disponível é o Monitor Eletrônico de Cáries (MEC), que, diferentemente do Diagnodent, baseia-se na resistência elétrica dos tecidos (TRANAEUS; SHI; ANGAR-MANSSON, 2005). O esmalte possui resistência maior do que a da dentina, contudo, quanto mais desmineralizados estiverem ambos os tecidos, menor será a sua resistência elétrica (PRETTY; ELLWOOD, 2013; TRANAEUS; SHI; ANGAR-MANSSON, 2005). O MEC utiliza uma única corrente alternada de frequência fixa, e, quando o eletrodo toca a superfície dental a ser examinada, uma corrente elétrica é transmitida e a resistência tecidual é mensurada (PRETTY; ELLWOOD, 2013). Desenvolvido para avaliação de cáries na superfície oclusal, esse método consegue identificar *in vitro* diferenças na porosidade do esmalte no processo de desmineralização-rem mineralização (WANG et al., 2005), o que o torna prático e objetivo para monitorização das cáries dentárias (PRETTY; ELLWOOD, 2013). Entretanto, pode sofrer in-

terferência do grau de maturação do dente e do seu grau de hidratação (LONGBOTTOM; HUYSMANS, 2004), e sua *performance* de diagnóstico é reduzida na presença de manchas brancas no esmalte (CÔRTEZ; ELWOOD; EKSTRAND, 2003).

EXAMES DE IMAGEM

Os exames de imagem aumentam a sensibilidade na detecção de cáries e permitem um acompanhamento da mineralização de pequenas lesões ao longo do tempo. Comparados com os métodos instrumentais anteriormente mencionados, possuem algumas vantagens por permitirem visualizar e comparar pequenas alterações nas lesões de cárie, possibilitando a aplicação de ferramentas que forneçam dados quantitativos e objetivos sobre a unidade ou área em exame (PRETTY; ELLWOOD, 2013).

Como uma desvantagem do método FOTI é a falta de registro digital das sombras capturadas nos dentes com desmineralização/cárie, essa técnica foi aprimorada mais recentemente com o surgimento de um programa computacional. A Imagem Digital pela Transiluminação por Fibra Óptica (DIFOTI, do inglês *Digital Imaging Fiber-Optic Transillumination*) é um método não invasivo de registro digital de imagens (ÁSTVALDSDÓTTIR et al., 2012) que não emite radiação e tem a vantagem de fornecer dados quantitativos sobre as alterações nos tecidos (PRETTY; ELLWOOD, 2013; YANG; DUTRA, 2005). Em sua utilização, a luz é emitida, e uma câmara digital eletrônica CCD (do inglês *charge coupled device*) capta o sinal e o transmite a uma tela de computador, o que permite a visualização das imagens em tempo real (YANG; DUTRA, 2005).

Os resultados envolvendo a DIFOTI ainda são discutíveis. Enquanto, por exemplo, em um estudo, conseguiu-se registrar a profundidade da lesão de maneira mais acurada do que com as radiografias interproximais *in vitro* (ÁSTVALDSDÓTTIR et al., 2012), um outro concluiu pela não possibilidade dessa identificação (YOUNG; FEATHERSTONE, 2005).

Já a Quantificação de Fluorescência a Laser (QLF, do inglês *Quantitative Light-induced Fluorescence*), método similar ao FOTI, emite luz visível para detectar lesões de cáries iniciais e permite acompanhar sua evolução/regressão (PRETTY; ELLWOOD, 2013), quantificando a desmineralização do dente e a severidade da lesão a partir da fluorescência (YANG; DUTRA, 2005). Quando a luz visível na cor azul é emitida, a fluorescência gerada pelos diferentes tecidos sadios/cariados será no espectro de luz vermelha e verde (PRETTY; ELLWOOD, 2013), capturada por uma câmera CCD e transferida para um programa de computador (TRANAEUS; SHI; ANGAR-MANSSON, 2005).

Como as regiões com perda de esmalte emitem menos fluorescência, o programa a quantifica, verificando a perda mineral naquela região (PRETTY; ELLWOOD, 2013) em comparação com o tecido sadio (TRANAEUS; SHI; ANGAR-MANSSON, 2005). A QLF é capaz de detectar a atividade de lesões de cárie *in vivo*, mesmo aquelas em esmalte em estágios iniciais (MELLER et al., 2012), e a remineralização do esmalte *in vitro* (GOMEZ et al., 2014), além de detectar e monitorar quadros de desmineralização em casos de erosão de

esmalte *in vitro*, com resultados superiores, por exemplo, aos da Tomografia de Coerência Óptica (OCT, do inglês *Optical Coherence Tomography*) (CHEW et al., 2014). Sua desvantagem se deve ao alto custo do equipamento (TRANAEUS et al., 2001).

A OCT é um método análogo ao da ultrassonografia, utilizando, porém, a luz em vez de ondas sonoras para formar a imagem (CHEW et al., 2014). A fonte de luz do espectro infravermelho, ao medir a magnitude e o tempo de eco da luz de fundo, forma imagens cross-sectionais do dente, sem utilizar a radiação ionizante (CHEW et al., 2014; HOLTZMAN et al., 2010). Após a emissão de luz, são geradas reconstruções de imagens da microestrutura do dente em duas ou três dimensões (NAKAJIMA et al., 2014), com alta resolução espacial e em tempo real (HSIEH et al., 2013).

Podendo ser utilizada *in vivo* ou *in vitro*, a OCT apresenta não somente sensibilidade maior do que a da inspeção visual, como também especificidade superior em casos de desmineralizações do esmalte não cavidadas (NAKAJIMA et al., 2014). Sua imagem em alta resolução possibilita diferenciar as imagens de cáries/desmineralizações daquelas do tecido sadio ou de selantes dentários *in vitro* (HOLTZMAN et al., 2010). O método é igualmente eficaz na medição da profundidade da lesão de cárie *in vitro*, com resultados semelhantes ao do exame histológico (MAIA et al., 2010).

Apesar de os métodos até aqui referidos fornecerem bons resultados clínicos, além de serem não invasivos, por não utilizarem radiação ionizante, alguns como a QLF e a OCT podem ser empregados para a avaliação de cáries incipientes em esmalte (HOLTZMAN et al., 2010; MELLER et al., 2012; NAKAJIMA et al., 2014), enquanto outros, como a DIFOTI, carecem ainda de eficácia comprovada (ÁSTVALDSDÓTTIR et al., 2012; YOUNG; FEATHERSTONE, 2005). Desse modo, o exame complementar de escolha para a detecção e o diagnóstico da doença cárie continua sendo a radiografia interproximal (KAMBUROGLU et al., 2010a; MITROPOULOS et al., 2010).

A radiografia interproximal ou *bitewing* foi descrita pela primeira vez por Howard Riley Raper, em 1925, em trabalho conjunto com a Eastman Kodak Company, no intuito de detectar cáries proximais (LANGLAND; LANGLAIS, 1995). A técnica propõe que, em um único filme, seja possível visualizar, sem sobreposições, as coroas dos dentes superiores e inferiores e a crista óssea alveolar correspondente (WHITE; PHAROAH, 2007).

Para tanto, um receptor de imagens é colocado dentro da boca do paciente com auxílio de um posicionador radiográfico ou com uso de aletas de mordida (WENZEL, 2004). O cone localizador do aparelho de radiação X deve ter uma angulação vertical positiva, para compensar o plano oclusal, que possui uma leve inclinação, enquanto se posiciona a angulação horizontal para evitar a ocorrência de sobreposição das faces proximais de dentes adjacentes, de tal forma que o feixe central de radiação X deve passar paralelamente às faces proximais e perpendicularmente ao filme radiográfico (WHITE; PHAROAH, 2007).

Obtidas com um correto rigor técnico, as radiografias interproximais desempenham um papel importante na detecção de cáries proximais não visíveis clinicamente, constituindo-se em ferramenta auxiliar no exame clínico para detecção de cáries oclusais nas cica-

trículas e fissuras (YANG; DUTRA, 2005). Contribuem, ainda, para o monitoramento da lesão de cárie ao longo do tempo, uma vez que procedimentos de remineralização podem interromper ou reverter a progressão da lesão, levando a mudanças na qualidade e quantidade de minerais no esmalte dentário e determinando os estágios clínicos da doença tanto na face oclusal, quanto nas faces proximais (WENZEL, 2004).

Já ficou comprovado que as radiografias interproximais, além de possuírem alta especificidade e sensibilidade para detectar cáries proximais de tamanhos variados (KAMBUROGLU et al., 2012; NEWMAN et al., 2009), oferecem a vantagem de aumentar, em cerca de 20%, a possibilidade de detecção de cáries proximais em crianças com alto risco de cárie (NEWMAN et al., 2009). Porém, sua sensibilidade e especificidade podem ser mais baixas quando as lesões estão restritas ao esmalte (MAIA et al., 2011), pois um aumento na profundidade da lesão no esmalte não contribui para um aumento na sensibilidade do método (PONTUAL et al., 2010). Isso se deve às súbitas perdas de minerais observadas inicialmente no esmalte dentário e ao tamanho da face proximal dos dentes posteriores, que podem gerar uma sobreposição na região desmineralizada (KAMBUROGLU et al., 2012). Desse modo, em estágios iniciais podem ter formatos irregulares, sem desmineralização suficiente para produzir uma atenuação do feixe de radiação X (PONTUAL et al., 2010), por ser necessária uma desmineralização de 40% a 60% para a produção da imagem radiográfica (YANG; DUTRA, 2005).

É importante identificar, a partir dessas imagens, se as lesões em esmalte estão cavitadas ou não, característica essa determinante na decisão do tratamento adequado, em vista de, no caso de lesões não cavitadas e restritas ao esmalte, serem recomendáveis procedimentos conservadores (AKBARI et al., 2013; HINTZE; WENZEL; DANIELSEN, 1999). Cumpre destacar que determinar-se a diferenciação radiográfica entre desmineralizações em esmalte e cavidades representa, ainda, um grande desafio para os cirurgiões-dentistas (AKBARI et al., 2013).

Uma investigação permitiu concluir que, quando, ao exame radiográfico, as imagens das lesões de cáries foram localizadas na metade mais profunda do esmalte e sem cavitações, nenhuma lesão de cárie se mostrou de igual modo cavitada ao exame clínico, após separação das faces proximais com auxílio de separadores ortodônticos (AKBARI et al., 2013); outro estudo, constatou que apenas em 8% dos casos as radiografias não exibiram as lesões como cavitadas, tendo sido, contudo, previamente percebidas ao exame clínico (HINTZE; WENZEL; DANIELSEN, 1999).

Embora algumas lesões não revelem uma superfície cavitada, seus tecidos subjacentes podem estar desmineralizados e merecem ser tratados (HIETALA-LENKKERI et al., 2014). Por apresentarem uma superfície íntegra, essas lesões, denominadas cáries ocultas, não são percebidas ao exame clínico, sendo reveladas apenas pelo exame radiográfico (NEWMAN et al., 2009). Desse modo, a radiografia interproximal tem um papel de destaque para o diagnóstico, por ser capaz de apontar cáries em até 10% das crianças consideradas saudáveis ao exame clínico (MESTRINER; PARDINI; MESTRINER, 2006).

Independentemente de sua localização, se no esmalte ou na dentina, já se concluiu que não existe um padrão regular entre profundidade da lesão e cavitação do dente (WENZEL, 2004). Como a informação da profundidade é determinante na eleição do tratamento a ser planejado, as radiografias interproximais são essenciais na avaliação preliminar, vez que conseguem determinar a profundidade da lesão em dentina com muito maior precisão do que o exame clínico (HIETALA-LENKKERI et al., 2014), não sendo capazes, no entanto, de distinguir a profundidade de lesões restritas ao esmalte (PONTUAL et al., 2010).

Apesar de identificar desmineralizações em esmalte, as radiografias não conseguem diferenciar uma lesão ativa de uma inativa (WENZEL, 2004), o que pode ser contornado com a aplicação de ferramentas de imagem, como a subtração digital, que permite monitorar lesões de cárie em esmalte ao longo do tempo, tornando possível perceber-se a remineralização tecidual (CARNEIRO et al., 2009).

Em relação ao tipo de receptor de imagens utilizado, as radiografias interproximais convencionais e as digitais não possuem diferenças estatísticas significativas na detecção de cáries proximais (HAITER-NETO; WENZEL; GOTFREDSEN, 2008; PONTUAL et al., 2010; ULUSU; BODUR; ODABAŞ, 2010), nem de cáries oclusais (KAYIPMAZ et al., 2011). Os filmes convencionais permitem uma maior sensibilidade, enquanto os sensores de placa de fósforo fotoestimuláveis, uma maior especificidade (KÜHNISCH et al., 2009). A escolha da técnica mais apropriada a cada caso deve estar, portanto, relacionada com as vantagens que apresenta.

As recentes evoluções experimentadas pelos sistemas digitais, a introdução de novos tipos de sensores e os avanços em *softwares* têm proporcionado grandes vantagens clínicas (KAYIPMAZ et al., 2011). Dentre outras, podem-se citar: a diminuição da dose de exposição à radiação, a diminuição no tempo clínico de obtenção das imagens e a disponibilidade de ferramentas de manipulação de imagem (KAMBUROGLU et al., 2010b; VAN DER STELT, 2008). Dentre as ferramentas disponíveis, alguns filtros de pós-processamento podem ser aplicados na imagem no intuito de melhorar o seu contraste e, conseqüentemente, a acurácia no diagnóstico de cáries (HAITER-NETO; WENZEL; GOTFREDSEN, 2008; HAITER-NETO et al., 2009).

Em razão de suas vantagens, os sistemas de imagens são recomendados na prática clínica, podendo potencialmente ajudar a prevenir sobretratamentos, graças ao seu alto grau de especificidade no diagnóstico de cáries (KÜHNISCH et al., 2009). Apesar de utilizarem radiação ionizante para produção da imagem, as doses utilizadas diminuiram com o advento de sistemas digitais (WENZEL, 2004) e, como suas vantagens superam suas limitações, continuam sendo o principal método complementar na detecção de cáries. Entretanto, como os referidos sistemas só fornecem, sobre as estruturas dentárias e as patologias a elas associadas, informação em duas dimensões, algumas lesões de cárie em esmalte deixam de ser diagnosticadas, daí a opção pela Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico (TCFC ou CBCT, do inglês *Cone Beam Computer Tomography*) e os possíveis benefícios que propicia ao diagnóstico nesses casos específicos (KAMBUROGLU et al., 2010b).

A TCFC utiliza um feixe de radiação em formato cônico e requer uma única rotação do equipamento para gerar as reconstruções tridimensionais da região de interesse. Após o paciente ser adequadamente posicionado diante do aparelho, e a região de interesse ser selecionada em um programa de computador, o equipamento gira ao redor de sua cabeça com um movimento sincrônico entre feixe de radiação e receptor de imagens (SCARFE; FARMAN, 2008), sendo possível a obtenção de imagens tridimensionais de dentes, arcos dentais e estruturas de suporte com alta resolução espacial (PAUWELS et al., 2012). A depender do equipamento utilizado, podem ser geradas reformatações tanto de pequenos quanto de grandes volumes dos ossos maxilares (AKDENIZ; GRÖNDAHL; MAGNUSSON, 2006). Seu campo de visão ou *field of view* (FOV) é variável entre os diferentes equipamentos, está relacionado com o volume a ser adquirido, e sua dimensão depende do tipo de detector de imagem, da geometria do feixe e da habilidade em colimar o feixe de radiação X (SCARFE; FARMAN, 2008).

Em relação à dimensão do FOV, os equipamentos podem ser: (1) localizados ou de FOV pequeno, como o 3D Accuitomo 170 (J. Morita, Kyoto, Japan) e o Kodak 9000 3D (Kodak Dental Systems, Carestream Health, Rochester, NY, USA), que permitem a visualização de apenas poucos dentes; (2) de FOV médio, utilizados para visualização da região dentoalveolar, como o 3D Accuitomo 170, o i-CAT (Imaging Sciences International, Hatfield, PA, USA), o Kodak 9500 (Kodak Dental Systems, Carestream Health, Rochester, NY, USA), o NewTom (Quantitative Radiology, Verona, Italy), o Scanora (Soredex, Tuusula, Finland), o Picasso Trio (Vatech, Yongin, Republic of Korea) e o Promax 3D (Plameca Ou, Helsinki, Finland); (3) de FOV grande, os que permitem a visualização de todo o esqueleto maxilofacial, como o Galileos Comfort (Sirona Dental Systems, Bensheim, Germany), o i-CAT, o Kodak 9500, o NewTom e o Scanora (PAUWELS et al., 2012).

A escolha do equipamento fica na dependência da finalidade do exame. As principais indicações para os equipamentos de FOV pequeno são o planejamento de implantes dentários, a avaliação da articulação temporomandibular e os tratamentos endodônticos, ortodônticos e periodontais (QU et al., 2011). Os equipamentos de FOV médio a grande são indicados para reabilitações mais extensas, que demandem uma maior visualização do esqueleto maxilofacial, como reabilitações protéticas, implantes, cirurgias e diagnóstico de patologias ósseas (SCARFE; FARMAN, 2008).

Os equipamentos de TCFC possuem algumas vantagens quando comparados com os tomógrafos computadorizados *multi-slice*, tais como: são menores e, por isso, sua aquisição e a execução de exames são menos dispendiosos (SCARFE; FARMAN, 2008); utilizam baixas doses de radiação (KAMBUROGLU et al., 2010b); o tempo de aquisição do exame é reduzido, o que evita artefatos por movimentação; o feixe pode ser colimado para a região de interesse; as imagens são produzidas com *voxel* isotrópico, o que aumenta a sua resolução espacial (SCARFE; FARMAN, 2008).

Em consequência dessas vantagens e da possibilidade de eliminar-se a sobreposição de imagens, esse sistema pode corrigir as limitações geométricas das imagens obtidas em duas

dimensões, nas quais o baixo contraste de muitas lesões cáries tornam-nas imperceptíveis, em consequência da sobreposição de tecidos adjacentes. Como, nas imagens tridimensionais, apenas um corte é avaliado em cada momento, isso não ocorre ao ser utilizada a TCFC (AKDENIZ; GRÖNDAHL; MAGNUSSON, 2006), que se evidencia como uma ferramenta de alto valor no diagnóstico de cáries (QU et al., 2011).

Entre os anos de 2007 e 2014, onze artigos foram publicados no PubMed avaliando a contribuição das TCFCs no diagnóstico de cáries proximais. Seus dados estão compilados no Quadro 1.

Quadro 1 - Trabalhos científicos publicados no PubMed sobre avaliação de cárie proximal utilizando-se a TCFC

Ano	Autor	Padrão-ouro	Modalidade de imagem	FOV	Protocolo	Az value	Sens.	Esp.
2007	TSUCHIDA; ARAKI; OKANO	microCT	3D Accutomo	4cm X 3cm	80kV e 4mA	0,625± 0,018	-	-
			Filme Kodak Insight	-	60kV, 7mA e 0,25s	0,633 ± 0,029	-	-
2008	HAITER-NETO; WENZEL; GOTFREDSSEN	Exame histológico	NewTom 3G	12 inches	Baixa resolução	-	0,13	0,88
				9 inches	Média resolução	-	0,14	0,85
				6 inches	Alta resolução	-	0,18	0,84
			3D Accutomo	4cm X 4cm	60kV, 3mA	-	0,21	0,89
			Digora FMX	-	65kVp, 10mA	-	0,17	0,91
Filme Kodak Insight	-	-	0,18	0,92				
2009	YOUNG et al.	microCT	3D Accutomo	4cm X 4cm	80kV e 5mA	-	0,24	0,95
			Sensor CCD (E2V Technologies)	-	70kVp, 10mA	-	0,18	0,96
2010	SENEL et al.	Exame histológico	ILUMINA	21,1cm X 14,2cm	120kVp, 3,8mA	0,883	-	-
			Filme Kodak E-speed	-	65kVp, 8mA, 0,40s	0,835	-	-
			Sensor CCD (Progeny Vision DX)	-	65kVp, 8mA, 0,20s	0,861	-	-
			Digora Optime	-		0,823	-	-
2011	ZHANG et al.	Exame histológico	ProMax 3D	8cm X 8cm	76kV, 7mA	0,528 ± 0,049	-	-
			Kodak 9000	5cm X 3,7cm	70kV, 10mA	0,525 ± 0,023	-	-
			Filme Kodak E-speed	-	60kV, 7mA, 0,25s	0,541 ± 0,033	-	-
			Digora Optime	-	60kV, 7mA, 0,2s	0,523 ± 0,017	-	-
2011	KAYIPMAZ et al.	Exame histológico	Kodak 9500	9cm X 15cm	-	0,705 ± 0,0627	-	-
			Filme Kodak E-speed	-	65kV, 8mA	0,782 ± 0,0561	-	-
			Digora Optime	-	65kV, 8mA, 0,10s	0,689 ± 0,0637	-	-
2011	QU et al.	Exame histológico	NewTom 9000	15 cm X 15 cm	110kV, 2,1mA	0,541 ± 0,033	-	-
			3D Accutomo	4cm X 3cm	80kV e 5mA	0,555 ± 0,044	-	-
			Kodak 9000	5cm X 3,7cm	80kV e 10mA	0,577 ± 0,038	-	-
			ProMax 3D	8cm X 8cm	76kV e 6mA	0,545 ± 0,024	-	-
			DCT PRO	20cm X 19cm	90kV e 3,5mA	0,549 ± 0,028	-	-
2012	CHENG et al.	Exame histológico	ProMax 3D (Baixa resolução)	8cm X 8cm	84kV e 6mA	0,623 ± 0,034	-	-
			ProMax 3D (Resolução normal)	8cm X 8cm	84kV e 12mA	0,629 ± 0,017	-	-
			ProMax 3D (Alta resolução)	8cm X 8cm	84kV e 12mA	0,634 ± 0,020	-	-
			DCT PRO (Resolução normal)	16cm X 7cm	90kV e 7,5mA	0,627 ± 0,034	-	-
			DCT PRO (Alta resolução)	16cm X 7cm	90kV e 7,5mA	0,625 ± 0,025	-	-
			Digora Optime (PAF)	-	60kV, 7mA e 0,2s	0,593 ± 0,020	-	-

2012	VALIZADEH et al.	Exame histológico	NewTom 3G	9 inch	110kVp, 1,98mA	0,568	0,835	0,637
			Filme Agfa E-speed	-	65kVp, 10mA	0,432	0,837	0,722
2013	WENZEL et al.	Exame clínico visual	3D Accuitomo	4cm X 4cm	-	-	0,40	0,99
			Digora Optime (PAF)	-	65kVp, 10mA	-	0,17	1,0
			Digora Toto (CMOS)	-		-	0,19	0,99
2014	SANSARE et al.	Exame clínico visual com auxílio de elásticos ortodônticos	Kodak 9000 3D	5cm X 3,7cm	80kVp, 5mA	-	0,77	0,77
			Filme Kodak E-speed	-	65kVp, 7,5mA, 0,21s	-	0,44	0,855

Fonte: Elaboração dos autores.

Legenda: Sens. = Sensibilidade; Esp. = Especificidade.

Ao testar a imagem gerada por cinco diferentes equipamentos de TCFC (NewTom 9000, 3D Accuitomo 170, Kodak 9000 3D, ProMax 3D, DCT PRO) para o diagnóstico de cárie, observou-se um comportamento semelhante, mas todos eles evidenciaram uma baixa acurácia no diagnóstico de cáries proximais (QU et al., 2011).

Haiter-Neto, Wenzel e Gotfredsen (2008), comparando dois equipamentos de TCFC (NewTom 9000 e 3D Accuitomo 170) e dois tipos de radiografias (convencional e digital) com o exame histológico, comprovaram que tanto os exames radiográficos, quanto as TCFCs falharam em detectar pequenas lesões cariosas em esmalte. Resultado semelhante foi verificado em outras pesquisas (KAYIPMAZ et al., 2011; YOUNG et al., 2009), salientando-se que, independentemente do sistema de imagem aplicado, o profissional poderá enfrentar dificuldade para detectar cáries proximais restritas ao esmalte, mesmo ao utilizar cortes tomográficos com pequeno espaçamento entre eles (YOUNG et al., 2009). Além disso, a TCFC tem baixa acurácia de diagnóstico para lesões de cáries não cavitadas (QU et al., 2011).

Em relação ao FOV, seria de esperar que os equipamentos de FOV maior gerassem imagens menores de uma mesma região de interesse do que equipamentos de FOV menor (QU et al., 2011). Equipamentos como o Kodak 9000 3D e 3D Accuitomo 170 gerariam imagens maiores de cáries proximais em esmalte do que os equipamentos NewTom 9000, DCT PRO e ProMax 3D, facilitando o seu diagnóstico, mas essa hipótese não se tem confirmado, por não terem sido observadas diferenças de comportamento entre equipamentos de diferentes FOVs (HAITER-NETO; WENZEL; GOTFREDSEN, 2008; QU et al., 2011).

Quando as lesões de cárie estão localizadas na face oclusal, constata-se uma superioridade da TCFC em relação às radiografias intraorais (KAYIPMAZ et al., 2011), do mesmo modo que para lesões mais extensas, com envolvimento de dentina, tanto localizadas na face oclusal, como nas faces proximais (YOUNG et al., 2009). Contudo, o alto número de resultados falso-positivos obtidos para a face oclusal demonstra que as TCFCs não devem ser indicadas para a avaliação de cárie localizada nessa região (YOUNG et al., 2009).

Em geral, a acurácia no diagnóstico de cáries proximais em esmalte utilizando-se equipamentos de TCFC é semelhante àquela de filmes e sensores digitais (HAITER-NETO; WENZEL; GOTFREDSEN, 2008; KAYIPMAZ et al., 2011; SENEL et al., 2010; YOUNG et

al., 2009). Quando localizadas na dentina, os resultados são mais promissores (SENEL et al., 2010; YOUNG et al., 2009), o mesmo ocorrendo no diagnóstico de cáries secundárias em relação às radiografias interproximais (CHARUAKKRA et al., 2011).

As imagens geradas por alguns equipamentos de TCFC apresentam alto grau de concordância com o exame histopatológico na determinação da profundidade de pequenas lesões cáries proximais. Diante disso, sugere-se que esse exame seja considerado superior aos exames radiográficos em duas dimensões, sendo indicado para o monitoramento de lesões cáries ao longo do tempo (AKDENIZ; GRÖNDAHL; MAGNUSSON, 2006). A TCFC permite, ainda, melhores resultados na detecção de superfícies proximais cavitadas (WENZEL et al., 2013), mas esses resultados ainda podem ser considerados discutíveis, vez que o baixo contraste das imagens obtidas com os equipamentos, o ruído, a resolução espacial reduzida e os artefatos gerados por estruturas dentárias com alto contraste podem comprometer a acurácia em detectar lesões de cáries incipientes (TSUCHIDA; ARAKI; OKANO, 2007).

De modo geral, as imagens obtidas em equipamentos de TCFC podem ser afetadas por dois fatores: os artefatos, representados por qualquer distorção ou erro na imagem gerados pelo feixe ou pela movimentação do paciente; e o ruído, isto é, as atenuações adicionais do feixe de radiação X registradas na imagem, que comprometem o resultado final. Quando objetos metálicos estão presentes, como restaurações, coroas protéticas ou implantes, dois tipos principais de artefatos podem ser observados: um relacionado com a distorção da imagem das estruturas metálicas; e outro, com as linhas ou faixas escuras que podem ser percebidas entre duas estruturas densas (SCARFE; FARMAN, 2008), o que pode levar à falsa impressão de presença de uma cárie recorrente (RATHORE et al., 2012). Para evitar essas situações, os estudos têm utilizado, comumente, dentes não cavitados e sem restaurações para a investigação da presença de cáries proximais em esmalte (HAITER-NETO; WENZEL; GOTFREDSEN, 2008; KAYIPMAZ et al., 2011; YOUNG et al., 2009; ZHANG et al., 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, registram-se muitos esforços para a descoberta dos diversos fatores envolvidos no desenvolvimento da cárie. Em vista de sua complexidade e multifatorialidade, as perspectivas atuais visam ao controle global da doença pela fluoretação da água e por uma atuação personalizada para a descoberta dos fatores de risco individuais que predis põem ou que tornam o indivíduo mais resistente ao seu desenvolvimento.

Os atuais tratamentos odontológicos reabilitadores buscam uma maior preservação da estrutura dentária, sendo, para tanto, imprescindível o diagnóstico das lesões de cáries em seus estágios iniciais, antes mesmo que as cavitações estejam presentes. Ressalte-se que, quando as cáries se localizam nas faces proximais, seu diagnóstico clínico fica comprometido pela dificuldade de visualização direta das faces envolvidas.

Muitos métodos têm sido desenvolvidos para auxiliar neste diagnóstico, muito embora ainda não exista aquele que possa ser eleito como o ideal. As radiografias proximais permanecem como uma ferramenta auxiliar de grande valor para o diagnóstico das condições dentais, mas são limitadas para a detecção de lesões incipientes, ao lado das TCFCs, que permitem uma visualização dessas alterações em estágios iniciais. Entretanto, a sua dose de radiação superior, em comparação com a dos exames radiográficos, e os artefatos gerados na imagem pela presença de restaurações e componentes metálicos podem limitar o seu uso com tal finalidade.

Tendo em vista a dificuldade para o estabelecimento de métodos ideais de avaliação, é de suma importância a realização de novos estudos que investiguem métodos auxiliares no diagnóstico de cáries proximais não cavitadas.

REFERÊNCIAS

- AKBARI, M. et al. A pilot study of a modified radiographic technique for detecting early proximal cavities. *Caries Res.*, Basel, v. 47, n. 6, p. 612-616, Nov. 2013.
- AKDENIZ, B. G.; GRÖNDAHL, H. G.; MAGNUSSON, B. Accuracy of proximal caries depth measurements: comparison between limited cone beam computed tomography, storage phosphor and film radiography. *Caries Res.*, Basel, v. 40, n. 3, p. 202-207, May 2006.
- ALM, A. et al. Oral hygiene and parent-related factors during early childhood in relation to approximal caries at 15 years of age. *Caries Res.*, Basel, v. 42, n. 1, p. 28-36, Jan. 2008.
- ALVES, L. S. et al. Tooth loss prevalence and risk indicators among 12-year-old schoolchildren from south Brazil. *Caries Res.*, Basel, v. 48, n. 4, p. 347-352, 2014.
- ARNOLD, W. H.; GAENGLER, P.; SAEUBERLICH, E. Distribution and volumetric assessment of initial approximal caries lesions in human premolars and permanent molars using computer-aided three-dimensional reconstruction. *Arch. Oral Biol.*, Oxford, v. 45, n. 12, p. 1065-1071, Dec. 2000.
- ARNOLD, W. H.; KONOPKA, S.; GAENGLER, P. Qualitative and quantitative assessment of intratubular dentin formation in human natural carious lesions. *Calcif. Tissue Int.*, Nova York, v. 69, n. 5, p. 268-273, Nov. 2001.
- ARNOLD, W. H. et al. Morphological analysis and chemical content of natural dentin carious lesion zone. *Ann. Anat.*, Jena, v. 185, n. 5, p. 419-424, Oct. 2003.
- ÁSTVALDSDÓTTIR, Á. et al. Approximal caries detection by DIFOTI: in vitro comparison of diagnostic accuracy/efficacy with film and digital radiography. *Int. J. Dent.*, Nova York, v. 2012, ID: 326401, 2012.
- BACA, P. et al. Horizontal transmission of streptococcus mutans in schoolchildren. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, Valencia, v. 17, n. 3, p. 495-500, May 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Projeto SB Brasil 2010:** pesquisa nacional de saúde bucal: resultados principais. Brasília, DF, Ministério da Saúde; 2012. 116 p.
- BRETZ, W. A.; THOMAS, J. G.; WEYANT, R. J. Familial oral microbial imbalance and dental caries occurrence in their children. *Univ. Odontol.*, Bogotá, v. 32, n. 68, p. 109-116, 2013.
- CARNEIRO, L. S. et al. In vivo study of pixel grey-measurement in digital subtraction radiography for monitoring caries remineralization. *Dentomaxillofac. Radiol.*, Houndsmills, v. 38, n. 2, p. 73-78, Feb. 2009.
- CHARUAKKRA, A. et al. Diagnostic performance of cone-beam computed tomography on detection of mechanically-created artificial secondary caries. *Imaging. Sci. Dent.*, Seul, v. 41, n. 4, p. 143-150, Dec. 2011.
- CHENG, J-G. et al. Detection accuracy of proximal caries by phosphor plate and cone-beam computerized tomography images scanned with different resolutions. *Clin. Oral Invest.*, Berlim, v. 16, n. 4, p. 1015-1021, Aug. 2012.
- CHEW, H. P. et al. Measuring initial enamel erosion with quantitative light-induced fluorescence and optical coherence tomography: an in vitro validation study. *Caries Res.*, Basel, v. 48, n. 3, p. 254-262, Jan. 2014.

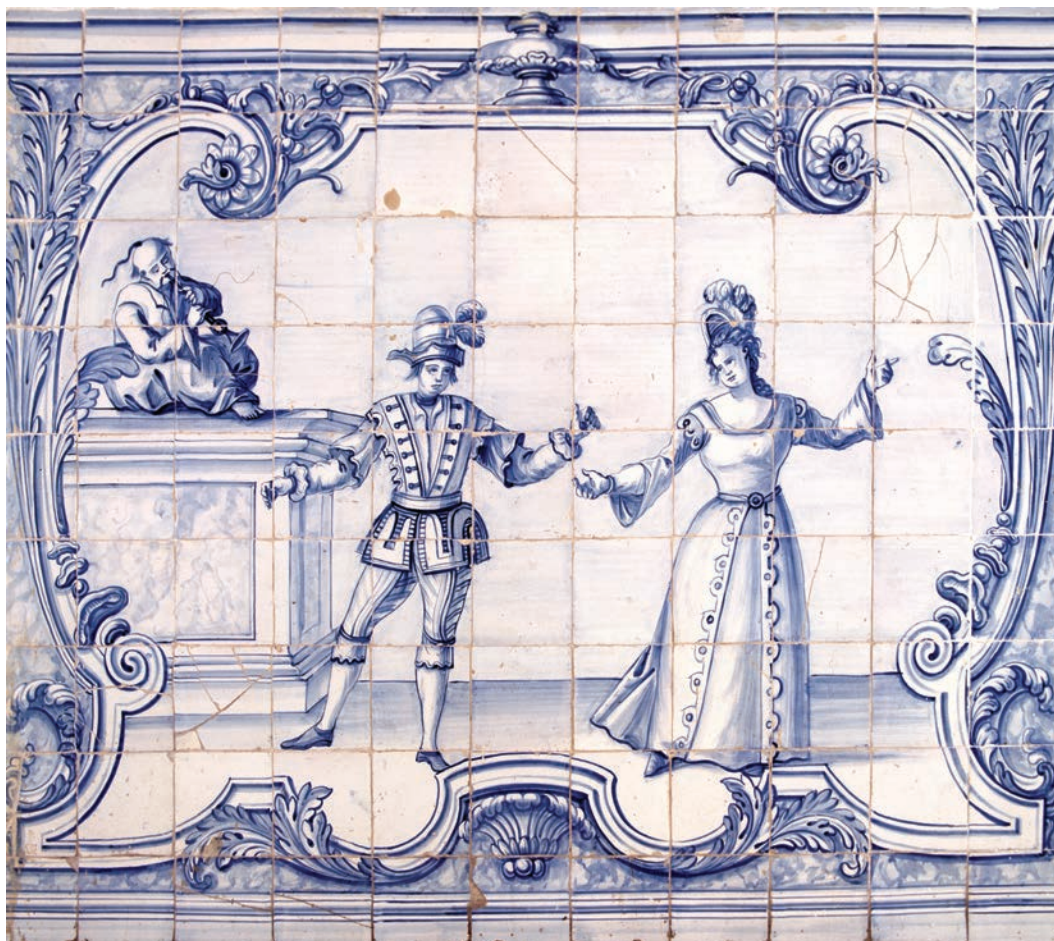
- CÓRTEZ, D. F.; ELLWOOD, R. P.; EKSTRAND, K. R. An in vitro comparison of a combined FOTI/Visual examination of occlusal caries with other cases diagnostic methods and the effect of stain on their diagnostic performance. *Caries Res.*, Basel, v. 37, n. 1, p. 8-16, Jan./Feb. 2003.
- DEERY, C. et al. Prevalence of dental caries in Latvian 11- to 15-year-old children and the enhanced diagnostic yield of temporary tooth separation, FOTI and electronic caries measurement. *Caries Res.*, Basel, v. 34, n. 1, p. 2-7, Jan./Feb. 2000.
- DEVITO, K. L.; BARBOSA, F. S.; FELIPPE FILHO, W. N. An artificial multilayer perceptron neural network for diagnosis of proximal dental caries. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Oral Endod.*, St. Louis, v. 106, n. 6, p. 879-884, Dec. 2008.
- DEYHLE, H. et al. Nanostructure of carious tooth enamel lesion. *Acta Biomater.*, Oxford, v. 10, n. 1, p. 355-364, Jan. 2014.
- DOMEJEAN, S. et al. Horizontal transmission of mutans streptococci in children. *J. Dent. Res.*, Alexandria, v. 89, n. 1, p. 51-55, Jan. 2010.
- FEATHERSTONE, J. D. B. Dental caries: a dynamic disease process. *Aust. Dent. J.*, St. Leonards, v. 53, n. 3, p. 286-291, Sept. 2008.
- GOMEZ, J. et al. Quantitative light-induced fluorescence to measure enamel remineralization in vitro. *Caries Res.*, Basel, v. 48, n. 3, p. 223-227, Jan. 2014.
- GUEDES, R. S. et al. Validation of visual caries activity assessment: a 2-yr cohort study. *J. Dent. Res.*, Alexandria, v. 93, supl. 7, p. 101S-107S, Apr. 2014.
- GUPTA, P. et al. Role of sugar and sugar substitutes in dental caries: a review. *ISRN Dent.*, Nova York, v. 2013, 5 p., Dec. 2013.
- HAITER-NETO, F. et al. Detection of non-cavitated approximal caries lesions in digital images from seven solid-state receptors with particular focus on task-specific enhancement filters. An ex vivo study in human teeth. *Clin. Oral Invest.*, Berlin, v. 12, n. 3, p. 217-223, Sept. 2008.
- HAITER-NETO, F. et al. Task-specific enhancement filters in storage phosphor images from the Vistascan system for detection of proximal caries lesions of known size. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Oral Endod.*, St. Louis, v. 107, n. 1, p. 116-121, Jan. 2009.
- HAITER-NETO, F.; WENZEL, A.; GOTFREDSEN, E. Diagnostic accuracy of cone beam computed tomography scans compared with intraoral image modalities for detection of caries lesions. *Dentomaxillofac. Radiol.*, Houndsmills, v. 37, n. 1, p. 18-22, Jan. 2008.
- HARRIS, R. et al. Risk factors for dental caries in young children: a systematic review of the literature. *Community Dent. Health*, Lowestoft, v. 21, supl. 1, p. 71-85, Mar. 2004.
- HICKS, J.; GARCIA-GODOY, F.; FLAITZ, C. Biological factors in dental caries enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 2). *J. Clin. Pediatr. Dent.*, Birmingham, v. 28, n. 2, p. 119-124, June. 2004.
- HIETALA-LENKKERI, A. M. et al. The additional information of bitewing radiographs in the detection of established or severe dentinal decay in 14-year olds: a cross-sectional study in low-caries population. *ScientificWorldJournal*, Boynton Beach, Jan. 2014.
- HINTZE, H.; WENZEL, A.; DANIELSEN, B. Behaviour of approximal carious lesions assessed by clinical examination after tooth separation and radiography: a 2.5 year longitudinal study in young adults. *Caries Res.*, Basel, v. 33, n. 6, p. 415-422, Nov./Dec. 1999.
- HOLTZMAN, J. S. et al. Ability of optical coherence tomography to detect caries beneath commonly used dental sealants. *Lasers Surg. Med.*, Malden, v. 42, n. 8, p. 752-759, Oct. 2010.
- HSIEH, Y-S. et al. Dental optical coherence tomography. *Sensors (Basel)*, Basel, v. 13, n. 7, p. 8928-8949, July. 2013.
- ISMAIL, A. I. et al. The International Caries Detection and Assessment System (ICDAS): an integrated system for measuring dental caries. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, Malden, v. 35, n. 3, p. 170-178, June. 2007.
- KAMBUROGLU, K. et al. A comparison of the diagnostic accuracy of in vivo and in vitro photostimulable phosphor digital images in the detection of occlusal caries lesions. *Dentomaxillofac. Radiol.*, Houndsmills, v. 39, n. 1, p. 17-22, Jan. 2010a.
- KAMBUROGLU, K. et al. Occlusal caries detection by using a cone-beam CT with different voxel resolutions and a digital intraoral sensor. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Oral Endod.*, St. Louis, v. 109, n. 5, p. e63-e69, May. 2010b.
- KAMBUROGLU, K. et al. Proximal caries detection accuracy using intraoral bitewing radiography, extraoral bitewing radiography and panoramic radiography. *Dentomaxillofac. Radiol.*, Houndsmills, v. 41, n. 6, p. 450-459, Sept. 2012.

- KANAGARATNAM, S. et al. Enamel defects and dental caries in 9-year-old children living in fluoridated and nonfluoridated areas of Auckland, New Zealand. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, Malden, v. 37, n. 3, p. 250-259, June 2009.
- KATCHBURIAN, E.; ARANA, V. *Histologia e embriologia oral*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 381p.
- KAYIPMAZ, S. et al. An in vitro comparison of diagnostic abilities of conventional radiography, storage phosphor, and cone beam computed tomography to determine occlusal and approximal caries. *Eur. J. Radiol.*, Stuttgart, v. 80, n. 2, p. 478-482, Nov. 2011.
- KEYES, P. H. The infectious and transmissible nature of experimental dental caries. Findings and implications. *Arch. Oral Biol.*, Oxford, v. 1, n. 4, p. 304-320, Mar. 1960.
- KIDD, E. Implications of the new paradigm of dental caries. *J. Dent.*, Nova York, v. 39, supl. 2, p. s3-8, Dec. 2011.
- KISHI, M. et al. Relationship of quantitative salivary levels of *Streptococcus mutans* and *S. Sobrinus* in mothers to caries status and colonization of mutans streptococci in plaque in their 2.5-year-old children, *Community Dent. Oral Epidemiol.*, Malden, v. 37, n. 3, p. 241-249, June 2009.
- KÖRBER, F. P. M.; CORNEJO, L. S.; GIMÉNEZ, M. G. Early acquisition of *Streptococcus mutans* for children. *Acta Odontol. Latinoam.*, Buenos Aires, v. 18, n. 2, p. 69-74, Dec. 2005.
- KÜHNISCH, J. et al. Development, methodology and potential of the New Universal Visual Scoring System (UniViSS) for caries detection and diagnosis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, Basel, v. 6, n. 9, p. 2500-2509, Sept. 2009.
- KULKARNI, G. V. et al. Association of GLUT2 and TAS1R2 genotypes with risk for dental caries. *Caries Res.*, Basel, v. 47, n. 3, p. 219-225, Apr. 2013.
- KUTSCH, V. K.; YOUNG, D. A. New directions in the etiology of dental caries disease. *J. Calif. Dent. Assoc.*, Sacramento, v. 39, n. 19, p. 716-721, Oct. 2011.
- LANGLAND, O. E.; LANGLAIS, R. P. Early pioneers of oral and maxillofacial radiology. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, St. Louis, v. 80, n. 5, p. 496-511, Nov. 1995.
- LAW, V.; SEOW, W. K.; TOWNSEND, G. Factors influencing oral colonization of mutans streptococci in young children. *Aust. Dent. J.*, St. Leonards, v. 52, n. 2, p. 93-100, June 2007.
- LONGBOTTOM, C.; HUYSMANS, M. C. Electrical measurements for use in caries clinical trials. *J. Dent. Res.*, Alexandria, v. 83, supl. 1, p. C76-79, 2004.
- MAIA, A. M. A. et al. Characterization of enamel in primary teeth by optical coherence tomography for assessment of dental caries. *Int. J. Paediatr. Dent.*, Malden, v. 20, n. 2, p. 158-164, Mar. 2010.
- MAIA, A. M. A. et al. Evaluation of two imaging techniques: a near-infrared transillumination and dental radiographs for the detection of early approximal enamel caries. *Dentomaxillofac. Radiol.*, Houndsmills, v. 40, n. 7, p. 429-433, Oct. 2011.
- MARSH, P. D. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv. Den. Res.*, Alexandria, v. 8, n. 2, p. 263-271, July 1994.
- MARSH, P. D. Dental plaque as a biofilm and a microbial community: implications for health and disease. *BMC Oral Health*, Londres, v. 6, supl. 1, p. S14, June 2006.
- MELLER, C. et al. Predicting caries by measuring its activity using quantitative light-induced fluorescence in vivo: a 2-year caries increment analysis. *Caries Res.*, Basel, v. 46, n. 4, p. 361-367, July 2012.
- MESTRINER, S. F.; PARDINI, L. C.; MESTRINER, W. J. Impact of the bitewing radiography exam inclusion on the prevalence of dental caries in 12-year-old students in the city of Franca, São Paulo, Brasil. *J. Appl. Oral Sci.*, Bauru, v. 14, n. 3, p. 167-171, June 2006.
- MITROPOULOS, P. et al. Diagnostic performance of the visual caries classification system ICDAS II versus radiography and micro-computed tomography for proximal caries detection: an in vitro study. *J. Dent.*, Philadelphia, v. 38, n. 11, p. 859-867, Nov. 2010.
- MOUNT, G. J. Defining, classifying, and placing incipient caries lesions in perspective. *Dent. Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 49, n. 4, p. 701-723, Oct. 2005.
- NAKAJIMA, Y. et al. Detection of occlusal caries in primary teeth using swept source optical coherence tomography. *J. Biomed. Opt.*, Bellingham, v. 19, n. 1, p. 16020, Jan. 2014.
- NASPITZ, G. M. C. C. et al. Anti-*Streptococcus mutans* antibodies in saliva of children with different degrees of dental caries. *Pediatr. Allergy Immunol.*, Malden, v. 10, n. 2, p. 143-149, May. 1999.

- NEWMAN, B. et al. Clinical detection of caries in the primary dentition with and without bitewing radiography. *Aust. Dent. J.*, St. Leonards, v. 54, n. 1, p. 23-30, Mar. 2009.
- PAL, S. et al. Correlation of total salivary secretory immunoglobulin A (SIgA) and mutans specific SIgA in children having different caries status. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.*, Mumbai, v. 31, n. 4, p. 270-274, Oct./Dec. 2013.
- PARISOTTO, T. M. et al. Immunological and microbiologic changes during caries development in young children. *Caries Res.*, Basel, v. 45, n. 4, p. 377-385, Sept. 2011.
- PAUWELS, R. et al. Effective dose range for dental cone beam computed tomography scanners. *Eur. J. Radiol.*, Stuttgart, v. 81, n. 2, p. 267-271, Feb. 2012.
- PEDRAZZI, V. et al. Métodos mecânicos para controle do biofilme dentário supragengival. *R. Periodontia*, São Paulo, v. 19, n. 3, p. 26-33, set. 2009.
- PETERSON, S. N. et al. Dental caries pathogenicity: a genomic and metagenomic perspective. *Int. Dent. J.*, Malden, v. 61, supl. 1, p. 11-22, Aug. 2011.
- PONTUAL, A. A. et al. Comparison of digital systems and conventional dental film for the detection of approximal enamel caries. *Dentomaxillofac. Radiol.*, Houndsmills, v. 39, n. 7, p. 431-436, Oct. 2010.
- PRETTY, I. A.; ELLWOOD, R. P. The caries continuum: opportunities to detect, treat and monitor the re-mineralization of early caries lesions. *J. Dent.*, Philadelphia, v. 41, supl. 2, p. S12-21, Aug. 2013.
- QU, X. et al. Detection accuracy of in vitro approximal caries by cone beam computed tomography images. *Eur. J. Radiol.*, Stuttgart, v. 79, n. 2, p. e24-27, Aug. 2011.
- RATHORE, S. et al. *Ex vivo* comparison of Galileos cone beam CT and intraoral radiographs in detecting occlusal caries. *Dentomaxillofac. Radiol.*, Houndsmills, v. 41, n. 6, p. 489-493, Sept. 2012.
- RUSSELL, M. W. et al. Secretory Immunity in Defense against Cariogenic Mutans Streptococci. *Caries Res.*, Basel, v. 33, n. 1, p. 4-15, Jan./Feb. 1999.
- RUSSELL, M. W. et al. A caries vaccine? *Caries Res.*, Basel, v. 38, n. 3, p. 230-235, May/June. 2004.
- SANSARE, K. et al. Should cavitation in proximal surfaces be reported in cone beam computed tomography examination? *Caries Res.*, Basel, v. 48, n. 3, p. 208-213, Apr. 2014.
- SCARFE, W. C.; FARMAN, A. G. What is Cone-Beam CT and how does it work? *Dent. Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 52, n. 4, p. 707-730, Oct. 2008.
- SELWITZ, R. H.; ISMAIL, A. I.; PITTS, N. B. Dental caries. *Lancet*, London, v. 369, n. 6, p. 51-59, Jan. 2007.
- SENEL, B. et al. Diagnostic accuracy of different imaging modalities in detection of proximal caries. *Dentomaxillofac. Radiol.*, Houndsmills, v. 39, n. 8, p. 501-511, Dec. 2010.
- SHELLIS, R. P. Relationship between human enamel structure and the formation of caries-like lesions in vitro. *Arch. Oral Biol.*, Manchester, v. 29, n. 12, p. 975-981, Dec. 1984.
- SLADE, G. D. et al. Effects of fluoridated drinking water on dental caries in Australian adults. *J. Dent. Res.*, Alexandria, v. 92, n. 4, p. 376-382, Apr. 2013.
- TAKAHASHI, N.; NYVAD, B. Caries ecology revisited: microbial dynamics and the caries process. *Caries Res.*, Basel, v. 42, n. 6, p. 409-418, Nov. 2008.
- TAKAHASHI, N.; NYVAD, B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *J. Dent. Res.*, Alexandria, v. 90, n. 3, p. 294-303, Mar. 2011.
- TANNURE, P. N. et al. MMP13 polymorphism decreases risk for dental caries. *Caries Res.*, Basel, v. 46, n. 4, p. 401-407, July. 2012.
- TENOVOUO, J. Salivary parameters of relevance for assessing caries activity in individuals and populations. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, Malden, v. 25, n. 1, p. 82-86, Feb. 1997.
- TRANAEUS, S. et al. Potential applications and limitations of quantitative light-induced fluorescence in dentistry. *Med. Laser Appl.*, Jena, v. 16, n. 3, p. 195-204, 2001.
- TRANAEUS, S.; SHI, X.-Q.; ANGMAR-MANSSON, B. Caries risk assessment: methods available to clinicians for caries detection. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, Malden, v. 33, n. 4, p. 265-273, Aug. 2005.

- TSUCHIDA, R.; ARAKI, K.; OKANO, T. Evaluation of a limited cone-beam volumetric imaging system: comparison with film radiography in detecting incipient proximal caries. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Oral Endod.*, St. Louis, v. 104, n. 3, p. 412-416, Sept. 2007.
- ULUSU, T., BODUR, H., ODABAŞ, M. E. In vitro comparison of digital and conventional bitewing radiographs for the detection of approximal caries in primary teeth exposed and viewed by a new wireless handheld unit. *Dentomaxillofac. Radiol.*, Houndsmills, v. 39, n. 2, p. 91-94, Feb. 2010.
- VALIZADEH, S. et al. Evaluation of cone beam computed tomography (CBCT) system: comparison with intraoral periapical radiography in proximal caries detection. *J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospects.*, Tabriz, v. 6, n. 1, p. 1-5, 2012.
- VAN DER STELT, P. F. Better imaging: the advantages of digital radiography. *J. Am. Dent. Assoc.*, Chicago, v. 139, n. 6, p. 7S-13S, June. 2008.
- WANG, J. et al. Relationship between electrical resistance measurements and microradiographic variables during remineralization of softened enamel lesions. *Caries Res.*, Basel, v. 39, n. 1, p. 60-64, Jan./Feb. 2005.
- WENDELL, S. et al. Taste genes associated with dental caries. *J. Dent. Res.*, Alexandria, v. 89, n. 11, p. 1198-1202, Nov. 2010.
- WENZEL, A. Bitewing and digital bitewing radiography for detection of caries lesions. *J. Dent. Res.*, Alexandria, v. 83, supl. 1, p. C72-C75, July 2004.
- WENZEL, A. et al. Detection of cavitated approximal surfaces using cone beam CT and intraoral receptors. *Dentomaxillofac. Radiol.*, Houndsmills, v. 42, n. 1, p. 39458105, Jan. 2013.
- WHITE, S. C.; PHAROAH, M. J. *Radiologia oral: fundamentos e interpretação*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 724 p.
- WONG, F. S. L.; WILLMOTT, N. S.; DAVIS, G. R. Dentinal carious lesion in three dimensions. *Int. J. Paediatric. Dent.*, Malden, v. 16, n. 6, p. 419-423, Nov. 2006.
- WRIGHT, J. T. Defining the contribution of genetics in the etiology of dental caries. *J. Dent. Res.*, Alexandria, v. 89, n. 11, p. 1173-1174, Nov. 2010.
- YANAGISAWA, T.; MIAKE, Y. High-resolution electron microscopy of enamel-crystal demineralization and remineralization in carious lesions. *J. Electron Microsc.*, Tokyo, v. 52, n. 6, p. 605-613, Dec. 2003.
- YANG, J.; DUTRA, V. Utility of radiology, laser fluorescence, and transillumination. *Dent. Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 49, n. 4, p. 739-752, Oct. 2005.
- YOUNG, D. A.; FEATHERSTONE, J. D. B. Digital Imaging Fiber-Optic Trans-Illumination, F-speed radiographic film and depth of approximal lesions. *J. Am. Dent. Assoc.*, Chicago, v. 136, n. 12, p. 1682-1687, Dec. 2005.
- YOUNG, S. M. et al. A comparative study of high-resolution cone beam computed tomography and charge-coupled device sensors for detecting caries. *Dentomaxillofac. Radiol.*, Houndsmills, v. 38, n. 7, p. 445-451, Oct. 2009.
- ZAVGORODNIY, A. V. et al. Ultrastructural observations and growth of occluding crystals in carious dentine. *Acta Biomater.*, Oxford, v. 4, n. 5, p. 1427-1439, Sept. 2008.
- ZAVGORODNIY, A. V.; ROHANIZADEH, R.; SWAIN, M. V. Ultrastructure of dentine carious lesions. *Arch. Oral Biol.*, Oxford, v. 53, n. 2, p. 124-132, Feb. 2008.
- ZHANG, Z. L. et al. The detection accuracies for proximal caries by cone-beam computerized tomography, film and phosphor plates. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, St. Louis, v. 111, n. 1, p. 103-108, Jan. 2011.
- ZIMMER, S.; JAHN, K-R.; BARTHEL, C. R. Recommendations for the use of fluoride in caries prevention. *Oral Health Prev. Dent.*, Londres, v. 1, n. 1, p. 45-51, Mar. 2003.
- ZUKANOVIC, A. Caries risk assessment models in caries prediction. *Acta Med. Acad.*, Sarajevo, v. 42, n. 2, p. 198-208, Nov. 2013.

AZULEJOS DA REITORIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



Um casal, diversamente vestido, executa passos de dança ao som do instrumento de sopro de um músico chinês, sentado sobre um grande pedestal.

HEPATITE B – CURSO DA INFECÇÃO E TRATAMENTO ANTIVIRAL

Mauricio de Souza Campos

Maria Isabel Schinoni

Songeli Menezes Freire

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) compreende um amplo espectro de quadros clínicos que vai desde a infecção aguda e autolimitada até a forma crônica, com possibilidade de desenvolvimento de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) ou, ainda, de manifestar-se na forma fulminante da doença, com lesão irreversível do parênquima hepático, seguida de óbito (PUNGPAPONG; KIM; POTERUXA, 2007). Diferenças na montagem da resposta imune anti-HBV estão associadas ao prognóstico da infecção por HBV (REHERMANN; NASCIMBENI, 2005). Durante o processo de lesão hepática crônica, os componentes do sistema imune adaptativo exercem papel fundamental na patogênese da inflamação, com destaque especial para as células T e as células resultantes de sua ativação e diferenciação. Pela liberação de citocinas (mediadores moleculares da resposta imune), células T *naive* podem diferenciar-se em subpopulações distintas de células efectoras: Th1, Th2, Th3, ou, ainda, Th17 e Th23, que vão determinar o perfil de citocinas produzidas, secretadas e presentes na corrente sanguínea. Quimiocinas, também liberadas durante o processo inflamatório, podem recrutar monócitos, neutrófilos e outras células efectoras do sistema imune, a partir do sangue, para os locais de infecção ou dano tecidual. Certas quimiocinas ativam as células do sistema imunológico para iniciar uma resposta imune ou para promover cicatrização de lesões (VINADER-CAEROLS; PARRA; MONLEÓN, 2012). As interações citocinas/quimiocinas e diferentes tipos celulares fluem num processo dinâmico, apesar de serem sempre descritas como separadas ou com focos separados, por motivos didáticos.

No contexto da infecção pelo HBV, o fator de necrose tumoral (TNF), o interferon-gama (INF- γ), o fator de crescimento tumoral-beta 1 (TGF- β 1) e a interleucina-10 (IL-10) são descritos na literatura como citocinas fundamentais na evolução da patologia. Entre suas funções, destacam-se o estímulo para a diferenciação e o crescimento de linfócitos, a ativação de diferentes células efectoras para eliminação de antígenos, e a estimulação do crescimento das células hematopoiéticas (THIMME et al., 2002). Estudando os níveis séricos do TNF e sua relação com o grau de fibrose hepática, Kiki et al. (2006) encontraram uma

associação positiva dessa citocina com o índice de atividade histológica nos pacientes com hepatite B crônica que ativassem cirrose.

As quimiocinas, uma família de pequenas citocinas quimiotáticas que contém entre dois e quatro resíduos NH₂-terminais altamente conservados de aminoácidos cisteína, também são elementos essenciais na montagem da resposta imune contra um patógeno. Elas funcionam de modo a recrutar e ativar células do sistema imune para locais de inflamação através da ligação a um subconjunto de receptores acoplados à proteína G (ROSSI, 2000).

A proteína 10 induzida por INF- γ (IP-10) é uma quimiocina CXC que pode ser secretada pelos hepatócitos e endotélio sinusoidal no fígado de pacientes com hepatite viral (NISHIOJI, 2001). Por ligação ao receptor CXCR3, IP-10 exerce o efeito quimiotático em células NK, células T ativadas e células dendríticas (NEVILLE; MATHIAK; BAGASRA, 1997).

A infecção dos hepatócitos pelo HBV estimula uma resposta efetivamente de perfil Th1, com atividade das células NK e LT. Nesse sentido, o IFN- γ é um dos mediadores mais importantes da resposta imune ao HBV, assim como ocorre com outros agentes infecciosos intracelulares, e, juntamente com outras citocinas – IL-12, IL-2, IL-10, IL-8, IL-6, IL-4, IL-5, IL-1 β , e TNF, atuam no controle da replicação viral. Embora o IFN- γ estimule a secreção de IP-10 por células infectadas por diversos patógenos, a exemplo: vírus Sendai (LE GOFFIC et al., 2002), o vírus do sarampo (NAZAR et al., 1997), o vírus da raiva (NAKAMICHI et al., 2005), coronavírus (LAW et al., 2007) e HIV (ASENSIO et al., 2001), no contexto da infecção pelo HBV, essa relação ainda é pouco conhecida.

Os tratamentos da hepatite B crônica, disponíveis e liberados para uso no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do Ministério da Saúde (MS), objetivam a supressão viral, a normalização dos níveis de alanina aminotransferases (ALT), com diminuição do dano hepático, a soroconversão para anti-HBs (SHIM et al., 2009), a prevenção ou redução do desenvolvimento de cirrose hepática e do carcinoma hepatocelular. Alguns *guidelines* atuais valorizam a diminuição dos níveis de ALT, da carga viral representada pelo HBV-DNA e negatificação do HBeAg com soroconversão para anti-HBe como marcadores de acompanhamento da evolução clínica dos pacientes (BHATTACHARYA; THIO, 2010).

Estudos têm demonstrado o papel das citocinas séricas no clareamento da infecção (CHANG, 2010), mas as pesquisas acerca do tema ainda são incipientes e pouco se sabe acerca das possíveis alterações sobre componentes do sistema imune, como leucócitos e citocinas em pacientes tratados com a terapia antiviral disponível.

O presente trabalho teve como objetivo principal descrever os níveis das citocinas e quimiocinas plasmáticas, especialmente a IP-10, em pacientes com hepatite B crônica *naïve* e sob tratamento antiviral.

Os dados analisados nesta pesquisa podem contribuir como importante instrumento para avaliação do prognóstico e do efeito das drogas sobre o sistema imune dos pacientes submetidos ao tratamento com antivirais.

EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO VIRAL E DA HEPATITE B NO MUNDO E NO BRASIL

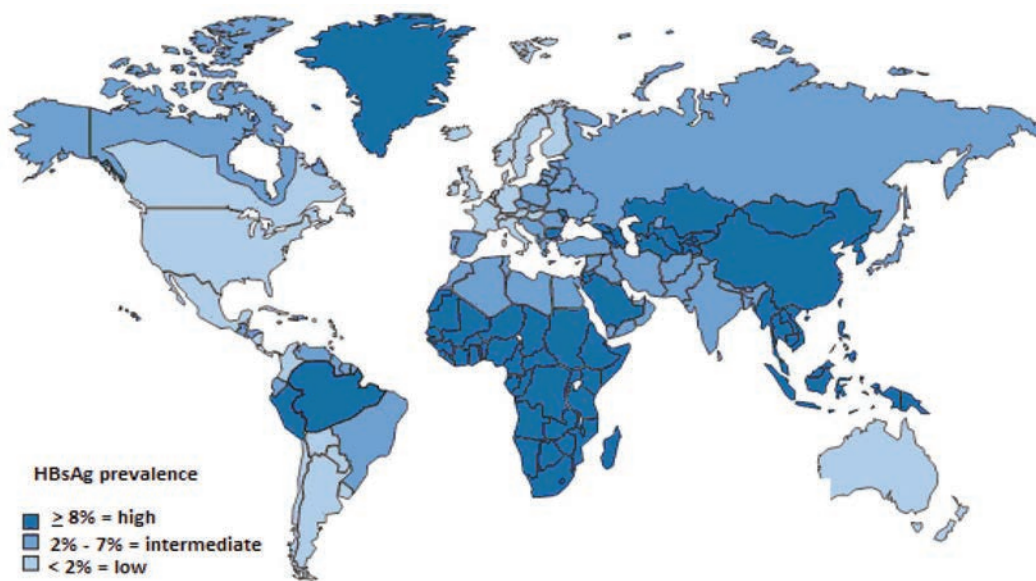
A hepatite B continua sendo um grande problema de saúde pública visto a existência de evidência sorológica de a infecção passar de dois bilhões de indivíduos no mundo, sendo que, desses, 350 milhões permanecem cronicamente infectados (WHO, 2012).

A descoberta do vírus da hepatite B (HBV), na década de 1940, baseou-se nas diferenças epidemiológicas observadas nos casos de hepatite infecciosa. MacCallum (1947) introduziu os termos hepatite A, para os casos de infecção com repercussão epidêmica, e hepatite B, para os casos de transmissão pelo soro, termos esses adotados então pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

No mundo, a hepatite B é responsável por 30% dos casos de cirrose e 57% dos casos de carcinoma hepatocelular (CHC) (PERZ; ALTER, 2006). A incidência do CHC é maior nos países asiáticos e na maior parte da África, ultrapassando 80% de casos na China, em Singapura, na Coreia, na Índia e no Vietnã. Nos EUA, em 15 anos, os casos de CHC dobraram e houve aumento de 41% da mortalidade por esta doença (LEVANCHY, 2004).

Em todo o mundo, o vírus da hepatite B (HBV) se configura como a principal causa de infecção crônica e pode levar à cirrose hepática e ao carcinoma hepatocelular (HADZIYANNIS; PAPTAEODORIDIS, 2006). Estudos têm demonstrado que a prevalência da infecção varia com a região geográfica, com áreas de alta (mais de 8%), média (entre 8% e 2%) e baixa endemicidade (menos de 2%) (CDC, 2008) (Figura 1).

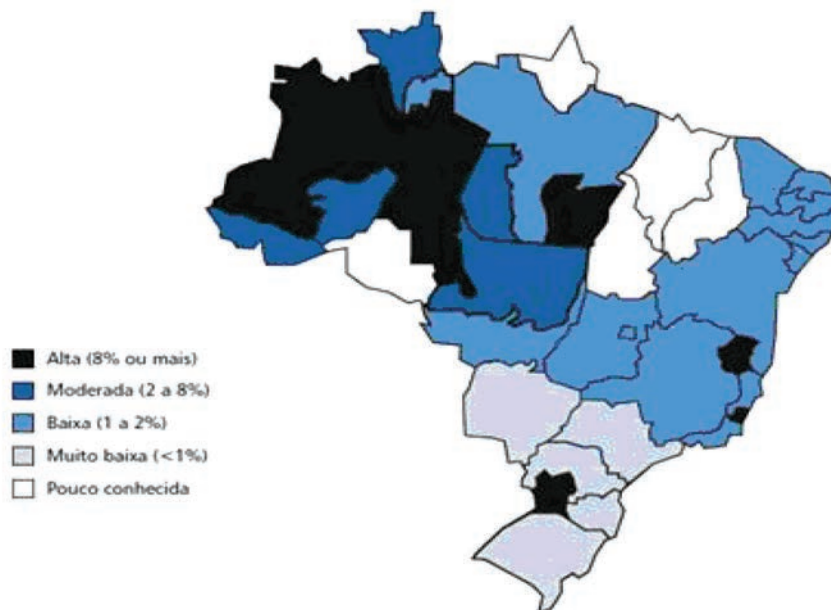
Figura 1 - Distribuição geográfica da infecção crônica pelo VHB e prevalência de HBsAg no mundo



Fonte: CDC (2008).

No Brasil, as taxas de prevalência apresentam um padrão heterogêneo. A região da Amazônia e parte de alguns estados do Sul e Sudeste são consideradas áreas de alta e média endemicidade, respectivamente (PARANÁ; ALMEIDA, 2005). Há uma estimativa do Ministério da Saúde de que 15% da população brasileira já foi exposta ao HBV e que a taxa média de portadores crônicos nas capitais do Nordeste do país é de aproximadamente 0,5% (PEREIRA et al., 2009). Embora a infecção crônica pelo HBV seja definida pela presença de antígeno de superfície do vírus (HBsAg) por mais de seis meses no soro do paciente, recentemente, uma forma de infecção crônica tem sido descrita, na qual o HBV-DNA é detectado no soro ou no tecido do fígado de pacientes com HBsAg soronegativo, o que é conhecido como hepatite B oculta (SAID, 2011). Populações de regiões de alta endemicidade parecem ter maior prevalência de infecção oculta pelo HBV; no entanto, ela também tem sido detectada em populações específicas do Brasil (ALMEIDA et al., 2009). A Figura 2 mostra a prevalência da hepatite B no Brasil, distribuída por região geográfica.

Figura 2 - Prevalência de hepatite B no Brasil, por unidade federada



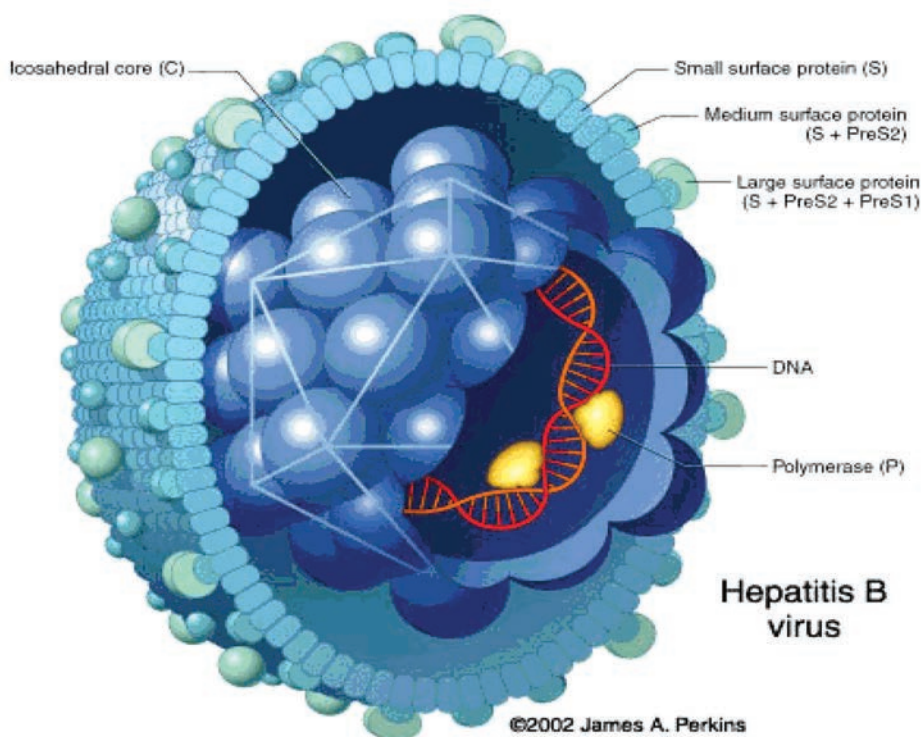
Fonte: RIO DE JANEIRO (2007).

ASPECTOS GERAIS DO VÍRUS DA HEPATITE B (HBV)

O vírus da hepatite B foi identificado por Baruch Blumberg ao isolar um antígeno no soro de um aborígene australiano, que reagia com soro de hemofílicos politransfundidos, e o denominou Antígeno Austrália (BLUMBERG; ALTER; VISNICH, 1965). A relação do antígeno descoberto por Blumberg com a hepatite B só foi estabelecida posteriormente por Alfred Prince, que passou a denominá-lo antígeno SH (de hepatite sérica) (PRINCE, 1968).

O HBV pertence à família *Hepadnaviridae*, gênero *Orthohepadnavirus* (ICTV, 2012). O vírion é formado externamente por um envelope composto por uma mistura de três glicoproteínas, denominadas HBsAg (antígeno de superfície do HBV), e, internamente, por um núcleo capsídeo icosaédrico, composto pela proteína do *core*, que contém o genoma viral (BOWDEN, 2006; BRUSS, 2007; KAO et al., 2000; LIANG, 2009). As estruturas virais encontram-se demonstradas na Figura 3.

Figura 3 - Representação esquemática do vírus da hepatite B



Fonte: Perkins [2002].

Existem oito genótipos do HBV que recebem denominação de A a H, distintos entre si pela sequência de nucleotídeos no genoma, variando quanto à distribuição geográfica (FONSECA, 2007). Pequenas variações nos genótipos do antígeno de superfície do vírus B (HBsAg) permitem estabelecer quatro subtipos: adw, ayw, adr e ayr.

Estudos sugerem que a resposta ao tratamento e que a evolução clínica para hepatite crônica variam em função desses genótipos, uma vez que alguns deles apresentam melhor resposta ao interferon, como o A e o B. Por outro lado, os genótipos C e F estão relacionados a maiores riscos de carcinogênese. Todavia, no momento, a identificação dos genótipos do HBV não é utilizada na rotina clínica para tomada de decisão terapêutica no Brasil, pois é necessária a implantação de uma rede de biologia molecular que ofereça suporte logístico para isso.

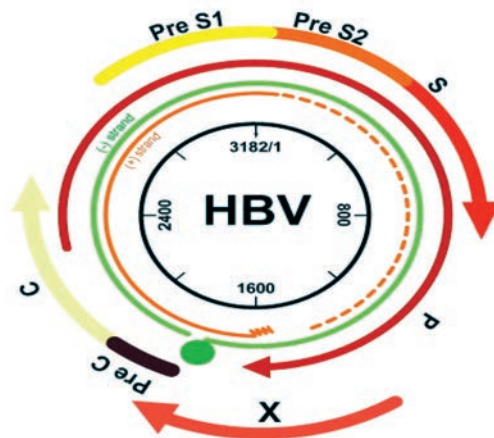
No Brasil, os genótipos A e F são prevalentes em algumas áreas da região Norte, sendo o genótipo F predominante em populações isoladas. Nos grandes centros urbanos da região Sudeste, há um predomínio dos genótipos A e D. Esse mesmo padrão de prevalência é encontrado no sudoeste do estado do Paraná. Ao redor do mundo, a distribuição geográfica dos subtipos virais também se mostra bastante heterogênea. Na China, os genótipos mais comuns são o B e o C; na Europa central, o A; nos países mediterrâneos e na Índia, o D; na África, o E; e nos Estados Unidos, o A e o C (PALUMBO, 2008).

O genoma do HBV é formado por uma fita de DNA circular, parcialmente dupla, com aproximadamente 3,2 Kilobases (Kb). A fita de polaridade negativa está ligada covalentemente em sua extremidade 5' à proteína terminal. Já a fita de polaridade positiva é incompleta e seu tamanho varia de 50 a 100% em relação ao tamanho da fita negativa (LIANG, 2009; PATIENT; HOURIOUX; ROINGEARD, 2009).

O DNA do HBV apresenta quatro regiões de leitura aberta (*Open Reading Frame* - ORFs) denominadas Pré-S/S, Pré-Core/Core, Pol e X que codificam as proteínas virais estruturais e não estruturais (Figura 4). Essas regiões se sobrepõem, aumentando, assim, a capacidade de síntese protéica do vírion (BRUSS, 2007; DANDRI; LOCARNINI, 2012; LAPINSKI; POGORZELSKA; FLISIAK, 2012; LIANG, 2009; LOCARNINI, c2015).

A Figura 4 mostra a representação esquemática da cadeia dupla circular parcial do DNA HBV¹.

Figura 4 - Representação esquemática da cadeia dupla circular parcial do DNA HBV



Fonte: Lee (1997).

1 Ambas as cadeias de DNA da dupla fita são mantidas em conjunto por emparelhamento de bases ao longo de 250-300 nucleotídeos nas suas extremidades 5'. A unidade de comprimento de cadeia (cadeia negativa) é ligada covalentemente à polimerase viral e tem uma sequência redundante de 9 nucleotídeos nas suas extremidades. A cadeia complementar (cadeia positiva) está ligada a um oligorribonucleotídeos limitado a sua extremidade 5'. A cadeia positiva é menor do que o comprimento da unidade e termina em diferentes posições, resultando na presença de uma região de cadeia simples de comprimento variável. Duas repetições de 11 pb, DR1 e DR2, localizadas nos terminais 5' das cadeias mais e menos, desempenham um papel crucial na replicação do ADN viral. Quatro grelhas de leitura aberta efetuada pela cadeia negativa são representadas por setas grandes.

A Região Pré-S/S é dividida estrutural e funcionalmente em Pré-S1, Pré-S2 e S, e codifica as proteínas do envelope: L (*large*), M (*middle*) e S (*small*), respectivamente, pelo uso alternativo de três códons de iniciação (GLEBE; URBANS, 2007; LIANG, 2009). A proteína L, com cerca de 400 aminoácidos (aa), é codificada pelas sequências Pré-S1, Pré-S2 e S, e exerce um papel importante na ligação do HBV a receptores específicos no hepatócito, bem como na montagem e na liberação do vírion da célula hospedeira (BRUSS, 2007; GLEBE; URBANS, 2007; LOCARNINI, 2004). A proteína M, com 281 aminoácidos, é codificada pelas regiões Pré-S2 e S. Embora sua função ainda não tenha sido esclarecida, sabe-se que sua ausência não interfere na formação do vírus, nem impede a infectividade viral (GLEBE, 2007; GLEBE; URBANS, 2007). A proteína S ou HBsAg, codificada pela região S, possui 266 aminoácidos. Nela, encontram-se os epítomos específicos, alvos primários da neutralização viral conferida pela resposta imune do hospedeiro (BRUSS, 2007; MICHEL; TIOLLAIS, 2010). Esta proteína é a utilizada com grande sucesso e eficácia na vacina atual contra hepatite B, disponível em quase todo o mundo (WHO, 2007).

A Região Pré-Core/Core codifica as proteínas (HBeAg) e core (HBcAg). A primeira é um antígeno solúvel e sua presença no soro de indivíduos infectados indica replicação viral elevada (LIANG, 2009). Esse antígeno tem sido relacionado à tolerância imune e persistência da infecção (DANDRI; LOCARNINI, 2012; LIANG, 2009). Já o HBcAg é encontrado no citoplasma e no núcleo dos hepatócitos infectados. Essa proteína forma o capsídeo viral e tem um agrupamento altamente básico de aminoácidos em sua porção C-terminal, com atividade de ligação ao RNA pré-genômico. Além disso, desempenha importante função na replicação do HBV e na indução de formação de anticorpos anti-HBc, independente de células T (LIANG, 2009). A região Pol corresponde aproximadamente 3/4 do genoma do HBV e codifica uma enzima viral multifuncional, com aproximadamente 800 aminoácidos, dividida em quatro domínios (LIANG, 2009): (I) proteína terminal ou primase, que atua na encapsidação e início da síntese da fita menor do DNA; (II) transcriptase reversa, que atua na síntese do genoma; (III) ribonuclease H (RNase H), que degrada o RNA pré-genômico e facilita a replicação viral (LAPINSKI; POGORZELSKA; FLISIAK, 2012; LIANG, 2009); (IV) região espaçadora, localizada entre os domínios da proteína terminal e da transcriptase reversa (NGUYEN; LUDGATE; HU, 2008). Finalmente, o gene X codifica um polipeptídeo, com aproximadamente 154 aminoácidos, detectado apenas nos hepatócitos infectados (HBxAg) (LIANG, 2009; ZHANG; WHANG; YE, 2006). O antígeno X é uma proteína multifuncional, com atividade transativadora transcripcional em vários promotores virais e celulares (BARBINI et al., 2012; KEW, 2011; MICHELSSEN; FRANQUE; VAN DONGEN, 2005). Estudos em células primárias de hepatócitos humanos têm mostrado que a proteína X é essencial para o início e manutenção da replicação viral e importante regulador do desenvolvimento da infecção natural da hepatite B (GEARHART; BOUCHARD, 2011; LUCIFORA et al., 2011). Essa proteína tem sido associada ao desenvolvimento de carcinoma hepático em

portadores crônicos do HBV (BARBINI et al., 2012; MARTIN-VILCHEZ et al., 2011; XU et al., 2014; ZHANG; ZHANG; YE, 2006; ZHU et al., 2007).

REPLICAÇÃO VIRAL

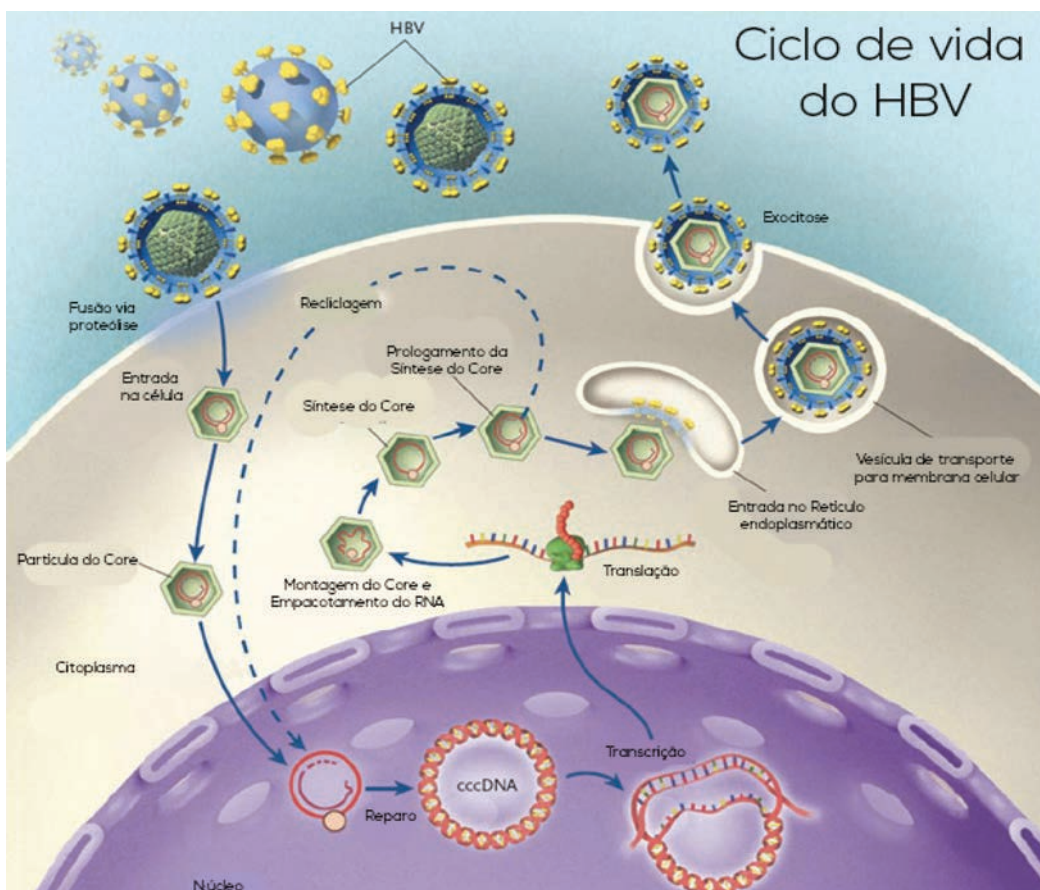
A capacidade de invasão celular pelo HBV está diretamente ligada a receptores específicos do vírus (o receptor da região pré-S1, aminoácidos 21-47) e da célula hospedeira, mas o receptor celular no hepatócito ainda não é conhecido. Dentro do hepatócito, o genoma do HBV encontra-se na forma relaxada ou RC-DNA (Figura 5). Esse DNA é circular, não covalentemente fechado, e tem cerca de 3,2 Kb de comprimento. Imediatamente após a introdução do material genético viral na célula, ele é enviado para dentro do núcleo, onde passa por reparado e ocorre a complementação da síntese da cadeia positiva (incompleta) do DNA. O genoma viral é, assim, convertido numa cadeia circular fechada de DNA, com ligações covalentes (cccDNA) pelo DNA polimerase viral (BECK; NASSAL, 2007).

A partir da cadeia de cccDNA, são transcritos (pela RNA polimerase) vários genomas e sub-genomas de RNA. Esses RNA pré-genômicos (pgRNA) são seletivamente encapsulados, enviados para o citoplasma e, em seguida, convertidos na cadeia negativa do DNA pela transcriptase reversa. Durante esse processo, forma-se primeiramente um intermediário de RNA, com cerca de 3,4 Kb, ficando no interior do chamado vírus imaturo. Esse RNA constitui o molde para a síntese da cadeia negativa (-) do DNA.

À medida que essa cadeia transforma RNA em DNA, vai também degradando o RNA por meio da atividade da RNase H que também possui. Mas a degradação do RNA não é completa e o oligorribonucleótido terminal (que inclui a sequência repetida DR1) é emparelhado com a região DR2, perto do terminal 5' da mesma cadeia menos (-), onde atua como iniciador da síntese da cadeia mais (+). A síntese da cadeia positiva é então iniciada e as partículas do core, contendo DNA viral, são então envolvidas por AgHBs e secretadas para fora do hepatócito ou transportadas para o núcleo, onde se completa a síntese da cadeia positiva e se forma novamente o cccDNA.

Desse modo, existem duas fontes de cccDNA: as novas partículas virais que entram no hepatócito e a realocização para o núcleo do DNA do HBV, sintetizado de novo no citoplasma do hepatócito (Figura 5).

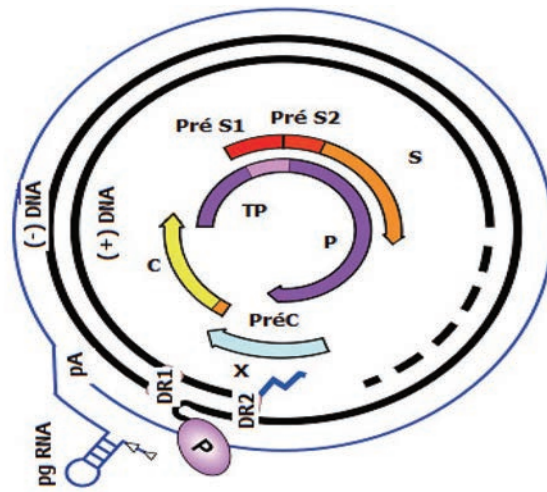
Figura 5 - Representação esquemática do ciclo de vida do HBV²



Fonte: Adaptado de Raney e McLachlan (1991).

- 2 O HBV infecta hepatócitos através de um receptor da superfície celular ainda desconhecido. Após a entrada do vírião, ocorre o desencapsulamento e os nucleocapsídeos são transportados para o núcleo da célula onde RC-DNA é convertido em cccDNA, que é usado como molde para a transcrição de RNA pregenômico (pgRNA). No citoplasma, pgRNA é ligado pela polimerase viral e embalados em nucleocapsídeos, onde o DNA viral é sintetizado. Nucleocapsídeos são montados com proteínas do envelope viral no retículo endoplasmático, ou entregue como DNA viral de amplificação de cccDNA no núcleo celular.

Figura 6 - Organização do genoma do vírus



Fonte: Beck e Nassal (2007).

No genoma do HBV, são reconhecidos quatro genes principais (Figura 6)³:

- **Gene pré-S/S:** codifica as proteínas do invólucro do vírus (AgHBs), detectado no soro de pacientes infectados;
- **Gene pré-C/C:** codifica uma proteína solúvel (AgHBe), a proteína do invólucro externo; trata-se da proteína do nucleocapsídeo (AgHBc), o core, que possui o DNA viral. O core é composto por DNA (que se duplica dentro dos núcleos das células infectadas) e DNA polimerase;
- **Gene P:** codifica a DNA polimerase/transcriptase reversa;
- **Gene X:** codifica uma proteína de significado pouco claro.

O gene core ou C possui 2 códons de iniciação, a região pré-core e a região core, sendo possível a tradução a partir de um ou outro. Assim, é traduzido o AgHBe (a partir do pré-core) e quando a tradução se inicia na região do core é sintetizada uma proteína estrutural da nucleocapsídeo, o AgHBc (que protege o DNA viral da degradação por nucleases exógenas). A cadeia de polimerase, que compreende cerca de 75% da extensão do genoma, produz uma proteína multifuncional que inclui: uma proteína terminal, uma região *spacer* ou de ligação, uma região da DNA polimerase/transcriptase reversa e uma região correspondente à ribonuclease H. Assim, a polimerase viral funciona, quer como uma transcriptase reversa (para a síntese da cadeia negativa do DNA, a partir RNA genômico), quer como

³ O RC-DNA está parcialmente em duas cadeias, é circular e é indicado por linhas pretas grossas, com o P ligado covalentemente à extremidade 5' do DNA (-), e o *primer* do RNA (linha em zigzag) à extremidade 5' do DNA (+). A parte tracejada simboliza os comprimentos heterogêneos da cadeia positiva. DR1 e DR2 são zonas diretamente repetidas. O círculo exterior simboliza o pgRNA terminal redundante com a cauda poli-A ligada à extremidade 3'. As posições relativas a ORF para o núcleo (c), P, o pré-S/S e o X são mostradas no interior da figura. Tp, domínio terminal da proteína P.

uma DNA polimerase endógena. A polimerase do vírus apresenta semelhança com enzimas de transcrição reversa de retrovírus, como o VIH (vírus da imunodeficiência humana), que foram exploradas para o desenvolvimento de fármacos, como a lamivudina, que inibe a atividade dessas enzimas. A proteína X é um potente transativador, parecendo ter uma função essencial na replicação e na hepatocarcinogênese. Algumas sequências reguladoras da transcrição foram mapeadas (promotores, *enhancers*). Algumas interações específicas entre essas sequências e esses fatores de transcrição, derivados da célula hepática (que podem também contribuir para o hepatotropismo do vírus), começam agora a ser esclarecidas.

FORMAS DE CONTÁGIO DO HBV

As formas classicamente descritas de contágio da infecção são:

- Relações sexuais desprotegidas, pois o vírus encontra-se no sêmen e nas secreções vaginais;
- Procedimentos realizados sem a esterilização adequada ou com a reutilização de dispositivo contaminado, que deveria ser descartável. Isso acontece, por exemplo, em intervenções odontológicas e cirúrgicas, hemodiálise, tatuagens, perfurações de orelha, colocação de *piercings*;
- Transfusão de sangue e hemoderivados contaminados (registrado no passado e que atualmente reduziu-se a números insignificantes devido ao avanço nos testes de triagem de bancos de sangue e regulamentos dessa prática pela ANVISA/MS desde 1978);
- Uso de drogas com compartilhamento de seringas, agulhas ou outros equipamentos ou dispositivos, como instrumentos duros, rígidos ou contundentes (canudo feito de papel, plástico);
- Transmissão vertical (mãe infectada para o filho);
- Aleitamento materno (mãe infectada) – ainda a esclarecer, visto a existência de poucas evidências dessa forma de contaminação;
- Acidentes perfurocortantes e contundentes em práticas rotineiras.

No Brasil, há um instrumento especial (Protocolo de Exposição Prévia - PEP) para atendimento aos profissionais de saúde que se acidentam com material perfurocortante e a pessoas que, de alguma forma, se expõem ao risco de contaminação com o vírus da hepatite B e outros de contágio semelhante, como o HIV. Na Bahia, nas situações descritas acima, o acidentado, ou exposto, deve procurar atendimento ambulatorial nos Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE), da Secretaria do Estado da Saúde, em parceria com o Ministério da Saúde, ou nos centros de atendimento de clínicas e hospitais de doenças infectocontagiosas. Os profissionais que atendem pacientes nessas condições devem explicar

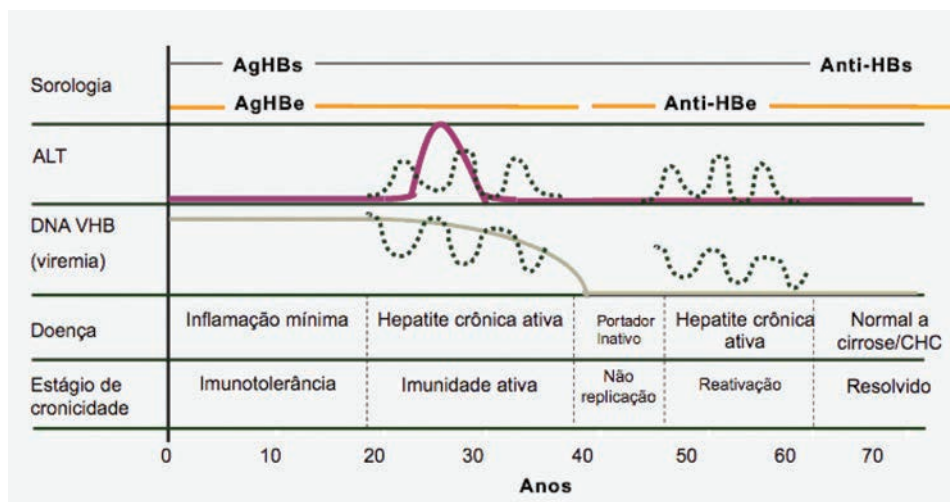
a implicação da infecção e cadastrá-los no Sistema de Informação de Agravos e Notificações, do Ministério da Saúde (SINAN-MS).

A DOENÇA (MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA)

A infecção pelo HBV pode causar hepatite aguda ou crônica, sendo as duas situações geralmente oligossintomáticas. Apenas 30% dos indivíduos adultos infectados manifestam a forma icterícia da doença na fase aguda e essa percentagem é ainda menor em crianças. A resolução da infecção é representada, na maioria dos casos, pelo aparecimento do anti-HBs e o desaparecimento do HBsAg. Aproximadamente 5 a 10% dos adultos infectados podem evoluir para a forma crônica da doença, mesmo na presença desses dois marcadores. A cronificação da infecção é definida com a persistência do vírus, ou seja, pela presença do HBsAg por mais de seis meses, detectada por meio de testes sorológicos.

Fatores comportamentais e genéticos, características demográficas ou concomitância de algumas substâncias tóxicas, aumentam o risco de cirrose e neoplasia primária do fígado nos portadores crônicos do HBV, tais como: consumo de álcool, fumo, gênero masculino, extremos de idade, história familiar de CHC, contato com carcinógenos, tais como aflatoxinas. A replicação viral persistente, a presença de cirrose, o genótipo C do HBV, a mutação na região promotora do pré-core e a coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e do vírus da hepatite C (HCV) também são fatores que aumentam a probabilidade de evolução para formas graves. Embora a cirrose seja um fator de risco para CHC, 30 a 50% dos casos de CHC associados ao HBV ocorrem na ausência dessa enfermidade. O diagrama abaixo (Figura 7) mostra o curso natural da infecção pelo HBV.

Figura 7 - Evolução da hepatite B crônica



Fonte: Brasil (2009).

FASES DA DOENÇA

A hepatite viral crônica B pode ser dividida em quatro fases:

1ª fase: Imunotolerância – existe elevada replicação viral, mas não há evidências de agressão hepatocelular. A denominação de fase de imunotolerância deve-se ao fato de que o sistema imunológico do hospedeiro é induzido a não responder a replicação viral, pois o material genético do patógeno ainda encontra-se no interior do núcleo da célula hospedeira, o que dificulta o acesso das células do sistema imune. Por conta disso, as aminotransferases (AST e ALT) estão normais ou próximas do normal e há pouca atividade necroinflamatória no fígado. Geralmente, essa fase é mais longa nos indivíduos infectados por transmissão vertical, não havendo indicação de tratamento com as drogas atualmente disponíveis.

2ª fase: Imunoclearance – esgota-se a tolerância imunológica, diante das tentativas do sistema imune em eliminar o vírus. Em função disso, há agressão dos hepatócitos nos quais ocorre replicação viral, gerando elevação das transaminases. Aos pacientes que apresentam o HBeAg reagente, que traduz replicação viral, há indicação de tratamento dentro dos critérios de inclusão do protocolo adotado pelo Ministério da Saúde do Brasil.

3ª fase: Portador inativo – é caracterizada por níveis muito baixos ou indetectáveis de replicação viral, normalização das transaminases e, habitualmente, soroconversão HBeAg/anti-HBe. Nessa situação, diz-se que o sistema imunológico do hospedeiro reprimiu a replicação viral, mas a eliminação do HBV não pode ser realizada pelo fato de o DNA viral se integrar ao núcleo dos hepatócitos do hospedeiro. Clinicamente, esses pacientes têm bom prognóstico e por isso não há indicação de tratamento com as drogas atualmente disponíveis. Em situações específicas, poderá ocorrer escape viral, seja por depressão da atividade imunológica do hospedeiro, seja por mutações que confirmam ao HBV a capacidade de escapar da resposta do hospedeiro, passando-se, então, para a 4ª fase (reativação). Essa última situação é particularmente importante e requer determinações seriadas da carga viral, mesmo em pacientes anti-HBe reagentes com transaminases normais, pois esses podem ter carga viral >104 /mL ou 2.000 UI/mL. Portanto, recomendam-se determinações de HBV-DNA quantitativo – carga viral – pelo menos, a cada seis meses.

4ª fase: Reativação – em seguida à fase do portador inativo, pode haver a reativação viral, com retorno da replicação. Esse fenômeno pode ocorrer por imunossupressão no hospedeiro, em decorrência de quimioterapia, uso de imunossupressores, entre outros, ou por mutações virais, permitindo o retorno da replicação pelo escape à vigilância imunológica do hospedeiro. No primeiro caso, geralmente, o paciente reverte a soroconversão, tornando-se novamente HBeAg reagente, enquanto na segunda situação o paciente continua anti-HBe reagente, caracterizando a mutação pré-core e/ou core-promoter, que decorre da substituição de nucleotídeos nessas regiões, incapacitando a expressão do HBeAg ou levando à sua expressão em níveis muito baixos.

Entre os portadores do HBV que mantêm o HBeAg reagente, aqueles com ALT elevada (>2 vezes o limite do normal) apresentam uma taxa de soroconversão espontânea (HBeAg/anti-HBe) de 8 a 12% ao ano. Taxa bem menor verifica-se em portadores que apresentam ALT normal, ou com elevações mínimas, e nos indivíduos imunodeprimidos.

Após o desaparecimento do HBeAg, com ou sem soroconversão HBeAg/anti-HBe, pode seguir-se uma exacerbação do quadro de hepatite, manifestada pela elevação da ALT e mesmo pelo aparecimento de icterícia, quadro que pode se confundir com uma hepatite aguda.

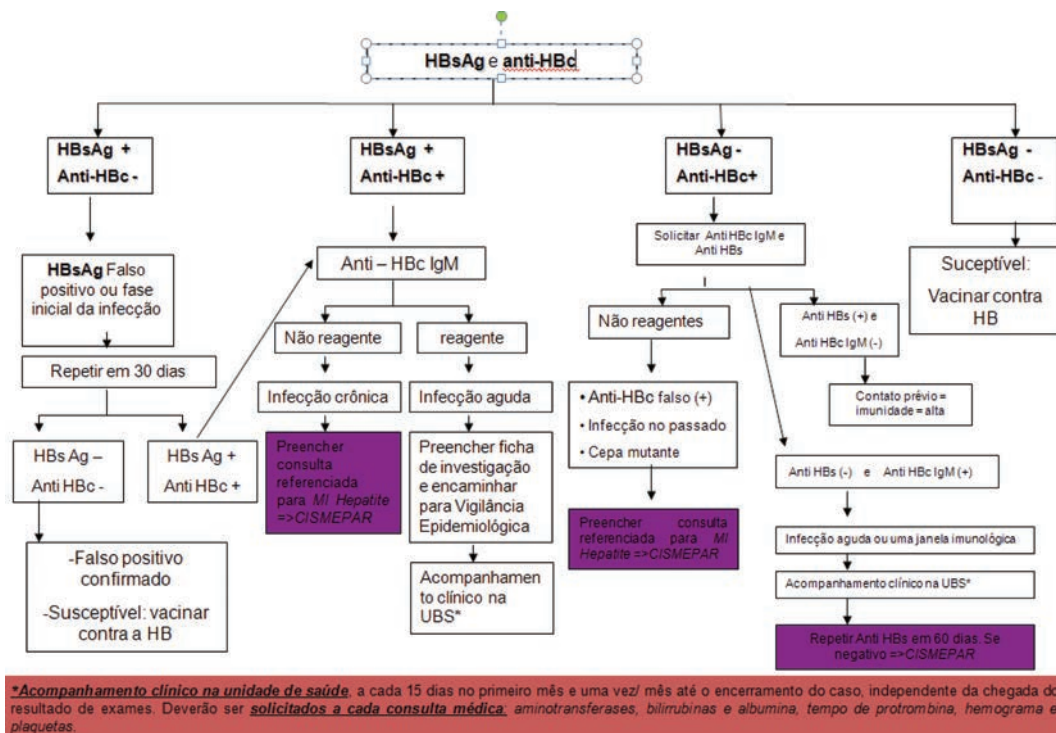
Os seguintes fatores são preditores de maior probabilidade de soroconversão HBeAg/anti-HBe espontânea: idade superior a 40 anos, ALT elevada e genótipo A ou B.

Depois da soroconversão HBeAg/anti-HBe, 67 a 80% dos portadores apresentam acentuada redução na carga viral ou mesmo a sua indetectabilidade. Habitualmente, a ALT se normaliza, pois o processo necroinflamatório no fígado é mínimo ou ausente. Tais indivíduos são chamados de portadores inativos. Aproximadamente 4 a 20% deles tornar-se-ão novamente HBeAg reagentes, com replicação viral e exacerbação do quadro de hepatite, depois de anos de aquiescência. É necessário acompanhamento desses indivíduos para verificar a manutenção da inatividade entre os que sofreram soroconversão, tendo-se tornado, portanto, HBeAg não reagentes/anti-HBe reagentes. Uma proporção mantém níveis de replicação viral, que pode ser observada por exames de biologia molecular para carga viral, ou seja, HBV-DNA e ALT elevado. Tais pacientes tornaram-se portadores de uma variante do HBV que não produz HBeAg, devido a uma mutação nas regiões pré-core ou região promotora do *core*. Nesses pacientes, o marcador HbeAg não pode ser considerado preditivo de replicação viral significativa, portanto é necessário realizar o teste de carga viral, ou seja, HBV-DNA quantitativo.

MARCADORES SOROLÓGICOS DA INFECÇÃO

No diagnóstico atual da hepatite B ainda são utilizados marcadores séricos de função/lesão hepática, virais e de resposta ao vírus (Figura 8). O estudo da concentração sérica ou plasmática de elementos bioquímicos próprios do hepatócito, ou provenientes do metabolismo hepático, fornece parâmetros valiosos na avaliação da função hepática, no que diz respeito a doenças direta ou indiretamente relacionadas com o fígado, como no caso da hepatite B. Fazem parte do protocolo da hepatite B da ANVISA/MS as dosagens das concentrações plasmáticas de bilirrubinas (total e frações), transaminases (AST e ALT), fosfatase alcalina, gama-glutamil-transferase (gama-GT ou GGT), proteínas totais, albumina e protrombina.

Figura 8 - Investigação laboratorial da hepatite B



Fonte: Adaptada de BRASIL (2009a).

O período de incubação viral na hepatite B varia de 4 a 12 semanas e o *status* imunológico do paciente é avaliado de acordo com a presença ou não de marcadores virais. A fase aguda é caracterizada pela presença do antígeno HBs (HBsAg) no soro do indivíduo, seguida pelo aparecimento de IgM anti-HBc e anti-HBc total. O antígeno HBe (HBeAg), indicativo de replicação viral e infectividade, surge no final do período de incubação e desaparece pouco antes do HBsAg, no decorrer da fase sintomática. A convalescença ocorre de 2 a 16 semanas, a partir da infecção, com declínio de IgM anti-HBc, permanência de IgG anti-HBc e desaparecimento do HBsAg. A cura é caracterizada pela soroconversão do HBsAg para anti-HBs, conferindo imunidade ao indivíduo e pela normalização das enzimas hepáticas.

A presença exclusiva de anti-HBs, sem outros marcadores bioquímicos de lesão hepática e imunológicos associados à resposta viral, ou outros marcadores virais, indica vacinação (CDC, 2011; GONÇALES; GONÇALES JÚNIOR, 2006).

Figura 9 - Hepatite B aguda: interpretação dos marcadores sorológicos

Marcadores	Definição	Significado Clínico
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (VHB)	Primeiro marcador da infecção pelo VHB. Aparece de um a três semanas antes dos sintomas. Sua presença junto com o anti-HBc indica presença de infecção. Desaparece nos primeiros seis meses da doença quando a evolução é para a cura. Persistência por mais de seis meses indica infecção crônica.
Anti-HBc IgM	Anticorpo da classe IgM contra VHB	É o marcador de infecção recente, encontrado no soro até 32 semanas após a infecção. No entanto, esse marcador pode estar presente na fase crônica quando houver reagudização da infecção pelo VHB.
Anti HBc ou Anti HBc total	Anticorpo da classe Ig total (IgM + IgG) contra VHB	É o marcador de infecção passada que caracteriza o contato prévio com o vírus, permanecendo por toda a vida nos indivíduos que tiveram infecção pelo vírus da Hepatite B. É utilizado na triagem para a Hepatite B.
HBeAg	Antígeno que indica replicação viral	É o marcador que caracteriza a fase de replicação viral. Sua positividade indica alta infecciosidade.
Anti-HBe	Anticorpo contra HBeAg	Surge após o desaparecimento do HBeAg e indica o fim da fase de replicação viral.
Anti-HBs	Anticorpo contra HBsAg	É o único anticorpo que confere imunidade ao VHB. Está presente no soro entre a 1ª e a 10ª semana após o desaparecimento do HBsAg, sendo indicador de cura e imunidade. Está presente em pessoas vacinadas, ou que receberam imunoglobina anti-hepatite B ou por transferência de anticorpos maternos durante a gestação.

Fonte: Adaptada de Brasil (2009).

Figura 10 - Hepatite B crônica: interpretação dos marcadores sorológicos

HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBs	Interpretação dos resultados	Procedimento do profissional
Negativo	Negativo	Negativo	Susceptível	Verificar esquema completo da vacina contra a Hepatite B. Se necessário, iniciar ou completar o esquema vacinal. Orientar sobre as formas de prevenção das hepatites virais.
Negativo	Positivo	Negativo	Contato com vírus ou infecção	Colher 2 a amostra do Anti-HBc. Se o resultado for reagente, agendar infecciosologista no Cismepar e realizar as orientações de prevenção das hepatites.
Negativo	Positivo	Positivo	Imunidade, infecção passada	Orientações de prevenção das demais hepatites.
Positivo	Negativo	Negativo	Incubação	Repetir todos os marcadores em 30 dias (para esclarecer fase aguda ou falso positivo).
Positivo	Positivo	Positivo	Fase de Transição; é raro	Repetir o HBsAg e o Anti-HBe em 30 a 60 dias. Se o HBs Ag(-) e o Anti-HBs (+), indicam cura e alta ao paciente. Se o HBsAg (+) e Anti-HBs (-), encaminhá-lo ao Cismepar.
Positivo	Positivo	Negativo	Fase aguda ou Hepatite Crônica	Relaizar o Anti-HBc IgM (se tiver história de hepatite aguda), ou repetir o HBsAg e o Anti-HBs em 6 meses. Se Anti-HBs Ag (+), cura e alta ao paciente. Se HBsAg (+), encaminhá-lo ao Cismepar.

- Todos dos resultados positivos para Hepatite B, preencher a Ficha de notificação específica e encaminhar à Vigilância Epidemiológica.
 - Todos os contatos (domiciliares e sexuais) de pessoas com marcador sorológico p/ hepatite B devem ser investigados: os com marcador(es) reagente(s) devem ser notificados e os susceptíveis devem ser vacinados.

Fonte: Adaptada de Brasil (2009).

RESPOSTA IMUNE AO HBV

A imunidade inata desempenha um papel crucial logo após a infecção para limitar a propagação do patógeno e iniciar o desenvolvimento eficiente de uma resposta imunológica adaptativa. Respostas imunes inatas durante as fases iniciais de infecções virais são caracterizadas principalmente pela produção de interferon tipo 1 (IFN) α / β e pela ativação de células natural killer (NK). A produção de IFN de tipo 1 é desencadeada diretamente pela replicação do vírus através de mecanismos celulares que detectam a presença de RNA ou DNA viral (ALEXOPOULOU et al., 2001; HEIL et al., 2004; LUND et al., 2003), enquanto que as células NK são ativadas pelo reconhecimento de moléculas induzidas pelo stress celular e/ou pela modulação da quantidade de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC)-classe I na superfície de células infectadas (MORETTA et al., 2005).

A comparação entre as cinéticas de replicação do HBV e do vírus da hepatite C (HCV) chamou atenção para o padrão incomum de replicação do VHB (BERTOLETTI; FERRARI, 2003; WIELAND; CHISARI, 2005). Experiências realizadas com chimpanzés mostraram que, enquanto a replicação de HCV no fígado é iniciada imediatamente após a infecção (THIMME et al., 2002), o HBV só entra numa fase exponencial de replicação após 4 ou 5 semanas da infecção (THIMME et al., 2003). A fase de latência inicial da replicação do VHB não parece ser uma consequência da inibição promovida por elementos da imunidade inata e adaptativa. Estudos realizados em mamíferos sugerem que a ativação de IFN- γ , interleucina (IL)-2 e do fator de necrose tumoral (TNF) α , bem como o recrutamento de células inflamatórias intra-hepática, só se inicia após a expansão logarítmica do HBV (COTE et al., 2000; HODGSON; MICHALAK, 2001; NAKAMURA et al., 2001). Ainda não foi possível delinear corretamente o destino do HBV nas primeiras quatro semanas após a infecção, logo, não há informações se esse desaparecimento aparente inicial tem impacto sobre a história natural da doença.

A ação da imunidade inata do hospedeiro, durante a fase inicial da hepatite B, encontra-se prejudicada graças à dificuldade do reconhecimento das proteínas virais pelo sistema imunológico, ao fato de o processo de tradução do pgRNA realizar-se no interior do nucleocapsídeo e a não expressão de genes regulatórios pela célula hospedeira quando infectada pelo HBV (WIELAND; CHISARI, 2005). Esses fatores atuam como escapes do sistema imune que é altamente sensível à produção de mRNA virais (HUI; LAU, 2005).

O clareamento viral e o término da infecção pelo HBV dependem da ativação da imunidade adaptativa. Há uma efetiva participação dos linfócitos T CD4+ que ativam os linfócitos T CD8+ e promovem a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos para a produção de anticorpos. O reconhecimento de epítomos das proteínas do nucleocapsídeo, por apresentação via MHC-II, ativa os linfócitos t auxiliares (BERTOLETTI; GERHING, 2006).

Os LT CD8+ participam da eliminação viral por meio de mecanismos citolíticos e não citolíticos, diminuindo os níveis de vírus circulantes, enquanto os anticorpos neutralizam partículas virais livres e podem prevenir a reinfecção. Na fase aguda da hepatite B, portanto,

há grande predomínio da resposta de linfócitos T citotóxicos (LTc), inicialmente pela via não citolítica, que envolve a produção de citocinas inflamatórias, agindo na eliminação de partículas do nucleocapsídeo e do genoma viral replicante em seu interior, além de retardar a regulação pós-transcricional do mRNA viral (GUIDOTTI; CHISARI, 2006).

A ação dos LTc se inicia após o reconhecimento de epítomos específicos do HBV, relacionados com as proteínas do core, do envelope, da polimerase e da região X (WEBSTER et al., 2000). As células NK e NKT podem abolir a expressão e a replicação do HBV, sem destruição do hepatócito, promovendo, ao invés, um efeito antiviral mediado por INF- γ e TNF- α (GUIDOTTI et al., 1996; THIMME et al., 2003). As células infectadas remanescentes recebem ação dos LT CD8+ que, agora, pela via citolítica, promovem a apoptose dos hepatócitos e a eliminação do restante da população viral (BAUMERT; THIMME; WEIZSÄCKER, 2007). Sabe-se, também, que apesar do papel fundamental dos LTc, deverá haver uma ativação coordenada entre os LT CD4+ e LT CD8+ para o clareamento viral completo, o que está presente apenas nos sujeitos que controlam a infecção (THIMME et al., 2003).

Em todas as fases da resposta imune, inata ou adaptativa, o papel das citocinas é fundamental. Sua secreção surge em resposta a antígenos variados, estimulando o desenvolvimento da imunidade e da inflamação.

Cheong et al. (2006) demonstraram haver relação entre o nível sérico de citocinas em pacientes contaminados com o HBV e as manifestações clínicas da hepatite B. Estudando os níveis séricos do TNF- α e sua relação com o grau de fibrose hepática e a classificação de Child-Pugh, Kiki et al. (2006) encontraram uma associação positiva dessa citocina com o índice de atividade histológica nos pacientes com hepatite B crônica ativa, sem cirrose.

De acordo com o padrão das citocinas produzidas por linfócitos CD 4+, a resposta imune pode ser dividida em Th0, Th1, Th2 e Th17. As células Th1 produzem interferon-gama (IFN- γ) e interleucina2 (IL-2). As células Th2 produzem as interleucinas5 (IL-5), 10 (IL-10) e 4 (IL-4). As células Th0 são precursoras das células Th1 e Th2, por isso produzem um padrão misto de citocinas Th1 e Th2 (FAN et al., 1998).

O IFN- γ e a IL-2 são citocinas relacionadas com funções editoras da resposta imune, responsáveis por ativação e proliferação celular. A IL-2 é uma das principais citocinas relacionadas com a indução da proliferação de linfócitos T, Tc e B e células NK. Também é o principal fator de crescimento para células T CD4, com fenótipo Th1.

O INF- γ tem a função de ativar as células NK; os macrófagos, de exercer função microbicida, por meio da produção de óxido nítrico (NO), e de modular a resposta imune, suprimindo a atividade das células Th2. Em associação com o fator de necrose tumoral (TNF), o IFN- γ induz ativação de macrófagos e granulócitos para destruir células infectadas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012).

A IL-10 relaciona-se com a desativação de células envolvidas na resposta imune, exercendo um papel imunomodulador típico das células Th2. Apresenta propriedade anti-inflamatória e supressora da resposta imune, induz à produção de anticorpos por linfócitos B ao mesmo tempo

em que inibe a função dos macrófagos para destruir patógenos e a síntese de várias citocinas, tais como IL-1, IL-8, IL-6, TNF e IL-12 (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012).

Durante a infecção aguda, a maioria das células que infiltram o fígado tem atividade Th1, com função de destruir o patógeno. Essas células liberam IL-2 e IFN- γ , que podem ativar efeitos antivirais, mas também causam inflamação e necrose.

Citocinas do perfil Th2, como a IL-10, inibem a atividade Th1 logo após a infecção aguda, e quando a infecção é persistente, seu papel pode ser o de proteger contra os potenciais efeitos danosos das células Th1 (FAN et al., 1998).

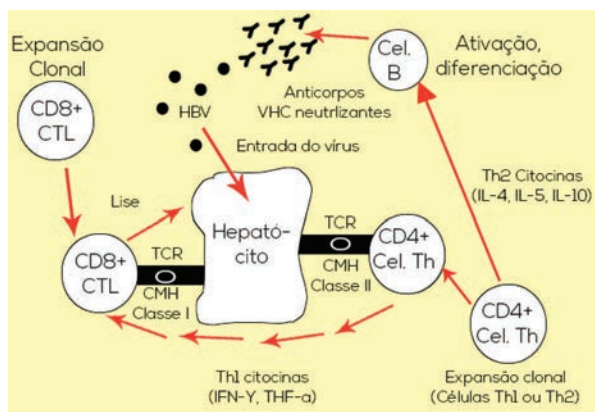
Tem sido demonstrado que na Hepatite B, pacientes que apresentam diminuição da viremia têm uma potente resposta tipo Th1, com moderada atividade Th2.

Na presença de produção excessiva de citocinas Th1, como IL-2, IFN- γ e TNF, predominam os efeitos pró-inflamatórios, havendo maior lesão hepática, com grande quantidade de necrose celular e fibrose (AGUILERA; BERENQUER, 2004). A IL-10, inibindo a expressão de IL-2, IFN- γ e TNF, também modula os efeitos indutores de fibrose daquelas citocinas. A IL-10, pela sua proeminente atividade antifibrótica, pode levar à diminuição de expressão do colágeno tipo I, enquanto induz aumento do colágeno intersticial (ROCKEY, 2000).

O TGF- β é a citocina responsável pela reparação e regeneração dos tecidos, depois da lesão, promovendo quimiotaxia de monócitos e linfócitos, induzindo à angiogênese e controlando a produção de citocinas e outros mediadores inflamatórios para o tecido lesado (KEHRL et al., 1986). Nesse sentido, estimula a síntese de componentes da matriz extracelular, incluindo fibronectina, colágeno e proteoglicanas, aumenta a expressão de integrinas sobre a superfície das células o que facilita a adesão para a matriz extracelular (ROBERTS et al., 1986). Entretanto, a produção excessiva de TGF- β pode ser responsável pela cicatrização de feridas, caracterizada pela exuberante formação e deposição da matriz, podendo levar à fibrose.

A Figura 11 esquematiza a ação dos principais componentes da resposta imune ao vírus da hepatite B.

Figura 11 - Esquema da resposta imune ao vírus da hepatite B



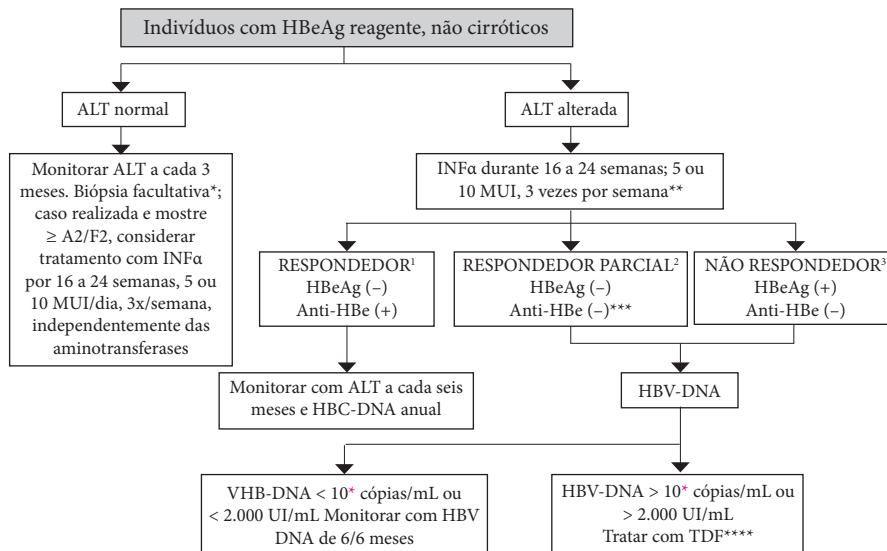
Fonte: LABMED [2015].

TRATAMENTO DISPONIVEL PARA HBV

O principal objetivo do tratamento disponível para hepatite B é reduzir o risco de progressão da doença hepática para cirrose, hepatocarcinoma e, conseqüentemente, o óbito. Desfechos intermediários, tais como o nível de HBV/DNA, de enzimas hepáticas e marcadores sorológicos, estão validados pelo Ministério da Saúde e têm sido utilizados como parâmetros para inferir a probabilidade de benefícios da terapêutica em longo prazo, haja vista a supressão da replicação viral de maneira sustentada (MS). A seguir, apresentam-se os algoritmos de acompanhamento para pacientes com hepatite B crônica de perfil AgHBe reagente e não reagente (Figuras 12, 13 e 14).

Figura 12 - Algoritmo de acompanhamento clínico e tratamento de indivíduos com hepatite B crônica, virgens de tratamento, AgHBe reagente e não cirróticos

Algoritmo 4.1 - Indivíduos virgens de tratamento com HBeAg reagente, não cirróticos



¹ Respondedor sorológico; ² Respondedor sorológico parcial; ³ Não respondedor sorológico após 3 meses do término do tratamento.

* Recomenda-se biópsia em indivíduos com > 40 anos, independentemente das aminotransferases, principalmente se de sexo masculino.

** Recomenda-se estender o tratamento até 24 semanas se o paciente não apresentar soroconversão em 16 semanas.

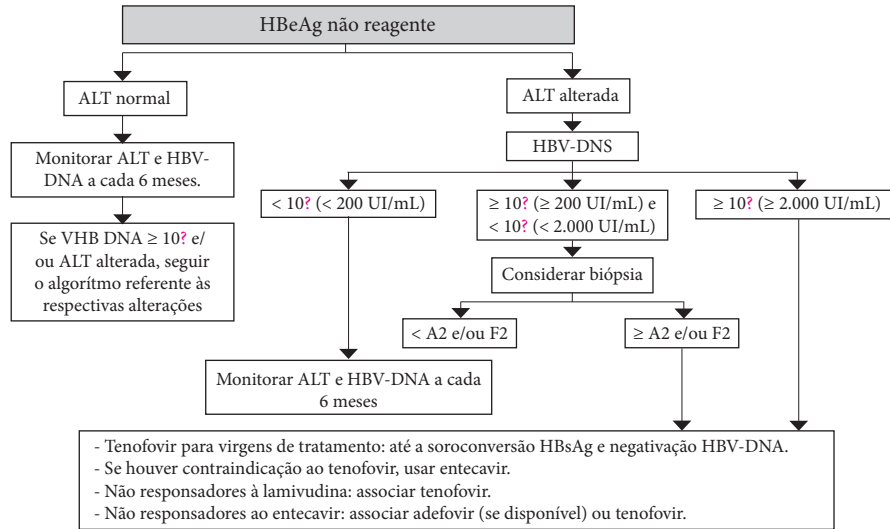
*** Se o paciente persistir como HBeAg não reagente e anti-HBe não reagente, repetir esses exames após 3 meses do término do tratamento, pois pode haver soroconversão tardia HBeAg/anti-HBe.

**** O entecavir pode ser indicado, a critério médico, quando houver restrições de uso do tenofovir.

Fonte: Brasil (2009).

Figura 13 - Algoritmo de acompanhamento clínico e tratamento de indivíduos com hepatite B crônica, virgens de tratamento, AgHBe não reagente e não cirróticos

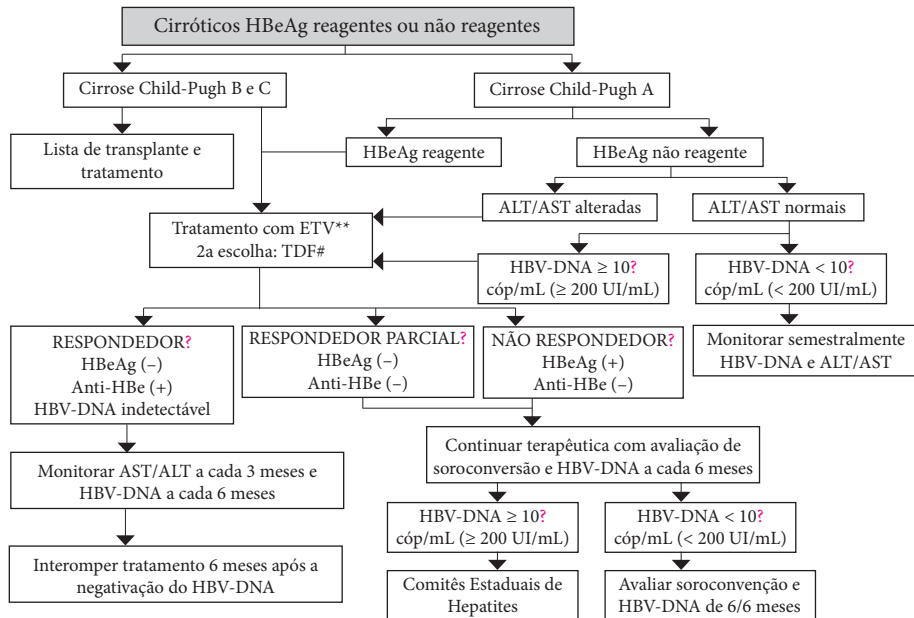
Algoritmo 4.2 - Indivíduos virgens de tratamento, com HBeAg não reagente, não cirróticos



Fonte: Brasil (2009).

Figura 14 - Algoritmo de acompanhamento clínico e tratamento de indivíduos virgens de tratamento, cirróticos, AgHBe reagente ou não reagente

Algoritmo 4.3 - Indivíduos virgens de tratamento, com HBeAg reagente ou não reagente, cirróticos



¹ Respondedor sorológico; ² Respondedor sorológico parcial; ³ Não respondedor sorológico após 12 meses de tratamento.
 * Está indicado para virgens de tratamento ou expostos à lamivudina, com resistência confirmada.
 ** Está indicado havendo impedimento ou contraindicação clínica ao esquema proposto de primeira escolha.
 # Associado à lamivudina ou ao entecavir nos casos de resistência ou como monoterapia, quando do impedimento ou contraindicação clínica ao esquema proposto de primeira ou segunda escolha.

Fonte: Brasil (2009).

Os critérios adotados no Brasil para iniciar tratamento em pacientes infectados com o vírus da hepatite B são:

- Idade superior a 2 anos;
- Presença de AgHBs por mais de 6 meses;
- ALT maior que o dobro do limite da normalidade;
- Presença de AgHBe ou HBV-DNA maior que 10^4 cópias/ml (aproximadamente 2000 UI/ml) (ainda que com a presença do anti-HBe);
- Biópsia hepática (realizada nos últimos 24 meses) com presença de atividade necroinflamatória de moderada a intensa ($\geq A2$) e/ou presença de fibrose de moderada a intensa ($\geq F2$);
- Ausência de contraindicação ao tratamento (BRASIL, 2008).

Para o tratamento da hepatite crônica pelo vírus da hepatite B, duas classes de agentes terapêuticos estão aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), pela *Food and Drug Administration* (FDA), e pela Comunidade Europeia: o interferon convencional (LAI et al., 1998), os interferon peguilhados $\alpha 2a3$ (HUI; LAU, 2005), $\alpha 2b$ (JANSSEN; VAN ZONNVELD; SENTURK, 2005) e os análogos de nucleosídeos/nucleotídeos: lamivudina (LAI et al., 1998), adefovir (HADZIYANNIS; PAPTAEODORIDIS, 2006), entecavir (LAI et al., 2006), tenofovir (MARCELLIN et al., 2003) e telbivudina (LAI et al., 2007). A indicação de tratamento é realizada de acordo com as duas formas de evolução da hepatite crônica, a hepatite crônica HBeAg positivo e a hepatite crônica HBeAg negativo (MARCELLIN, 2004).

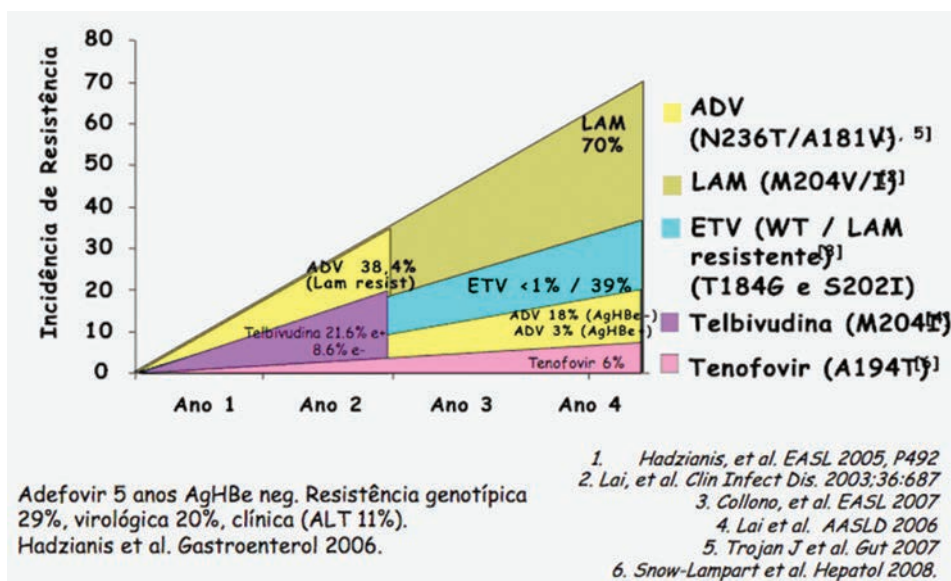
Em pacientes HBV positivos, os níveis de ALT e AST devem ser monitorados para orientação do seguimento e para decisão terapêutica. Segundo protocolo do Ministério da Saúde, quando a ALT e/ou a AST estiverem normais, está indicado o seu monitoramento a cada três meses. Por outro lado, quando alteradas, indicam a necessidade de iniciar o tratamento.

Faz-se necessário destacar algumas diferenças entre os agentes terapêuticos disponíveis. A lamivudina, que provoca rápida inibição da replicação viral, produz resistência, que chega a 67% em quatro anos de tratamento (CHANG, 2010). Assim sendo, a lamivudina não é mais considerada medicação de primeira linha para tratamentos de longo prazo, pois dificulta a utilização posterior de outros análogos de nucleosídeos (ZOULIM, 2006). O adefovir apresenta lenta inibição da replicação e baixa indução de resistência viral. O entecavir apresenta rápida inibição da replicação viral, com baixa indução de resistência, exceto nos pacientes lamivudina-resistentes. A telbivudina com rápida e potente inibição da carga viral apresenta desenvolvimento de resistência, em porcentagens menores do que a lamivudina. Os interferons, convencional ou peguilado, agindo também sobre o sistema imunológico,

devem ser utilizados por tempo limitado, produzindo baixos índices de resposta sustentada. Atualmente, têm-se disponíveis para o tratamento da hepatite B crônica no Brasil quatro análogos de nucleostídeos (lamivudina, adefovir, entecavir, tenofovir); e duas terapias baseadas em interferon (interferon alfa convencional e interferon alfa peguilado) (ASPINALL et al., 2011).

A Figura 15 esquematiza a incidência cumulativa de resistência viral.

Figura 15 - Incidência cumulativa de resistência antiviral

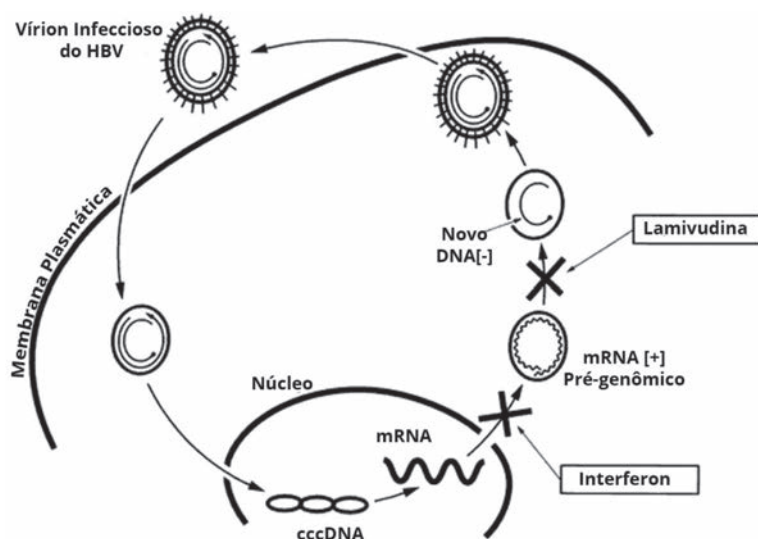


Fonte: Ono-Nita (2010).

Os análogos de nucleotídeos/nucleosídeos têm uma ação seletiva sobre a DNA polimerase (Figura 14) e, dessa forma, suprime a carga viral, normaliza as aminotransferases e, em algumas situações, auxilia na melhora da fibrose hepática. As drogas hoje disponíveis para o tratamento da infecção pelo HBV foram inicialmente sintetizadas para o tratamento de pacientes com HIV.

Estudos posteriores demonstraram que a enzima DNA polimerase do HBV tem uma atuação similar a transcriptase reversa do HIV. Essa descoberta permitiu que as drogas pudessem ser usadas para tratamento da hepatite B. O tempo de duração do tratamento é vinculado a soroconversão do AgHBe para o anti-HBe e do AgHBs para o anti-HBs (LAN et al., 2005).

Figura 16 - Mecanismo de ação dos análogos de nucleotídeos



Fonte: Produção do autor.

Os interferons são glicoproteínas com diversas ações biológicas, dentre elas efeitos antivirais, imunomoduladores, antiproliferativos complexos. São produzidos por uma técnica de DNA recombinante expressa em *escherichia coli*. Grande gama de vírus RNA e DNA é sensível ao interferon, porém, o mecanismo e o grau do efeito variam com o vírus. A sua atividade antiviral está baseada no fato de se combinarem aos receptores superficiais celulares específicos e inibirem a penetração, proliferação e liberação dos vírus, sendo o principal efeito a inibição da síntese proteica viral. Formulações peguizadas (PEG-IFN α 2a) também são utilizadas no tratamento da hepatite crônica B. Essas novas apresentações de IFN apresentam longa meia-vida e podem ser administradas uma vez por semana apenas, promovendo maior conforto ao paciente.

Embora faltem maiores estudos científicos confrontando entre si a eficácia dos agentes terapêuticos disponíveis, algumas diferenças em suas propriedades devem ser destacadas. A lamivudina, que provoca rápida inibição da replicação viral, produz resistência, que chega a 67% em quatro anos de tratamento (CHANG et al., 2005). Assim sendo, a lamivudina não é mais considerada medicação de primeira linha para tratamentos por longo prazo, pois dificulta a utilização posterior de outros análogos nucleosídeos (ZOULIM, 2008). O adefovir apresenta lenta inibição da replicação e baixa indução de resistência viral. O entecavir apresenta rápida inibição da replicação viral, com baixa indução de resistência, exceto nos pacientes lamivudina-resistentes. A telbivudina com rápida e potente inibição da carga viral apresenta desenvolvimento de resistência, em porcentagens menores do que a lamivudina. Os interferons convencional ou peguizado, agindo também sobre o sistema imunológico, devem ser utilizados por tempo limitado, produzindo baixos índices de resposta sustentada. Atualmente tem-se disponíveis para o tratamento da hepatite B crônica quatro análogos

de nucleos(t)ídeos (Lamivudina, Adefovir, Entecavir, Tenofovir); e duas terapias baseadas em Interferon (Interferon alfa convencional e Interferon alfa peguilado). (ASPINALL et al., 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação do paciente antes do tratamento é mandatória e visa selecionar os indivíduos que serão tratados. Além da história e exame físico cuidadosos é importante estar à disposição do médico, todas as provas de função hepática: aminotransferases (ALT, AST), fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase, albumina sérica, tempo de protrombina, bilirrubinas e sorologias para o VHB (AgHbs, AgHbe/anti-Hbe, anti Hbc (total e IgM), anti-Hbs), VHC e HIV, estes últimos para identificar possíveis co-infecções. Além das provas laboratoriais, é importante incluir a quantificação do DNA-VHB sérico realizada através de técnicas de PCR.

Os pacientes devem ser acompanhados, a cada 6 meses, através de ultrassonografia abdominal e dosagem da alfafetoproteína sérica para detecção precoce de hepatocarcinoma, particularmente se o paciente apresenta cirrose hepática já estabelecida. A biópsia hepática é fundamental na avaliação do doente e é o único indicador capaz de identificar a presença de atividade necroinflamatória, pois a elastografia só permite a detecção de fibrose. Nos pacientes com hepatite crônica AgHbe positivos, entretanto, sem sinais de cirrose aos métodos de imagem, com ALT e carga viral elevadas, a biópsia pode ser opcional no pré-tratamento, pois independente dos achados histológicos esses indivíduos já apresentam indicação formal ao tratamento medicamentoso.

Além dos portadores de hepatite crônica B AgHbe positivos, está indicado o tratamento também para: os portadores de hepatite crônica B AgHbe negativos (com ALT e carga viral elevados e biópsia com atividade necro-inflamatória importante), as manifestações extra-hepáticas da doença (glomerulonefrite, artrite, poliarterite), os cirróticos compensados ou descompensados (estes últimos, com qualquer nível de carga viral), formas graves de hepatite aguda e para os co-infectados com o HIV; em pacientes transplantados de fígado, por cirrose pelo VHB é fundamental que o tratamento seja instituído no pré-transplante (para os portadores de replicação viral ativa) e mantido no pós-transplante para impedir a infecção do enxerto pelo VHB, que é universal na ausência de terapia efetiva contra esse patógeno. Vários fatores são considerados de risco para progressão da hepatite crônica B para a cirrose. Alguns desses fatores são ligados ao próprio VHB, como a infecção pelas variantes pré-core e core, pelo genótipo C e, mais importante ainda, a persistência de carga viral elevada no decorso da doença. Fatores ligados ao hospedeiro tais como, idade avançada, elevação persistente da ALT, ocorrência freqüente de reativações (flares) agudas e co-infecções com o VHC e HIV, também têm sido considerados de risco para progressão da doença. O uso crônico de álcool ou de drogas hepatotóxicas pode também acelerar o curso da infecção pelo VHB.

O principal objetivo do tratamento da hepatite crônica B é eliminar ou suprimir significativamente a replicação do VHB e prevenir a progressão para a cirrose e o carcinoma hepatocelular. Pelos novos guidelines, a terapia deve procurar reduzir e manter os níveis séricos do DNA-VHB os mais baixos possíveis, a ALT normal e a atividade necro-inflamatória à biópsia ausente ou de baixa magnitude. A soroconversão AgHbe para anti-Hbe é meta essencial no tratamento dos AgHbe positivos e só a sua ocorrência deve autorizar a retirada da terapia com análogos nucleosídeos/nucleotídeos nesse grupo de doentes. A perda do AgHbs, com soroconversão para anti-Hbs é altamente desejável, mas só raramente pode ser atingida com os tratamentos disponíveis, a curto prazo e, portanto, não é o objetivo principal da maioria dos estudos com antivirais nessa infecção

Na atualidade, cinco drogas são utilizadas no Brasil para o tratamento da infecção pelo VHB - o interferon a2b (IFNa2b), o peg interferon a2a (PEG-IFNa2a), a lamivudina, o adefovir, o entecavir e mais recentemente a telbivudina; os quatro últimos são análogos de nucleosídeos/nucleotídeos utilizados por via oral, e que inibem a transcrição reversa, que ocorre durante o ciclo de replicação viral no hepatócito, mas sem curar o paciente. Vários novos agentes antivirais e terapias imunomoduladoras estão sob investigação, mas não estão ainda disponíveis comercialmente. As perspectivas relacionadas a tratamentos mais eficazes estão diretamente relacionadas ao desenvolvimento de novas pesquisas na área, com fulcro a solucionar este problema de saúde pública mundial.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. H. I. V. *Imunologia celular e molecular*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 560 p.
- AGUILERA, V.; BERENQUER, M. Hepatitis C and fibrosis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, Madrid, v. 96, n. 6, p. 402-414, jun. 2004.
- ALEXOPOULOU, L. et al. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF- κ B by Toll-like receptor 3. *Nature*, London, v. 413, n. 6857, p. 732-738, Oct. 2001.
- ALMEIDA, A. M. et al. Revisão sistemática da eficácia do interferon alfa (convencional, peguilado) e lamivudina para o tratamento da hepatite crônica B. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 25, n. 8, p. 1667-1677, ago. 2009.
- ASENSIO, V. C. et al. Interferon-Independent, Human Immunodeficiency Virus Type 1 gp120-Mediated Induction of CXCL10/IP-10 Gene Expression by Astrocytes In Vivo and In Vitro. *J. Virol.*, London, v. 75, n. 15, p. 7067-7077, Aug. 2001.
- ASPINALL, E. J. et al. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. *J. Occup. Med.*, London, v. 61, n. 8, p. 531-540, Dec. 2011.
- BARBINI, L. et al. Molecular characterization of hepatitis B virus X gene in chronic hepatitis B patients. *Virol. J.*, London, v. 9, n. 1, p. 131, July 2012.
- BAUMERT, T.F.; THIMME, R.; VON WEIZSÄCKER, F. Pathogenesis of hepatitis B. *World J. Gastroenterol.*, Beijing, v. 13, n. 1, p. 82-90, Jan. 2007.
- BECK, J.; NASSAL, M. Hepatitis B virus replication. *World J. Gastroenterol.*, Beijing, v. 13, n. 1, p. 48-64, Jan. 2007.
- BERTOLETTI, A.; FERRARI, C. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. *Hepatology*, Baltimore, v. 38, n. 1, p. 4-13, July 2003.

- BERTOLETTI, A.; GEHRING, A. J. The immune response during hepatitis B virus infection. *J. Gen. Virol.*, London, v. 87, n. 6, p. 1439-1449, June 2006.
- BERTOLINI, D. A. et al. Genotyping of hepatitis B virus in indigenous populations from Amazon region, Brazil. *Virus Rev. Res.*, Amsterdam, v. 5, n. 2, p. 482-497, May 2000.
- BHATTACHARYA, D.; THIO, C. L. Review of hepatitis B therapeutics. *Clin. Infect. Dis.*, Oxford, v. 51, n. 10, p. 1201-1208, Nov. 2010.
- BLUMBERG, B. S.; ALTER H. J.; VISNICH, S. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA*, Chicago, n. 191, n. 7, p. 541-546, Feb. 1965.
- BOWDEN, S. Serological and molecular diagnosis. *Semin. Liver Dis.*, Bethesda, v. 26, n. 2, p. 97-103, May 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Hepatites virais: o Brasil está atento**. 2. ed. Brasília: MS, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.561, de 28 de outubro de 2009. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - Hepatite viral crônica B e coinfeções. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 30 nov. 2009. Seção 1, p. 725-771. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2561_28_10_2009.html>. Acesso em: 20 set. 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites virais: o Brasil está atento**. 3. ed. Brasília: 2009a.
- BRUSS, V. Hepatitis B virus morphogenesis. *World J. Gastroenterol.*, Beijing, v. 13, n. 1, p. 65-73, Jan. 2007.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Epidemiology and prevention of HVB infection**. 9. ed. Washington: Public Health Foundation, 2008.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases**. 12. ed. Washington: Public Health Foundation, 2011.
- CHANG, K. M. Hepatitis B immunology for clinicians. *Clin. Liver Dis.*, Philadelphia, v. 14, n. 3, p. 409-424, Ago. 2010.
- CHANG, T. T. et al. A dose ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in lamivudine-refractory chronic hepatitis B. *Gastroenterol.*, Baltimore, v. 129, n. 4, p. 1198-1209, Oct. 2005.
- CHEONG, J. Y. et al. Genetic polymorphism of interferon- γ , interferon- γ receptor, and interferon regulatory factor-1 genes in patients with hepatitis B virus infection. *Biochem. Genet.*, New York, v. 44, n. 5-6, p. 246-255, June 2006.
- COTE, P. J. et al. Temporal pathogenesis of experimental neonatal woodchuck hepatitis virus infection: increased initial viral load and decreased severity of acute hepatitis during the development of chronic viral infection. *Hepatology*, Baltimore, n. 32, n. 4, p. 807-817, Oct. 2000.
- DANDRI, M.; LOCARNINI, S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. *GUT*, London, v. 61, supl.1, p. 6-17, May 2012.
- FAN, X. G. et al. Circulating Th1 and TH2 cytokines in patients with hepatitis virus infection. *Mediator Inflamm.*, Seoul, v. 7, n. 4, p. 2957-2959, Oct. 1998.
- FONSECA, J. C. F. História natural da hepatite crônica B. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 40, n. 6, p. 672-677, nov./dez. 2007.
- GEARHART, T. L.; BOUCHARD, M. J. The hepatitis B virus HBx protein modulates cell cycle regulatory proteins in cultured primary human hepatocytes. *V. Research*, Bethesda, v. 155, n. 1, p. 363-367, Jan. 2011.
- GLEBE, D. Recent advances in hepatitis B virus research: a german point of view. *World J. Gastroenterol.*, Beijing, v. 12, n. 1, p. 8-13, Jan. 2007.
- GLEBE, D.; URBANS, S. Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry. *World J. Gastroenterol.*, Beijing, v. 13, n. 1, p. 22-38, Jan. 2007.
- GONÇALES, N. S. L.; GONÇALES JÚNIOR, F. L. Perfis sorológicos anômalos, genótipos e mutantes do VHB. *Braz. J. Infect Dis.*, São Paulo, v. 10, supl. 1, p. 23-27, Aug. 2006.
- GUIDOTTI, L. G.; CHISARI, F. V. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu. Rev. Pathol.*, California, v. 1, n. 1, p. 23-61, 2006.

- GUIDOTTI, L. G. et al. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes. *Annu. Rev. Pathol.*, California, v.4, n.1, p. 25-36, Jan.1996.
- HADZIYANNIS, S. J.; PAPATHEODORIDIS, G. V. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin. Liver Dis.*, New York, v. 26, n. 2, p. 130-141, May 2006.
- HELL, F. et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science*, Washington, v. 303, n. 5663, p. 1526-1529, Mar. 2004.
- HODGSON, P. D.; MICHALAK, T. I. Augmented hepatic interferon gamma expression and T-cell influx characterize acute hepatitis progressing to recovery and residual lifelong virus persistence in experimental adult woodchuck hepatitis virus infection. *Hepatology*, Baltimore, n. 34, n. 5, p. 1049-1059, Nov. 2001.
- HUI, C.; LAU, G. K. K. Immune system and hepatitis B virus infection. *J. Clin. Virol.*, Amsterdam, v. 34, supl. 1, p. S44-S48, Dec. 2005.
- INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES (ICTV). **Virus Taxonomy - 2012 Release:** Orthohepadnavirus. Disponível em: <<http://ictvonline.org/virustaxonomy.asp?version=2012>>. Acesso em: 30 abr. 2015.
- JANSSEN, H. L.; VAN ZONNVELD, M.; SENTURK, H. Pegylated interferon alfa-2a alone or in combination with lamivudine for HbeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*, London, v. 365, n. 9454, p. 123-129, Jan. 2005.
- KAO, J. H. et al. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, Baltimore, v. 118, n. 3, p. 554- 559, Mar. 2000.
- KEHRL, J. H. et al. Production of transforming growth factor-beta by human T lymphocytes and its potential role in the regulation of T cell growth. *J. Exp. Med.*, New York, v. 163, n. 5, p. 1037-1050, May 1986.
- KEW, M. C. Hepatitis B virus x protein in the pathogenesis of hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, Melbourne, v. 26, supl. 1, p. 144-152, Jan. 2011.
- KIKI, I. et al. Tumor necrosis factor- α levels in hepatitis B virus-related chronic active hepatitis and liver cirrhosis and its relationship to Knodell and Child-Pugh scores. *Int. J. Clin. Pract.*, Oxford, v. 60, n. 9, p. 1075- 1079, Sept. 2006.
- LABMED. **Nota técnica Hepatites virais.** Porto, [2015]. Disponível em: <<http://www.labmed.pt/NotasTecnicas09.asp>>. Acesso em: 30 abr. 2015.
- LAI, C. L. et al. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine study group. *N. Engl. J. Med.*, London, v. 339, n. 1, p. 61-68, July 1998.
- LAI, C. L. et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology*, Baltimore, v. 123, n. 6, p. 1831-1838, Dec. 2002.
- LAI, C. L. et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.*, London, v. 354, n. 10, p. 1011-1120, Mar. 2006.
- LAI, C. L. et al. Regulation of IGF-I receptor signaling in diabetic cardiac muscle: dysregulation of cytosolic and mitochondrial HSP60. *Gastroenterology*, Baltimore, v.292, n.1, p. E292-297, Jan. 2007
- LAN, G. K. K. et al. Peginterferon alfa-2a, Lamivudine, and the combination for HbeAg-positive chronic Hepatitis B. *N. Engl. J. Med.*, London, v. 352, n. 26, p. 2682-2695, June. 2005.
- LAPINSKI, T. W.; POGORZELSKA, J.; FLISIAK, R. HBV mutations and their clinical significance. *Adv. Med. Sci.*, Bialystok, v. 57, n. 1, p. 18-22, June. 2012.
- LAVANCHY, D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J. Viral Hepat.*, Oxford, v. 11, n. 2, p. 97-107, Mar. 2004.
- LAW, A. H. et al. Role for Nonstructural Protein 1 of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus in Chemokine Dysregulation. *J. Virol.*, London, n. 81, n. 1, p. 416-422, Oct. 2007.
- LE GOFFIC, R. et al. Production of the Chemokines Monocyte Chemoattractant Protein-1, Regulated on Activation Normal T Cell Expressed and Secreted Protein, Growth-Related Oncogene, and Interferon- γ -Inducible Protein-10 Is Induced by the Sendai Virus in Human and Rat Testicular Cells. *Endocrinology*, Baltimore, n. 143, n. 4, p. 1434-1440, Apr. 2002.
- LEE, W. M. Hepatitis B virus infection. *New Engl. J. Med.*, Boston, v. 337, n. 24, p. 1733-1739, Dec. 1997.
- LIANG, T. J. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*, Baltimore, v. 49, n. 5, p. S13-S21, May 2009. Suplemento.

- LOCARNINI, S. A. Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin. L. Dis.*, New York, v. 24, supl. 1, p. 3-10, Oct. 2004.
- LOCARNINI, S. A. **Hepatitis B vírus** : antiviral treatment and resistance. [Slide show]. Norh Melbourne, c2015. Disponível em: <http://www.powershow.com/view1/24c019-ZDc1Z/Hepatitis_B_Virus_powerpoint_ppt_presentation>. Acesso em: 15 mar. 2013.
- LUCIFORA, J. et al. Hepatitis B virus X protein is essential to initiate and mantain virus replication after infection. *J. Hepatol.*, Copenhagen, v. 55, n. 5, p. 996-1003, Nov. 2011.
- LUND, J. et al. Toll-like receptor 9-mediated recognition of herpes simplex virus-2 by plasmacytoid dendritic cells. *J. Exp. Med.*, New York, n. 198, n. 3, p. 513-520, Aug. 2003.
- MACCALLUM, F. O. Homologous serum jaundice. *LANCET*, London, v. 2, n. 1, p. 691-692, 1947.
- MARCELLIN, P. et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.*, London, v. 348, n. 9, p. 808-816, Feb. 2003.
- MARCELLIN, P. et al. For the Peginterferon Alfa-2a HbeAg-negative chronic hepatitis B study group. *N. Engl. J. Med.*, London, v. 351, n. 12, p. 1206-1217, Sept. 2004.
- MARTIN-VILCHEZ, S. et al. The molecular and pathophysiological implications of hepatitis b x antigen in chronic hepatitis b virus infection. *Rev. Med. Virol.*, Chichester, v. 21, n. 5, p. 315-329, Sept. 2011.
- MICHEL, M.; TIOLLAIS, P. Hepatitis B vaccines: protective efficacy and therapeutic potential. *Pathol. Biol.*, France, v. 58, n. 4, p. 288-295, Aug. 2010.
- MICHIELSEN, P. P.; FRANCOUE, S. M.; VAN DONGEN, J. L. Viral hepatitis and hepatocelular carcinoma. *World J. Surg. Oncol.*, London, v. 3, n. 26, p. 1-18, May 2005.
- MORETTA, L. et al. Human natural killer cells: molecular mechanisms controlling NK cell activation and tumor cell lysis. *Immunol. Lett*, Amsterdam, n. 100, n. 1, p. 7-13, Aug. 2005.
- NAKAMICHI, K. et al. Rabies Virus-Induced Activation of Mitogen-Activated Protein Kinase and NF- κ B Signaling Pathways Regulates Expression of CXC and CC Chemokine Ligands in Microglia. *J. Virol.*, London, n. 79, n. 18, p. 11801-11812, Sept. 2005.
- NAKAMURA, I. et al. Pathogenesis of experimental neonatal woodchuck hepatitis virus infection: chronicity as an outcome of infection is associated with a diminished acute hepatitis that is temporally deficient for the expression of interferon gamma and tumor necrosis factor-alpha messenger RNAs. *Hepatology*, Baltimore, n. 33, n. 2, p.439-447, Feb. 2001.
- NAZAR, A. S. et al. J. Induction of IP-10 chemokine promoter by measles virus: comparison with interferon- γ shows the use of the same response element but with differential DNA-protein binding profiles. *J. Neuroimmunol.*, Amsterdam, n. 77, n. 1, p. 116-127, July 1997.
- NEVILLE, L. F.; MATHIAK G.; BAGASRA, O. The immunobiology of interferon-gamma inducible protein 10 kD (IP-10): a novel, pleiotropic member of the C-X-C chemokine superfamily. *Cytokine Growth Factor Rev.*, Amsterdam, n. 8, n. 3, p. 207-219, Sept. 1997.
- NGUYEN, D. H.; LUDGATE, L.; HU, J. Hepatitis B virus: cellinteractions and pathogenesis. *J. Cel. Physiol.*, Philadelphia, v. 16, n. 2, p. 289-294, Aug. 2008.
- NISHIOJI, K. et al. Increase of chemokine interferon-inducible protein-10 (IP-10) in the serum of patients with autoimmune liver diseases and increase of its mRNA expression in hepatocytes. *Clin. Experimental Immunol.*, London, v. 123, n. 2, p. 271-279, Feb. 2001.
- ONO-NITA, S. K. **Atualização da abordagem clínica da hepatite B**. São Paulo, 2010. [Slides apresentados no VI Simpósio Estadual de Hepatites Virais B e C, HCFMUSP]. Disponível em: <<http://slideplayer.com.br/slide/1581855/>>. Acesso em: 15 abr. 2015.
- OTT, J. J. et al. Global epidemiology of hepatitis b virus infection: new estimates of age-specific HBsAgseroprevalence and endemicity. *Vaccine*, Netherlands, v. 30, n. 12, p. 2212-2219, Mar. 2012.
- PALUMBO, E. et al. Immigration and hepatitis B virus: epidemiological, clinical and therapeutic aspects. *East Mediterr. Health J.*, Egypt, v. 14, n. 4, p. 784-790, July/Aug. 2008.
- PARANÁ, R.; ALMEIDA, D. HBV Epidemiology in Latin America. *J. Clin. Virol.*, Amsterdam, v. 34, supl. 1, p. 130-133, Dec. 2005.

- PATIENT, R. HOURIOUX, C.; ROINGEARD, P. Morphogenesis of hepatitis B virus and its subviral envelope particles. *Cell. Microbiol.*, Oxford, v. 11, n. 11, p. 1566-1570, Nov. 2009.
- PEREIRA, L. M. M. B. et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, Baltimore, v. 81, n. 2, p. 240-247, Aug. 2009.
- PERKINS, J. **Medical and Scientific Illustrations: Infectious disease – hepatitis B virus.** C2002. Disponível em: <<http://people.rit.edu/japfaa/infectious.html>>. Acesso em: 10 fev. 2014.
- PERZ, J. F.; ALTER, M. J. The coming wave of HCV-related liver disease: dilemmas and challenges. *J. Hepatol.*, Copenhagen, n. 44, n. 3, p. 441-443, Mar. 2006.
- PRINCE, A. M. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Washington, v. 60, n. 3, p. 814-827, July 1968.
- PUNGAPONG, S.; KIM, R. W.; POTERUCHA, J. J. Natural history hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin. Proc.*, Rochester, v. 82, n. 8, p. 967-975, Aug. 2007.
- RANEY, A. K.; McLACHLAN, A. Molecular Biology of the Hepatitis B Virus. In: McLACHLAN, A. (Ed.). **Molecular Biology of Hepatitis B Virus.** Florida: CRC Press, 1991. p. 1-38.
- REHERMANN, B.; NASCIMBENI, M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat. Rev. Immunology*, v. 5, p. 215-229, 2005.
- RIO DE JANEIRO. Secretaria Municipal de Saúde. Gerência de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Vigilância Sanitária. **Boletim HIV e hepatites virais.** Rio de Janeiro: SVS, 2007.
- ROBERTS, A. B. et al. Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Washington, v. 83, n. 12, p. 4167-4171, June 1986.
- ROCKEY, D. C. Hepatic fibrinogenesis and hepatitis C. *Semin. Gastrointest. Dis.*, Philadelphia, v. 11, n. 2, p. 69-83, apr. 2000.
- ROSSI, D.; ZLOTNIK, A. The Biology of Chemokines and their Receptors. *Annu. Rev. Immunol.*, California, v. 18, n. 1, p. 217-242, 2000.
- SAID, Z. N. A. An overview of occult hepatitis B virus infection. *World J. Gastroenterology.*, Beijing, v. 17, n. 15, p. 1927-1938, Apr. 2011.
- SHIM, J. H. et al. Efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B resistant to both lamivudine and adefovir or to lamivudine alone. *Hepatology*, Baltimore, v. 50, n. 4, p. 1064-1071, Oct. 2009.
- THIMME, R. et al. Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Washington, v. 99, n. 24, p. 15661-15668, Nov. 2002.
- THIMME, R. et al. CD8+ T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J. Virol.*, Washington, v. 77, n. 1, p. 68-76, Jan. 2003. DOI:10.1128/JVI.77.1.68-76.
- VIERLING, J. M. The immunology of hepatitis B. *Clin. Liver Dis.*, Philadelphia, v. 11, n. 4, p. 727-759, Nov. 2007.
- VINADER-CAEROLS, C.; PARRA, A.; MONLEÓN, S. Effects of antidepressants on inhibitory avoidance in mice: a review. In: LU, R. B. (Ed.). **Effects of antidepressants.** Rijeka: Intech, 2012. p. 78-81. cap. 2.
- WEBSTER, G. J. M. et al. A. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamics and cellular immune mechanisms. *Hepatology*, Baltimore, v. 32, p. 1117-1121, Nov. 2000.
- WIELAND, S. F.; CHISARI, F. V. Stealth and cunning: hepatitis B and hepatitis C viruses. *J. Virol.*, Washington, v. 79, n. 15, p. 9369-9380, Aug. 2005.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Hepatitis B - Fact Sheet n. 204.** Geneva, 2012. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>>. Acesso em: 2 set. 2014.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Progress towards global immunization goals 2006: summary presentation of key indicators.** Geneva: WHO, 2007.
- XU, C. et al. Hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.*, Ireland, v. 345, n. 2, p. 216-222, Apr. 2014.
- ZHANG, L. J.; WANG, X. Z. Interleukin-10 and chronic liver disease. *World J. Gastroenterol.*, Beijing, v. 12, n. 11, p. 1681-1685, Mar. 2006.

ZHANG, X.; ZHANG, H.; YE, L. Effects of hepatitis B virus x protein on the development of liver cancer. *J. Lab. Clin. Med.*, St. Louis, v. 147, n. 2, p. 58-66, Feb. 2006.

ZHU, P. et al. Polymorphism analyses of hepatitis B virus x gene in hepatocellular carcinoma patients from Southern China. *Acta Bioch. Biophys.*, Shanghai, v. 39, n. 4, p. 265-272, Apr. 2007.

ZOULIM, F. Assessment of treatment efficacy in HBV infection and disease. *J. Hepatology*, Baltimore, v. 44, n. 1, p. 95-99, Nov. 2006.

AZULEJOS DA REITORIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



Cena teatral com a participação de um anão cuja presença sempre fora apreciada pelas cortes.

AVALIAÇÃO MORFOMÉTRICA DA FARINGE EM INDIVÍDUOS CLASSE I E II ESQUELÉTICA PELA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE FEIXE CÔNICO

*Milena Barreto de Arruda Cabral
Adelmir Souza-Machado
Iêda Margarida Crusoé Rebello*

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A faringe é a região anatômica do espaço aéreo (EA) que está diretamente relacionada ao surgimento de distúrbios respiratórios, por não possuir estrutura óssea ou cartilaginosa. Sua forma e comprimento variam entre paciente normais e pacientes com problemas de ordem respiratória. (RODENSTEIN et al., 1990)

A patência da via aérea depende de delicado equilíbrio entre a pressão no espaço aéreo e as forças dilatadoras nos tecidos moles heterogêneos que circundam o espaço aéreo. A dimensão estática, composição e forma da via aérea e de seus tecidos moles definem a tendência ao colapso. (BILSTON; GANDEVIA, 2013)

As dimensões do espaço aéreo (EA) têm mostrado a existência de uma relação de proporção com o crescimento das bases ósseas. O EA é maior quando existe um crescimento normal da maxila e da mandíbula e o padrão de crescimento facial ocorre no sentido anti-horário. De forma contrária, o espaço aéreo é menor quando o crescimento da maxila e mandíbula é deficiente e o crescimento facial ocorre no sentido horário. (HATCHER, 2010)

Estudos prévios sugerem que alterações anatômicas craniofaciais têm papel fundamental no desenvolvimento de distúrbios respiratórios obstrutivos. A determinação de pontos de obstrução no espaço aéreo, através de mensurações de volume, área ou distâncias entre suas estruturas, é importante para um correto diagnóstico e a escolha do tratamento. Com isso, os métodos de imagens assumem especial importância.

A imagem em três dimensões (3D) permite avaliação e mensurações do complexo craniofacial de forma mais adequada, uma vez que pode ser vista em todos os planos. A tomografia computadorizada (TC) é um exame que produz imagens tridimensionais com uma qualidade que permite verificar as diferentes densidades que existem entre os tecidos moles e duros. É um método de diagnóstico tridimensional muito usado para avaliar as variações anatômicas, porém possui indicação restrita, devido à sua alta dose de radiação e ao alto custo. (KIM et al., 2010; LENZA et al., 2010) A ressonância magnética tem sido considerada

o melhor exame de diagnóstico tridimensional para avaliar o espaço aéreo, pois permite a visualização de tecidos moles com precisão. Ainda é um exame muito dispendioso, difícil de ser executado, pois requer alguns cuidados para sua realização. (SCHWAB, 1998)

A tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) é um método de diagnóstico em 3D recentemente introduzido na área odontológica e vem sendo muito utilizado pelos ortodontistas para o diagnóstico e planejamento do tratamento ortodôntico. Com a imagem de TCFC, é possível avaliar e medir o espaço aéreo faríngeo com precisão (ABOUDARA et al., 2009; ALVES JUNIOR et al., 2012; GHONEIMA; KULA, 2013; KIM et al., 2010), pois sua qualidade se assemelha muito à da imagem de TC (LIANG et al., 2010), apresentando as vantagens de possuir menor dose de radiação e menor custo. (SCARFE; FARMAN, 2008)

O estudo das dimensões do espaço aéreo superior em diferentes padrões esquelético-faciais é importante para o diagnóstico e o planejamento do tratamento, principalmente em pacientes que possuem discrepâncias esqueléticas craniofaciais e que poderiam ser submetidos à cirurgia ortognática. A forma do espaço aéreo também pode contribuir para a sua patência, e, assim, influenciar no diagnóstico e tratamento desses pacientes.

O ESPAÇO AÉREO SUPERIOR

ANATOMIA DO ESPAÇO AÉREO SUPERIOR

O espaço aéreo superior (EAS), também chamado de via aérea superior (VAS), é o primeiro condutor para a passagem do ar para dentro dos pulmões (AYAPPA; RAPOPORT, 2003) e compreende o nariz externo, as fossas nasais, a faringe, a laringe e a parte superior da traqueia (PASSOS, 2011), sendo um sistema neuromecânico dinâmico, complexo e multifuncional, responsável não apenas pela respiração, mas pela vocalização e deglutição. (BILSTON; GANDEVIA, 2013; RAMOS, 2009) Suas paredes são formadas por tecido mole e inclui as amígdalas, o palato mole, a úvula, a língua e as paredes laterais da faringe. Suas dimensões são determinadas pela ação dilatadora e constritora de vários músculos e das únicas estruturas ósseas craniofaciais como a mandíbula e o osso hioide. (AYAPPA; RAPOPORT, 2003; MARTINS et al., 2007)

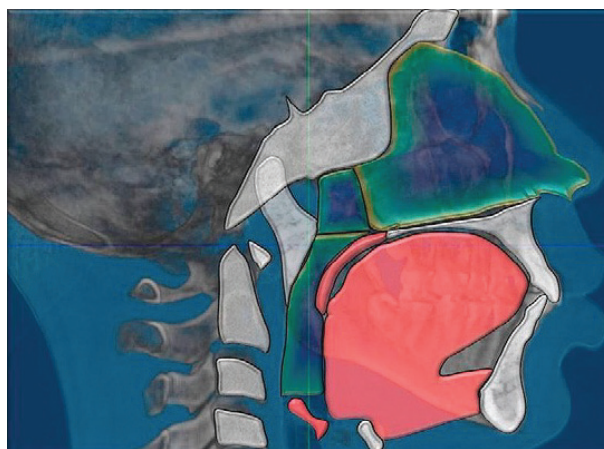
As fossas nasais, que vão das narinas até o palato duro, são responsáveis por filtrar, umedecer e aquecer o ar inspirado do meio externo, além de ter a função olfativa. A faringe, que participa tanto da respiração quanto da deglutição, pode ser dividida em nasofaringe, região ao fundo da cavidade nasal e acima do palato mole, orofaringe, do palato duro ao palato mole (retropalatal) e do palato mole à epiglote (retroglossal), e a hipofaringe, da epiglote à laringe (LI et al., 2011) (Figura1). A laringe, um órgão curto, faz a conexão da faringe com a traqueia, que conduz o ar ao pulmão, e participa da função de vocalização do espaço aéreo superior.

As fossas nasais, a laringe e a traqueia são partes do EAS constituídas de estruturas rígidas, osteocartilaginosas, ou estão fixadas a essas estruturas, e têm forma pouco influenciada pela respiração. A faringe, principalmente a orofaringe, por ser um tubo formado por

tecido mole e muscular, sem estruturas rígidas para manter seu calibre, sofre alteração na sua forma durante o processo respiratório. (PASSOS, 2011)

A nasofaringe é uma porção da faringe que, normalmente, não dá passagem a alimentos e líquidos. Seu teto e sua parede posterior estão adjacentes ao corpo do osso esfenóide e a porção basilar do osso occipital, onde está presente a tonsila faríngea. (GONÇALES, 2006; OH et al., 2011) Seu calibre e sua forma não sofrem grandes influências das diferenças de pressão da via aérea superior durante as fases da respiração, por estar muito próxima a estruturas rígidas. (PASSOS, 2011)

Figura 1 – Anatomia do espaço aéreo superior. Regiões do espaço aéreo superior (verde e azul), limites ósseos (branco) e de tecido mole (laranja).



Fonte: Hatcher (2010)

A orofaringe possui, na sua parte anterior, o palato mole, a língua, as tonsilas linguais e a cavidade bucal. Sua parede posterior é composta por músculos constritores que estão na parte anterior à coluna cervical. O osso hioide e a mandíbula se encontram em posição anterior à hipofaringe, e os músculos que se encontram à frente do osso hióide é que ajudam na patência da via aérea. (GONÇALES, 2006)

O osso hioide é o único osso do corpo que não se articula a outro osso, pois se conecta à mandíbula, à faringe e ao crânio através de músculos e ligamentos. (SHENG et al., 2009) Em indivíduos saudáveis, ele se encontra no nível da terceira (C3) e quarta (C4) vértebras cervicais, sendo a distância entre o osso hioide e o plano mandibular de aproximadamente 12 mm. (SALLES et al., 2005) Sua posição é de fundamental importância na manutenção da passagem de ar no espaço aéreo, uma vez que músculos nele inseridos, como o geniiohióide e miloioídeo, originam-se próximos à sínfise mandibular. (SHENG et al., 2009)

Existem mais de 20 músculos presentes na região do espaço aéreo superior. São músculos reguladores da posição do palato mole, músculos da língua, músculos que estabilizam o osso hioide e músculos das paredes posterior e laterais da faringe. (AYAPPA; RAPOPORT,

2003) A ação desses músculos estabiliza a via aérea e impede a tendência de colapso da faringe durante a inspiração, quando é gerada pressão negativa intratorácica. (MALHOTRA; WHITE, 2002; PIERCE et al., 2007; SALLES et al., 2005)

O músculo genioglosso, músculo da língua, é um dos mais importantes na dilatação da faringe durante a respiração. (SALLES et al., 2005) Durante a inspiração, em contrapartida à a pressão negativa no espaço aéreo, o genioglosso move de 0,5 a 2 mm para uma posição anterior, voltando a uma posição mais posterior durante a expiração. (BILSTON; GANDEVIA, 2013)

As dimensões do espaço aéreo da espinha nasal posterior até o topo da terceira vértebra cervical (C3), região que representa a orofaringe, aumentam da infância até o início da fase adulta, passando por um período de estabilidade, após o qual decrescem de forma contínua. O volume total, o comprimento e a menor área transversal crescem até os 20 anos de idade e decrescem rapidamente após os 50 anos, quando existe uma perda de tônus muscular. (SCHENDEL; JACOBSON; KHALESSI, 2012)

Usualmente a faringe apresenta uma configuração horizontal, com maior distância axial no sentido lateral. A forma da faringe, portanto, é elíptica, com seu maior diâmetro no sentido transversal. (RODENSTEIN et al., 1990; VERBRAECKEN; DE BACKER, 2009) Durante a inspiração, quando ocorre uma pressão negativa intraluminal, apenas um pequeno estreitamento é visto, o que sugere que a ação dos músculos dilatadores do espaço aéreo compensa a pressão que resultaria em colapso. (MALHOTRA; WHITE, 2002; VERBRAECKEN; DE BACKER, 2009)

OBSTRUÇÃO DO ESPAÇO AÉREO SUPERIOR

A respiração nasal é um processo funcional vital, que protege as vias aéreas superiores, uma vez que o ar inspirado pelo nariz é purificado, filtrado, aquecido e umidificado até chegar ao pulmão (BIANCHINI; GUEDES; VIEIRA, 2007), além de ser um dos fatores responsáveis pelo adequado desenvolvimento morfológico do complexo craniofacial. (ABOUDARA et al., 2009; KIM et al., 2010) Uma obstrução em qualquer ponto da via aérea superior acarreta distúrbios respiratórios, uma vez que dificulta a passagem de ar através da respiração nasal. (RAMOS, 2009)

Em qualquer circunstância, a patência da via aérea depende de um delicado equilíbrio entre a pressão no espaço aéreo e as forças dilatadoras nos tecidos moles heterogêneos que a circundam. (BILSTON; GANDEVIA, 2013; PIERCE et al., 2007) O comportamento mecânico dos tecidos que estão presentes no EA é realizado por componentes tanto passivos quanto ativos. Os componentes passivos, que incluem o tamanho estático, a composição e a forma do espaço aéreo e dos tecidos moles, governam a predisposição ao colapso. Os componentes ativos derivam de mudanças dinâmicas no ciclo respiratório, como a atividade muscular produzida pelos comandos reflexo e central e a pela deformação tecidual

produzida por mudanças de pressão no espaço aéreo. Esses componentes podem aumentar ou diminuir a predisposição ao colapso. (BILSTON; GANDEVIA, 2013)

Por ser um tubo flexível, que participa tanto do processo respiratório quanto do processo alimentar, a faringe possui um mecanismo sofisticado, que a leva ao colapso durante a deglutição, protegendo a via aérea. Para iniciar a deglutição, a mandíbula retrai, geralmente em oclusão cêntrica, os músculos da língua se contraem, o osso hioide assume uma posição mais elevada, e os músculos do palato mole e constritores da faringe contraem. Ao fim da deglutição, os músculos constritores relaxam, os dilatadores contraem, a mandíbula volta à posição fisiológica de descanso, o que faz a via aérea retornar ao normal para a respiração. (GONÇALES, 2006)

A respiração ou ventilação pulmonar é a troca de ar entre o pulmão e o meio externo, em que o ar inspirado é rico em oxigênio e o ar expirado é rico em gás carbônico. Para que ocorra a entrada de ar durante a inspiração, deve existir uma diferença de pressão entre o meio interno e o meio externo, em que a pressão intratorácica deve ser menor que a do meio ambiente. Essa diferença de pressão, durante a inspiração, tende a promover um colapso da via aérea. (HATCHER, 2010; MALHOTRA; WHITE; 2002)

A configuração da faringe é essencial para a função respiratória, pois é o único segmento do espaço aéreo superior que pode sofrer colabamento (McCRILLIS et al., 2009), sendo a região anatômica do trato respiratório que está diretamente relacionada ao surgimento de distúrbios respiratórios obstrutivos. Ela é dividida anatomicamente em três partes, mas a orofaringe, que compreende a região retropalatal e a retroglossal, é o segmento com maior possibilidade de obstrução. (PASSOS, 2011; ZINSLY et al., 2010) A ação dos músculos dilatadores da faringe é que mantém o lúmen da orofaringe para a constante passagem de ar, já que não existem ossos ou cartilagens nesse segmento. (AYAPPA; RAPOPORT, 2003)

Os músculos que aumentam o lúmen do espaço aéreo ficam localizados ao longo da borda anterior da faringe, promovendo um aumento do diâmetro anteroposterior durante a inspiração. Existem músculos também ao longo das paredes lateral e posterior da faringe, embora eles atuem durante a expiração, pois sua ação é de constrição e não de dilatação da faringe. (LEITER, 1996) Assim, quando a faringe tem uma configuração normal, ou seja, elíptica com maior diâmetro no sentido transversal, apresenta menor risco de colapso.

A resistência mecânica do espaço aéreo está relacionada à dificuldade da passagem de ar durante o processo de respiração. A redução no raio do lúmen do espaço aéreo, devido a qualquer fator, aumenta sua resistência mecânica, uma vez que a resistência é inversamente proporcional ao raio segundo *lei de Poiseuille*. Para a manutenção do fluxo de ar, quando a resistência está elevada, é necessário aumentar o esforço inspiratório, o que eleva a tendência de colapso da faringe. (ABRAMSON et al., 2010; HATCHER, 2010; LI et al., 2011)

A obstrução das vias aéreas superiores pode levar o indivíduo a desenvolver vários problemas respiratórios, desde uma respiração bucal a uma Apneia Obstrutiva do Sono (AOS). A AOS, é uma alteração caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial ou completa das VAS durante o sono (ABRAMSON et al., 2010), podendo gerar

consequências ainda mais graves, como o desenvolvimento de patologias cardiovasculares. (PASSOS, 2011)

Durante o sono, a patência do espaço aéreo superior requer uma coordenação constante do comportamento neural e mecânico. (BILSTON; GANDEVIA, 2013) Os músculos dilatadores do EAS diminuem sua atividade, o que resulta no decréscimo do seu tamanho e aumento de sua resistência. O estreitamento da via aérea pode ocorrer na direção antero-posterior, como resultado do espessamento ou movimento posterior da língua e do palato mole, ou pode ocorrer no sentido lateral, como resultado do espessamento das paredes laterais da faringe. (TRUDO et al., 1998)

Qualquer fator que comprometa a dimensão do espaço aéreo superior pode ser um risco para sua obstrução. Embora alterações nos mecanismos de controle neuromuscular e ventilatório possam contribuir para a obstrução, anormalidades anatômicas fazem um papel importante nesse processo. Os fatores de risco anatômicos incluem obesidade, aumento do tecido mole da faringe e alterações craniofaciais. (SUTHERLAND; LEE; CISTULLI, 2012)

De acordo com Schwab et al. (2003), o volume dos tecidos moles circundantes do espaço aéreo superior está aumentado em pacientes com apneia do sono, sendo esse aumento um importante fator de risco para a obstrução das vias aéreas durante o sono.

ALTERAÇÕES CRANIOFACIAIS

O desenvolvimento craniofacial é bastante complexo e necessita de estudos aprofundados para seu completo entendimento. A determinação das características da face, como tamanho e forma, é resultado, principalmente, da hereditariedade, embora fatores ambientais, como hábitos respiratórios, sejam essenciais para o desenvolvimento harmônico e equilibrado do complexo craniofacial. (ALVES JUNIOR et al., 2011; HATCHER, 2010) Com base na teoria da matriz funcional de Moss, a respiração nasal, de forma integrada com outras funções como a mastigação e deglutição, promove um correto crescimento e desenvolvimento do complexo craniofacial. (ALVES JUNIOR et al., 2011)

Uma redução acentuada da passagem de ar pelo nariz pode induzir compensações anatômicas craniofaciais que incluem uma mandíbula em posição mais inferior e, posteriormente, um consequente aumento do plano mandibular e da altura da face, posição mais inferior do osso hioide e da língua, estreitamento do arco maxilar, estreitamento da base alar, entre outras. Porém esse fenótipo facial pode ocorrer secundariamente a um crescimento mandibular discrepante, o que pode promover alterações nas dimensões de resistência e patência funcional do espaço aéreo. (HATCHER, 2010) Os indivíduos podem ser classificados de acordo com sua morfologia craniofacial, no sentido anteroposterior e vertical, através da análise de suas bases ósseas maxila e mandíbula. No sentido anteroposterior ou sagital, quando existe um correto relacionamento entre a maxila e a mandíbula, os indivíduos são classificados como Classe I esquelética. Quando a mandíbula se encontra

em retrusão em relação à maxila, o indivíduo é classificado como Classe II esquelética. E, quando a mandíbula se encontra em protrusão em relação à maxila, Classe III. Tanto na classe II quanto na classe III, o problema pode estar em uma das bases ósseas ou em ambas. O avanço ou recuo das bases ósseas pode ser corrigido, a depender da situação, através da cirurgia ortognática, que é uma opção de tratamento quando existe uma discrepância severa entre a maxila e a mandíbula.

Tem sido bem documentado que existe uma forte relação entre os distúrbios respiratórios e a morfologia facial. (ALVES JUNIOR et al., 2012; SCHENDEL; JACOBSON; KHALESSI, 2012; ZINSLY et al., 2010) As dimensões do espaço aéreo têm mostrado uma relação de proporção com o crescimento das bases ósseas. O EA é maior quando existe um crescimento normal da maxila e da mandíbula e quando o padrão de crescimento facial ocorre no sentido anti-horário. De forma contrária, o espaço aéreo é menor quando o crescimento da maxila e da mandíbula é deficiente, e o crescimento facial ocorre no sentido horário. (HATCHER, 2010)

Grauer et al. (2009) mostraram, em um estudo com tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) de indivíduos adultos com diferentes padrões esqueléticos craniofaciais, que tanto o volume quanto a forma do espaço aéreo variam entre pacientes com diferentes relações anteroposteriores das bases ósseas.

Indivíduos que apresentam um padrão esquelético de classe II, com retrusão mandibular, possuem comprometimento não apenas do ponto de vista estético, mas também funcional. Existe uma redução no tamanho do espaço aéreo superior, o que altera a função respiratória normal. (IWASAKI et al., 2009; KIM et al., 2010; OH et al., 2011)

Claudino et al. (2013) caracterizaram o volume e a morfologia do espaço aéreo faríngeo de adolescentes com relação ao padrão esquelético, utilizando imagens de TCFC e o programa Dolphin Imaging®, e mostraram que o volume tem correlação negativa com o ângulo ANB, em que o padrão esquelético de classe II apresentou menores dimensões.

Em um estudo comparativo entre crianças com diferentes padrões esqueléticos anteroposteriores, utilizando TCFC, Alves Junior et al. (2012) observaram que a dimensão do espaço aéreo da faringe é estatisticamente maior em crianças com padrão esquelético de classe I que em crianças com padrão de classe II.

Kim et al. (2010) avaliaram o volume e a secção transversal do espaço aéreo de crianças com padrão esquelético de classe I e classe II, classificadas pelo valor de ANB, através de tomografia computadorizada de feixe cônico. Observaram que os indivíduos com retrognatismo, ou seja, com padrão esquelético de classe II, apresentaram menor volume e secção transversal quando comparados com os indivíduos de classe I.

Muto, Yamazaki e Takeda (2008) compararam, através de radiografia cefalométrica de perfil, o diâmetro anteroposterior do espaço aéreo faríngeo de mulheres entre 17 e 32 anos de idade com retrognatia, prognatia e normais. A região da faringe estudada se localizava entre o palato mole e a base da língua, e o resultado mostrou que o diâmetro foi maior nas

mulheres com prognatismo, seguida das mulheres com mandíbula normal e com retrognatismo.

Iwasaki et al. (2009) mostraram, através da comparação entre imagens de TCFC, que crianças com padrão esquelético de classe III apresentam espaço aéreo maior do que aquelas com padrão de classe I.

Estudos que comparam o espaço aéreo antes e depois de cirurgia ortognática mostram que ocorrem mudanças nas dimensões orofaríngeas com o reposicionamento das bases ósseas. (KOCHEL et al., 2013; TURNBULL; BATTAGEL, 2000; VALLADARES-NETO et al., 2013) Kochel et al. (2013) compararam o volume da orofaringe de indivíduos adultos com padrão esquelético de classe II que se submeteram a cirurgia ortognática de avanço mandibular e encontraram maiores volumes após o procedimento cirúrgico.

Alguns estudos mostram que a conformação da faringe e sua dimensão também são importantes para a manutenção do seu calibre intraluminal e evitar obstruções. (LEITER, 1996) Em pacientes normais, a forma da faringe é elíptica, com maior diâmetro no sentido transversal, enquanto que, em pacientes com distúrbios respiratórios obstrutivos, ela pode se apresentar mais circular ou elíptica, com maior diâmetro no sentido anteroposterior (RODENSTEIN et al., 1990; VERBRAECKEN; DE BACKER, 2009), além de mais comprida, o que aumenta a possibilidade de eventos obstrutivos. (ABRAMSON et al., 2010)

Alterações equivalentes no diâmetro anteroposterior de faringes com mesma área e com formas diferentes não promovem mudanças equivalentes na área do espaço aéreo. O ganho na área do espaço aéreo de uma faringe com maior diâmetro no sentido lateral é maior que numa faringe com maior diâmetro anteroposterior. (LEITER, 1996)

Hora et al. (2007) compararam o espaço aéreo através da imagem de ressonância magnética, na região da orofaringe de pacientes obesos, com Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) e obesos sem SAOS e verificaram uma diminuição no sentido transversal da faringe na região retroglossal dos pacientes que apresentavam o distúrbio respiratório, relacionando a alteração anatômica da faringe com a presença da doença.

MÉTODOS TRIDIMENSIONAIS DE IMAGEM PARA AVALIAR ESPAÇO AÉREO

Os distúrbios respiratórios não são diagnosticados através de imagens, embora elas possam permitir a identificação de vias aéreas com risco de obstrução, além de características anatômicas que possam contribuir para o surgimento de tais distúrbios. (HATCHER, 2010; SCHENDEL; JACOBSON; KHALESSI, 2012) A avaliação por imagem é utilizada não como um método diagnóstico inicial, mas para avaliar as estruturas adjacentes ao espaço aéreo que não podem ser avaliadas durante exame clínico. (PASSOS, 2011)

Existe um interesse crescente no estudo da relação entre a anatomia do espaço aéreo faríngeo e a morfologia craniofacial. Entretanto, a maioria dessas pesquisas tem sido realizada por meio de exames em 2D, como as radiografias cefalométricas de perfil, limitando-se

a mensurações bidimensionais e sobreposição das estruturas bilaterais do complexo craniofacial. (ALVES JUNIOR et al., 2012; EL; PALOMO, 2010; KIM et al., 2010) Além disso, esse tipo de exame não permite a visualização da imagem no plano axial, que é fisiologicamente o plano mais relevante de ser avaliado, por ser perpendicular ao fluxo de ar. (ABRAMSON et al., 2010)

O método de imagem ideal deve proporcionar alta resolução na representação anatômica e dos tecidos moles circundantes do espaço aéreo superior (SCHWAB, 1998), uma vez que o aumento do tecido mole ao redor da faringe e as alterações anatômicas craniofaciais e faríngeas são fatores de risco importantes para a obstrução do espaço aéreo superior. (SUTHERLAND; LEE; CISTULLI, 2012)

A capacidade de produzir imagens dinâmicas durante a vigília e o sono é importante no estudo anatômico das vias aéreas de indivíduos com distúrbio respiratório do sono, uma vez que o espaço aéreo apresenta comportamento diferente nas duas situações. (SCHWAB, 1998)

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A ressonância magnética é, provavelmente, o melhor método para avaliar o espaço aéreo (SCHWAB, 1998). Entretanto, mesmo apresentando muitas vantagens em relação a outros exames, possui desvantagens relevantes. Esse método de imagem promove excelente resolução do espaço aéreo e de seus tecidos moles vizinhos, inclusive do tecido adiposo, podendo determinar volume e área axial com precisão. Pode ser realizado com o paciente acordado, em posição supina, ou durante o sono. (SCHWAB, 1998)

O exame de ressonância magnética ainda é muito caro e não pode ser realizado em qualquer pessoa. Indivíduos que possuem algum tipo de metal no corpo, como marca-passo, pino articular, próteses metálicas, não podem fazer o exame devido ao grande campo magnético que se forma. Sua realização pode ser muito demorada, e o paciente precisa ficar imóvel durante todo o processo, o que torna o exame muito difícil de ser realizado. Além disso, a sensação de claustrofobia, quando o paciente fica deitado no aparelho, é intensa. (SCHWAB, 1998)

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Com a tomografia computadorizada (TC) é possível realizar avaliações tridimensionais (3D) das estruturas craniofaciais. A TC é muito solicitada na odontologia e pode ser utilizada para o diagnóstico de lesões traumáticas e tumorais, de distúrbios maxilares e mandibulares, no auxílio de colocação de implantes (LIANG et al., 2010), pois, com a imagem obtida, podem-se verificar, com maior precisão, as diferentes densidades que existem entre os tecidos moles e duros. (KIM et al., 2010; LENZA et al., 2010) É um método de diagnóstico tridimensional muito usado para avaliar as variações anatômicas, porém

possui indicação restrita devido a sua alta dose de radiação e seu alto custo. (KIM et al., 2010; LENZA et al., 2010)

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE FEIXE CÔNICO

Como resultado de um processo de evolução da demanda por informações tridimensionais (3D) obtidas pela tomografia computadorizada, a tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) foi desenvolvida nos anos 90 (AZEREDO et al., 2013; SCARFE; FARMAN, 2008), especialmente para a região maxilofacial e com utilização crescente na odontologia para fins de diagnóstico. Tem como resultado imagens tridimensionais que podem ser manipuladas em todos os planos, possui menor dose de radiação, menor custo, e permite avaliação do espaço aéreo faríngeo com acurácia. (ABOUDARA et al., 2009; ALVES JUNIOR et al., 2012; GHONEIMA; KULA, 2013; KIM et al., 2010; SCARFE; FARMAN, 2008) Apesar de não ser um exame apropriado para avaliar com precisão as estruturas de tecido mole, a TCFC permite a visualização clara dos limites entre o tecido mole e o espaço vazio. (LENZA et al., 2010)

A qualidade da imagem da TCFC é comparável ou superior à da imagem de TC multislice, segundo Liang et al. (2010). Eles compararam a qualidade da imagem e a visibilidade das estruturas anatômicas de uma mandíbula submetida a cinco tomógrafos de TCFC e um de TC multislice. Considerando a baixa dose de radiação e a alta resolução da imagem produzida, a TCFC pode ser benéfica para a radiologia dentomaxilofacial. (LIANG et al., 2010)

Ghoneima e Kula (2013) avaliaram a acurácia e a confiabilidade das medidas digitais volumétricas do espaço aéreo de TCFC, através da comparação com as medidas manuais de um protótipo construído em acrílico, e mostraram que o uso de imagens de TCFC é confiável para avaliar o volume e a menor área axial do espaço aéreo.

DOLPHIN IMAGING®

Com o advento da tomografia computadorizada de feixe cônico, surgiram alguns programas, desenvolvidos para a análise e a mensuração de imagens tridimensionais, que permitem a avaliação do espaço aéreo superior, como o Dolphin Imaging® (Dolphin Imaging, Charsworth, Califórnia, USA). As imagens tridimensionais produzidas no tomógrafo são arquivadas em formato Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM), tipo de arquivo reconhecido por esses programas. (EL; PALOMO, 2010)

Em um estudo que comparou a precisão e a acurácia de programas de imagem para medir o volume do espaço aéreo de imagens de TCFC, Weissheimer et al. (2012) constataram a confiabilidade do programa Dolphin Imaging®.

Com o Dolphin Imaging®, é possível avaliar o formato e o contorno do espaço aéreo superior nas três dimensões, assim como calcular volume, área sagital e a menor área transversa de qualquer área do espaço aéreo predefinida. É possível obter a segmentação do espaço aéreo superior, podendo essa imagem ser girada e aumentada. (ZINSLEY et al., 2010)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não apenas a dimensão da faringe é importante para manter a sua patência. A conformação da faringe pode estar relacionada com a manutenção da passagem de ar, livre de obstruções. A forma da faringe, em indivíduos normais e saudáveis, é elíptica com maior diâmetro lateral. Quando a faringe já possui diâmetro lateral diminuído, este processo pode promover obstrução, pois existe um aumento do diâmetro anteroposterior, durante a respiração, principalmente pela ação do músculo genioglosso, ocorrendo uma leve constrição das paredes laterais.

Indivíduos com discrepância esquelética craniofacial severa, como classe II e classe III, possuem indicação para cirurgia ortognática de avanço ou recuo das bases ósseas, a depender de cada caso. A cirurgia pode alterar a anatomia e as dimensões da orofaringe, e contribuir para uma melhora ou piora da função respiratória do paciente.

Os métodos de diagnósticos por imagem tridimensionais podem acrescentar informações importantes para o diagnóstico e tratamento de distúrbios relacionados a passagem de ar durante a respiração, pois através de mensurações de volume, área e distâncias entre suas estruturas, possibilita a visualização de pontos de obstrução no espaço aéreo. Além de contribuir na decisão de tratamentos mais invasivos, que possam interferir no padrão respiratório do paciente.

REFERÊNCIAS

- ABOUDARA, C. et al. Comparison of airway space with conventional lateral headfilms and 3-dimensional reconstructions from cone-beam computed tomography. *Am. j. orthod. dentofacial orthop.*, St. Louis, v. 135, n. 4, p. 468-479, 2009.
- ABRAMSON, Z. et al. Three-dimensional computed tomographic analysis of airway anatomy in patients with obstructive sleep apnea. *J. oral maxillofac. surg.*, Philadelphia, v. 68, n. 2, p. 354-362, 2010.
- ALVES JUNIOR, M. et al. Evaluation of pharyngeal airway space amongst different skeletal patterns. *Int. j. oral maxillofac. surg.*, Copenhagen, v. 41, n. 7, p. 814-819, July, 2012.
- ALVES JUNIOR, M. et al. Three-dimensional assessment of the pharyngeal airway in nasal- and mouth-breathing children. *Int. j. pediatr. otorhinolaryngol.*, Amsterdam, v. 75, n. 9, p. 1195-1199, Setp. 2011.
- AYAPPA, I.; RAPOPORT, D. M. The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. *Sleep med. rev.*, London, v. 7, n. 1, p. 9-33, Feb. 2003.
- AZEREDO, F. et al. Computed gray levels in multislice and cone-beam computed tomography. *Am. j. orthod. dentofacial orthop.*, St. Louis, v. 144, n. 1, p. 144-155, July 2013.
- BIANCHINI, A. P.; GUEDES, C. F.; VIEIRA, M. M. Estudo da relação entre a respiração oral e o tipo facial. *Rev. bras. otorrinolaringol.*, Rio de Janeiro, v. 73, n. 4, p. 500-505, jul./ago. 2007.
- BILSTON, L. E.; GANDEVIA, S. C. Biomechanical properties of the human upper airway and their effect on its behavior during breathing and in obstructive sleep apnea. *J. appl. physiol.*, Washington, p. 1-28, July 2013. Disponível em: <<http://jap.physiology.org/content/early/2013/07/02/japphysiol.00539.2013.long>>. Acesso em: 4 ago. 2013.
- CLAUDINO, L. V. et al. Pharyngeal airway characterization in adolescents related to facial skeletal pattern: a preliminary study. *Am. j. orthod. dentofacial orthop.*, St. Louis, v. 143, n. 6, p. 799-809, June 2013.
- EL, H.; PALOMO, J. M. Measuring the airway in 3 dimensions: a reliability and accuracy study. *Am. j. orthod. dentofacial orthop.*, St. Louis, v. 137, n. 4, p. S50.e1- S50.e9, Apr. 2010. Supplement 1.
- GHONEIMA, A.; KULA, K. Accuracy and reliability of cone-beam computed tomography for airway volume analysis. *Eur. j. orthod.*, Oxford, v. 35, n. 2, p. 256-261, Apr. 2013.

- GONÇALES, E. S. **Estudo cefalométrico computadorizado do espaço aéreo faríngeo de pacientes submetidos à cirurgia ortognática para correção de prognatismo mandibular**. 2006. 161 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, Bauru, 2006.
- GRAUER, D. et al. Pharyngeal airway volume and shape from cone-beam computed tomography: relationship to facial morphology. *Am. j. orthod. dentofacial orthop.*, St. Louis, v. 136, n. 6, p. 805-814, Dec. 2009.
- HATCHER, D.C. Cone beam computed tomography: craniofacial and airway analysis. *Sleep med. clin.*, London, v. 5, n. 1, p. 59-70, 2010.
- HORA, F. et al. Clinical, anthropometric and upper airway anatomic characteristics of obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration*, Basel, v. 74, n. 5, p. 517-524, Aug. 2007.
- IWASAKI, T. et al. Oropharyngeal airway in children with class III malocclusion evaluated by cone-beam computed tomography. *Am j. orthod. dentofacial orthop.*, St. Louis, v. 136, n. 3, p. 318.e1-318.e9, Sept. 2009.
- KIM, Y. J. et al. Three-dimensional analysis of pharyngeal airway in preadolescent children with different anteroposterior skeletal patterns. *Dental press j. orthod.*, Maringá, PR, v. 137, n. 3, p. 306.e1-306.e11, Mar. 2010.
- KOCHEL, J. et al. Short-term pharyngeal airway changes after mandibular advancement surgery in adult classe II-patients – a three-dimensional retrospective study. *J. orofac. orthop.*, Munich, v. 74, n. 2, p. 137-152, Mar. 2013.
- LEITER, J. C. Upper airway shape: is it important in the pathogenesis of obstructive sleep apnea? *Am. j. respir. crit. care med.*, New York, v. 153, n. 3, p. 894-898, Mar. 1996.
- LENZA, M. G. et al. An analysis of different approaches to the assessment of upper airway morphology. *Orthod. craniofac. res.*, Oxford, v. 13, n. 2, p. 96-105, May 2010.
- LI, Y. et al. Anatomic predictors of retropalatal mechanical loads in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration*, Basel, v. 82, n. 3, p. 246-253, June 2011.
- LIANG, X et al. A comparative evaluation of Cone Beam Computed Tomography (CBCT) an Multi-Slice (MSCT). Part I: on subjective image quality. *Eur. j. radiol.*, Stuttgart, v. 75, n. 2, p. 265-269, Aug. 2010.
- MCCRILLIS, J. M. et al. Obstructive sleep apnea and the Use of Cone Beam Computed Tomography in Airway Imaging: a review. *Semin. orthod.*, Philadelphia, v. 15, n. 1, p. 63-69, Mar. 2009.
- MALHOTRA, A.; WHITE, D. P. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*, London, v. 360, n. 9328, p. 237-245, July 2002.
- MARTINS, A. B. et al. Síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono. Fisiologia. *J. bras. pneumol.*, Brasília, DF, v. 33, n. 1, p. 93-100, jan./fev. 2007.
- MUTO, T.; YAMAZAKI, A.; TAKEDA, S. A cephalometric evaluation of the pharyngeal airway space in patients with mandibular retrognathia and prognathia, and normal subjects. *Int. j. oral maxillofac. surg.*, Copenhagen, v. 37, n. 3, p. 228-231, 2008.
- OH, K. M. et al. Three-dimensional analysis of pharyngeal airway form in children with anteroposterior facial patterns. *Angle orthod.*, Appleton, v. 81, n. 6, p. 1075-1082, Nov. 2011.
- PASSOS, U. L. **Avaliação da faringe de pacientes portadores de apnéia obstrutiva do sono, por meio de tomografia computadorizada multislice, obtida em vigília e durante o sono**. 2011. 117 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.
- PIERCE, R. et al. Upper airway collapsibility, dilator muscle activation and resistance in sleep apnoea. *Eur. respir. j.*, Copenhagen, v. 30, n. 2, p. 345-353, Aug. 2007.
- RAMOS, R. T. Atualização na síndrome da apnéia obstrutiva do sono em pediatria. *Pulmão RJ*, Rio de Janeiro, p. S2-S8, 2009. Suplemento 1.
- RODENSTEIN, D. O. et al. Pharyngeal shape and dimensions in healthy subjects, snorers, and patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*, London, v. 45, n. 10, p. 722-727, Oct. 1990.
- SALLES, C. et al. Síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono: análise cefalométrica. *Rev. bras. otorrinolaringol.*, Rio de Janeiro, v. 71, n. 3, p. 369-372, maio./jun. 2005.
- SCARFE, W. C.; FARMAN, A. G. What is cone-beam CT and how does it work? *Dent. clin. North Am.*, Philadelphia, v. 52, n. 4, p. 707-730, Oct. 2008.
- SCHENDEL, A. S.; JACOBSON, R.; KHALESSI, S. Airway growth and development: a computerized 3-dimensional analysis. *J. oral maxillofac. surg.*, Philadelphia, v. 70, n. 9, p. 2174-2183, 2012.

- SCHWAB, R. J. Upper airway imaging. **Clin. chest. med.**, Philadelphia, v. 19, n. 1, p. 33-54, 1998.
- SCHWAB, R. J. et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. **Am. j. respir. crit. care med.**, New York, v. 168, n. 5, p. 522-530, Sept. 2003.
- SHENG, C. M. et al. Developmental changes in pharyngeal airway depth and hyoid bone position from childhood to Young adulthood. **Angle orthod.**, Appleton, v. 79, n. 3, p. 484-490, May 2009.
- SUTHERLAND, K.; LEE, R. W. W.; CISTULLI, P. A. Obesity and craniofacial structure as risk factors for obstructive sleep apnoea. **Respirology**, Carlton, v. 17, n. 2, p. 213-222, Feb. 2012.
- TRUDO, F. J. et al. Sate-related changes in upper airway calibre and surrounding soft-tissue structures in normal subjects. **Am. j. respir. crit. care med.**, New York, v. 158, n. 4, p. 1259-1270, Oct. 1998.
- TURNBULL, N. R.; BATTAGEL, J. M. The effects of orthognathic surgery on pharyngeal airway dimensions and quality of sleep. **J. orthod.**, Oxford, v. 27, n. 3, p. 235-247, Sept. 2000.
- VALLADARES-NETO, J. et al. Effects of mandibular advancement surgery combined with minimal maxillary displacement on the volume. **Int. j. oral maxillofac. surg.**, v. 42, n. 11, p. 1437-1445, Nov. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2013.03.018>>. Acesso em: 21 ??
- VERBRAECKEN, J. A.; DE BACKER, W. A. Upper Airway Mechanics. **Respiration**, Basel, v. 78, n. 2, p. 121-133, May 2009.
- WEISSHEIMER, A. et al. Imaging software accuracy for 3-dimensional analysis of the upper airway. **Am. j. orthod. dentofacial orthop.**, St. Louis, v. 142, n. 6, p. 801-813, Dec. 2012.
- ZINSLY, S. B. et al. Avaliação do espaço aéreo faríngeo por meio da tomografia computadorizada de feixe cônico. **Dental press j. orthod.**, St. Louis, v. 15, n. 5, p. 150-158, Sept./ Oct. 2010.

AZULEJOS DA REITORIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



Cena da vida fidalga: criada leva flores para sua senhora.

O VÍRUS DA HEPATITE C (HCV) E O VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANO TIPO 1 (HTLV-1): ASPECTOS GERAIS E A RELAÇÃO COM A SAÚDE MENTAL

*Ricardo Henrique-Araújo
Tarciana Vieira da Costa
Lucas de Castro Quarantini
Irismar Reis de Oliveira*

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A infecção pelo HCV costuma evoluir cronicamente e acometer gravemente o *status* de saúde do portador, quando este desenvolve carcinoma hepatocelular (CHC), cirrose e falência hepática. A infecção pelo HTLV-1 também evolui cronicamente e está associado ao desenvolvimento de doenças (leucemia/linfoma de células T do adulto – ATL – e paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV – TSP/HAM) que, mesmo ocorrendo em apenas um pequeno percentual de pacientes, assumem importância pela evolução deteriorante e incapacitante. Ambas as infecções são potencialmente graves, entretanto, a hepatite C se insere em um contexto médico de existência de métodos terapêuticos que, apesar de serem muitas vezes invasivos (transplante hepático) ou estarem associados a efeitos colaterais incômodos (uso de antivirais, a exemplo do interferon), trazem a esperança da erradicação do vírus e da cura. Enquanto isso, diante das limitações terapêuticas da medicina e da ciência para o tratamento do HTLV-1, os infectados por esse patógeno experienciam a desesperançosa condição de uma doença que evolui inexoravelmente sem perspectiva de melhora. Esse ambiente de horizonte sombrio das doenças pelo HTLV-1 pode predispor esses pacientes a piores indicadores de saúde mental e de qualidade de vida (QV).

HEPATITE C

Abordam-se, nesta seção, dados relevantes sobre o HCV e as doenças associadas à infecção em hospedeiros humanos, considerando os aspectos de saúde mental.

ASPECTOS INICIAIS SOBRE O VÍRUS DA HEPATITE C (HCV)

O HCV, com base em similaridades estruturais, é classificado dentro da família *Flaviviridae* e pertence ao gênero *Hepacivirus*. Seu genoma é composto por uma molécula de

ácido ribonucleico (RNA) de cadeia positiva, que codifica uma poliproteína grande de cerca de 3 mil aminoácidos (MAJOR; FEINSTONE, 1997). Esta grande proteína sofre processamento pós-tradução por enzimas virais e do hospedeiro para formar proteínas e enzimas estruturais e não estruturais do vírus. O terminal 5' do RNA viral é altamente conservado e serve como alvo útil para amplificação em ensaios de diagnóstico. A enzima polimerase do vírus de RNA não tem capacidade de revisão e, portanto, é incapaz de corrigir erros durante a replicação. Essas alterações de nucleotídeos resultam em grande heterogeneidade viral, sendo esta uma característica importante para o diagnóstico da infecção, patogênese da doença e resposta ao tratamento, além de impedir o desenvolvimento de uma vacina eficaz (FARCI et al., 1992). Seis genótipos principais e mais de 50 subtipos de HCV já foram definidos (SIMMONDS et al., 1994).

EPIDEMIOLOGIA E MÉTODOS DE TRANSMISSÃO

Em artigo recente, de acordo com o European Association for the Study of the Liver (EASL), a prevalência total mundial de anti-HCV estimada é de 1,6% (1,3-2,1%), o que corresponde a 115 (92-149) milhões de indivíduos infectados. A maioria dessas infecções, 104 (87-124) milhões, ocorre em indivíduos adultos (definidos como aqueles com mais de 15 anos), com uma taxa de infecção anti-HCV de 2,0% (1,7-2,3%). O genótipo 1 é o mais comum, representando 46% de todas as infecções, seguido pelos genótipo 3 (22%) e os genótipos 2 e 4 (13% cada) (GOWER et al., 2014).

A infecção crônica pelo HCV é encontrada em todo o mundo, sendo a África e a Ásia Central e a Oriental as regiões mais afetadas. A distribuição dos genótipos do HCV e seus subtipos varia de acordo com a região (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2015). O conhecimento da distribuição dos genótipos do HCV tem fundamentais implicações clínicas, incluindo a escolha do tratamento, pois a eficácia dos esquemas terapêuticos varia de acordo com o genótipo. Até o momento, não existem estudos publicados avaliando genótipo HCV em nível global, no entanto, entende-se que existem notáveis diferenças geográficas.

A prevalência da infecção crônica no Brasil, na faixa etária entre 10 e 69 anos, é de 1,38% (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO, 2010), com um predomínio no sexo masculino, em uma razão de sexos (M:F) de 1,4:1 (BRASIL. Ministério da Saúde, 2012).

A transmissão do HCV ocorre predominantemente por via parenteral, estando em maior risco as pessoas com história de múltiplas exposições sanguíneas, citando, como exemplo, os usuários de drogas injetáveis (UDI) ou, até mesmo, de drogas inaladas (STRAUSS, 2001). Antes de 1992, as triagens de doadores de sangue não contavam com a detecção do HCV e as transfusões sanguíneas e de hemoderivados eram consideráveis fontes de contaminação (COMTE, 2000; FERREIRA; SILVEIRA, 2004). Levando em conta a via de transmissão parenteral, bem como outras menos importantes como a via sexual e a vertical, a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2015) considera que as populações que

estão em maior risco de infecção são os UDI ou intranasais, isto é, pessoas que foram submetidas a hemotransfusões e/ou a procedimentos invasivos (produtos contaminados) em unidades de saúde que não executam práticas adequadas de controle de infecções; crianças nascidas de mães portadoras do HCV; pessoas com parceiros sexuais portadores do HCV; portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV); história de vida prisional; e pessoas com tatuagens e *piercings*.

A depender do tempo e da localidade, há variação significativa na importância de cada fator para a transmissão do HCV. No Brasil, por exemplo, evidências sugerem que a maioria dos indivíduos infectados tem idade superior a 50 anos e o principal fator de risco associado seriam as hemotransfusões sem testagem rigorosa, antes de 1992. Após este marco, ocorreu uma expressiva diminuição dessa via de transmissão e o compartilhamento de seringas entre UDI passou a ter maior importância, podendo estar relacionado aos casos entre os mais jovens (MARTINS; NARCISO-SCHIAVON; SCHIAVON, 2011).

HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO CRÔNICA PELO HCV

O HCV pode provocar quadros de infecção aguda e crônica. A infecção aguda pelo HCV é geralmente assintomática e só muito raramente está associada a doença grave com risco de morte. Cerca de 15 a 45% das pessoas infectadas eliminam espontaneamente o vírus, no prazo de 6 meses após a infecção. Muitos fatores do hospedeiro estão comumente envolvidos em sua incapacidade de clarear espontaneamente o vírus, incluindo idade, sexo e presença de comorbidades, como obesidade, esteatose hepática, consumo excessivo de bebidas alcoólicas e coinfeção com o vírus da hepatite B (HBV) e/ou HIV (NGUYEN; HU, 2014).

Aproximadamente 55-85% das pessoas infectadas pelo HCV desenvolvem infecção crônica. Devido ao seu longo curso, tem sido difícil definir completamente sua história natural. Uma revisão sistemática de 111 estudos demonstrou que a prevalência estimada de cirrose foi de aproximadamente 16% (IC 95% 14-90%) após 20 anos de infecção pelo HCV (VILLANO et al., 1999). Para os indivíduos que permanecem sem tratamento, a progressão para cirrose tem se mostrado lenta, com incidência variando entre 5% e 25% para aqueles infectados por 25-30 anos. Os fatores que aumentam a progressão da doença incluem a ingestão de álcool, sexo masculino, idade avançada no momento da infecção, obesidade e coinfeções com o HIV ou HBV. Para os doentes que desenvolvem cirrose, o risco de CHC é de cerca de 1-4% por ano, sendo a principal causa de morte por doença do fígado e de indicação de transplante hepático (KIM, 2002). Sem tratamento antiviral ou transplante, pode ocorrer maior deterioração do fígado, chegando à falência do órgão e morte (GHANY et al., 2009; GHANY et al., 2011; FEDERAL BUREAU OF PRISONS, 2012). A OMS contabiliza que cerca de 500 mil pessoas morrem a cada ano em virtude de doenças hepáticas relacionadas à hepatite C (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2015).

MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS

Os mecanismos que causam as manifestações extra-hepáticas do HCV não são completamente compreendidos. O HCV promove uma expansão clonal de células B (CARBONARI et al., 2005; CHARLES et al., 2008), gerando fator reumatoide IgM, em indivíduos susceptíveis, o que resulta na deposição de imunocomplexos em pequenos vasos e vasculite, embora os fatores de susceptibilidade sejam desconhecidos. Para outras manifestações, os mecanismos são multifatoriais, incluindo uma interação direta entre as proteínas virais e vias de sinalização intracelular, a replicação viral em células extra-hepáticas ou uma reação imunológica intensificada com efeitos sistêmicos. Sabe-se que tanto a inflamação hepática quanto a sistêmica ocorre pela ativação de vias, notadamente ocasionando liberação de citocinas e aumento do estresse oxidativo, além do acometimento por ação direta ou indireta (ação local, inflamação sistêmica, mediado pelo sistema imunológico ou perturbações metabólicas) (ADINOLFI et al., 2015). Essa ativação imune exacerbada pode conduzir a um estado inflamatório crônico, afetando vários sistemas, semelhante ao observado em infecções crônicas pelo HIV (KULLER et al., 2008).

Além das alterações provocadas no fígado, a infecção crônica pelo HCV está associada a alterações em outros órgãos e sistemas, incluindo sistemas metabólicos, cardiovasculares, neurológicos, além de condições autoimunes e imunomediadas, tais como crioglobulinemia mista, doenças da tireoide, glomerulonefrite (HIMOTO; MASAKI, 2012), linfoma não-Hodgkin, porfiria cutânea tardia e possivelmente diabetes *mellitus* (MEHTA; DUSHEIKO, 2015). Um grande estudo de coorte revelou que pacientes com infecção crônica por HCV, definida como tendo RNA-HCV detectável no soro, apresentam elevado risco de morte por ambas as doenças – hepática e não-hepática –, incluindo doenças cardiovascular e renal, em comparação com pacientes não infectados e aqueles anti-HCV positivos, mas sem RNA-HCV detectável no soro (LEE et al., 2012). Entre os acometimentos possíveis da doença também estão descritos os transtornos neuropsiquiátricos (MORAIS-DE-JESUS et al., 2014), detalhados adiante.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

De acordo com o protocolo do Ministério da Saúde (MS), o diagnóstico sorológico pode ser realizado através de testes de detecção de anticorpos (BRASIL. Ministério da Saúde, 2015). Devem ser realizados como testes de triagem na suspeita de infecção pelo HCV. De forma isolada, a presença do anti-HCV não define a presença de infecção ativa e deve ser interpretada como contato prévio com o HCV. Se o teste sorológico for positivo, deve-se confirmar o diagnóstico através de testes moleculares para detecção de ácidos nucleicos do vírus (DESMET et al., 1994). A infecção crônica pelo HCV se caracteriza pela presença de anti-HCV reagente por mais de seis meses e confirmação diagnóstica com HCV-RNA detectável. Após confirmação da infecção pelo HCV e havendo definição de tratamento, o

protocolo do MS recomenda a genotipagem do vírus, fundamental para nortear a estratégia terapêutica a ser utilizada (BRASIL. Ministério da Saúde, 2015).

Para estadiamento da hepatite crônica, é essencial a realização de biópsia hepática, com avaliação da atividade inflamatória e graus de fibrose hepática, além de indicar a realização de tratamento (SCHEUER, 1991). Quando a realização de biópsia hepática for inviável, devem ser considerados métodos não invasivos, como a elastografia hepática e os escores matemáticos APRI ou FIB4.

Conforme diretrizes do MS, o objetivo primordial do tratamento é a erradicação do vírus (BRASIL, Ministério da Saúde, 2015). Desta forma, espera-se, aumentar a expectativa e a QV dos portadores, diminuir a incidência de complicações da doença hepática crônica e reduzir a transmissão do HCV. Objetiva-se com o tratamento evitar os desfechos primários da progressão da infecção, como cirrose, CHC e óbito (EUROPEAN ASSOCIATION FOR STUDY OF LIVER, 2015).

A erradicação do vírus pelo tratamento é constatada com resultado de HCV-RNA indetectável na 12^a ou 24^a semana de seguimento pós-tratamento, conforme regime terapêutico instituído, caracterizando a resposta virológica sustentada (RVS) (MARTINOT-PEIGNOUX et al., 2010). Nos pacientes com cirrose hepática instalada, a erradicação do HCV não remove o risco de CHC ou descompensação clínica (EUROPEAN ASSOCIATION FOR STUDY OF LIVER, 2015).

O tratamento da hepatite C com interferon (IFN- α) vem sendo utilizado desde antes do isolamento genômico do HCV, quando era chamada de hepatite não-A não-B (HOOFNAGLE et al., 1986); os esquemas terapêuticos tem evoluído desde então. A incorporação de ribavirina (RBV) e, nos últimos anos, da primeira geração de inibidores de protease (telaprevir e boceprevir), aumentou o número de respondedores à terapia antiviral, elevando, porém, em contrapartida, o número e a gravidade dos eventos adversos de natureza clínica. Almeida et al. (2015) demonstraram maior taxa de complicações com terapia tripla (interferon peguilado (PegIFN) + RBV + telaprevir/boceprevir), ocorrendo anemia em quase 60% dos pacientes e mais de 30% de interrupções precoces do tratamento, sendo esses números muito mais expressivos que os observados com terapia dupla (PegIFN + RBV). Os dados desse estudo brasileiro estão em concordância com os obtidos no estudo francês CUPIC, o mais importante estudo sobre avaliação na vida real da terapia tripla (HÉZODE et al., 2014). A segunda geração de drogas *direct acting antiviral* (DAA) (sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir), na direção oposta, com a possibilidade de se combinarem entre si e evitando uso de IFN- α , são capazes de reduzir significativamente a duração e a complexidade do tratamento, bem como a incidência de efeitos adversos, em paralelo com uma taxa de RVS perto 80-90% para todos os genótipos (PETTA; CRAXI, 2015).

Até recentemente, os esquemas de tratamento da hepatite C crônica tinham como eixo central o uso de IFN- α , convencional ou peguilado, associado à RBV. Posteriormente, com a introdução das drogas da primeira geração de DAAs (boceprevir e telaprevir), o IFN- α passou a ser usado em esquemas triplos, a despeito dos frequentes efeitos colaterais. O sur-

gimento de efeitos colaterais secundários ao IFN- α pode levar à redução da dose da medicação ou mesmo suspensão do tratamento (GHANY et al., 2009; GATSELIS et al., 2014). Os efeitos colaterais mais prevalentes com o tratamento tradicional (PegIFN + RBV) são anemia e alterações tireoidianas (GHANY et al., 2009; POORDAD et al., 2013).

Na era do tratamento baseado em IFN- α , as manifestações extra-hepáticas do HCV foram frequentemente consideradas como contraindicações ao tratamento, porque este poderia agravá-las ou porque o risco do tratamento contínuo, concomitante às síndromes extra-hepáticas, poderia resultar em interações medicamentosas indesejáveis ou em toxicidades adicionais. Pacientes com histórico de doenças autoimunes, doença ou instabilidade psíquica, por exemplo, são, muitas vezes, não elegíveis para regimes contendo IFN- α (KANWAL et al., 2014).

A RELAÇÃO ENTRE HEPATITE C E TRANSTORNOS MENTAIS

A hepatite C cada vez mais é entendida como uma doença sistêmica, pois o HCV, como já exposto anteriormente, além de acometer o fígado, atua sobre outros órgãos, como rins, tireoide, olhos, intestino, sistema cardiovascular, pele e sistema nervoso central (SNC) e periférico. Doenças e sintomas neuropsiquiátricos são relativamente frequentes entre portadores do HCV, atingindo mais de 50% dos casos e não dependem necessariamente da gravidade da doença hepática, da presença de encefalopatia e da exposição a tratamento antiviral. O HCV já foi encontrado na substância branca subcortical, no córtex cerebral e em células CD68+ (macrófagos/micróglia) do tecido cerebral de pacientes infectados. Há relatos de mudanças metabólicas envolvendo as vias serotoninérgicas e dopaminérgicas, bem como atividade inflamatória mediada pela interleucina-8 (IL-8) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), ambos derivados de macrófagos/micróglia infectados e IL-1, IL-6 e IL-4 (ADINOLFI et al., 2015). Por fim, foram encontradas modificações nas razões creatina/colina, N-acetil-aspartato/creatina e mioinositol/creatina, além de alterações no metabolismo desses elementos, indicando ativação imunológica cerebral (SCHAEFER et al., 2012).

Existe uma multifatorialidade para essa relação estreita entre a infecção e as perturbações psíquicas, sendo as mais conhecidas os efeitos colaterais do IFN- α , a própria ação do vírus sobre o SNC e a coinfeção pelo HIV (GIUNTA et al., 2007). Além disso, a hepatite C, como doença crônica, já é por si só um fator de estresse em longo prazo, pois interfere na vida do indivíduo, uma vez que o leva a ter que repensar seus hábitos. A vivência dessa nova realidade é capaz de desencadear conflitos internos e sentimentos desagradáveis (ALVES et al., 2012). Ainda como estressores, podem existir preocupações com o bem-estar ao longo do tempo, estigma social comumente relacionado a doenças infectocontagiosas crônicas, presença da fadiga, perspectivas negativas acerca do tratamento e o inconveniente da submissão prolongada a acompanhamento médico e ao tratamento, com necessidade de enfrentar consultas seriadas, exames complementares e uso de medicações, com surgimento de possíveis efeitos colaterais, sem a garantia de cura.

O estigma percebido leva à ansiedade e ao medo de transmissão, causando isolamento social e diminuição da intimidade nas relações. Pelas formas de contágio, é possível que portadores do HCV sejam culpabilizados pela infecção e até taxados de irresponsáveis e indignos. Existe a possibilidade dos pacientes vivenciarem o distanciamento por parte de familiares e amigos e a discriminação (real ou percebida) em serviços de saúde e no trabalho. O estigma é capaz de interferir na QV, na autoestima e no sucesso do diagnóstico e do tratamento (MARINHO; BARREIRA, 2013).

Há uma maior prevalência de doenças mentais existentes previamente que podem ter predisposto muitos portadores do HCV a contrai-lo pela maior vulnerabilidade ao engajamento em comportamentos de risco (uso de drogas injetáveis ou inaladas, compartilhamentos de materiais contaminados, sexo desprotegido, múltiplas parcerias sexuais e história de vida prisional) (GIUNTA et al., 2007). Destarte, faz-se necessário que médicos que avaliam portadores de doenças mentais investiguem comportamentos e hábitos que se relacionem à infecção pelo HCV. Nos pacientes expostos, é fundamental que conduzam o rastreamento sorológico, inclusive pelo fato de a maioria dos psicofármacos, muitas vezes necessários para tratar esses pacientes, terem metabolização hepática e serem potencialmente hepatotóxicos (ENESCU et al., 2014).

Ansiedade e depressão estão presentes em aproximadamente 1/3 dos pacientes infectados pelo HCV (ADINOLFI et al., 2015). Vários estudos têm buscado as taxas de prevalência de depressão nessa população e os valores encontrados variam, apesar de coincidirem no fato de que são mais prevalentes que na população geral:

- Tavakkoli et al. (2013): depressão atual em 31%, medido pelo instrumento *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9). Características da amostra: 70% não receberam tratamento para o HCV, 53% apresentavam história de uso de drogas injetáveis, 59% com história de dependência de álcool, 61,1% coinfectados pelo HIV (nesse estudo, a taxa de depressão entre os coinfectados pelo HIV foi menor que entre os não coinfectados – 24,7% contra 41,4%; os autores levantaram a suposição que esse achado pode ter ocorrido em virtude de os pacientes HIV positivos receberem um maior suporte social, o que seria um fator de proteção contra estigma e depressão).
- Carta et al. (2007): taxa de depressão maior ao longo da vida de 32,6%, entre pacientes com HCV (virgens de tratamento), contra 12,8% do grupo controle – utilizaram a versão simplificada da entrevista psiquiátrica CIDI (no grupo HCV, foram excluídos pacientes que já haviam sido tratados com IFN- α , coinfectados pelo HBV ou HIV, doenças malignas, dependência de cocaína, heroína ou álcool).
- Quelhas e Lopes (2009) – artigo de revisão: prevalência de depressão entre 21 a 59%.
- Navinés et al. (2012) – estudo de validação do PHQ-9 em portadores do HCV; qualquer transtorno depressivo atual em 18,2% e depressão maior atual em 6,4% dos pacientes.

Mesmo com taxas elevadas, os transtornos mentais podem passar despercebidos até em serviços especializados. Um estudo brasileiro mostrou que 84,6% dos portadores do HCV ambulatoriais não haviam sido diagnosticados antes da pesquisa como portadores de doença psiquiátrica atual, durante seu acompanhamento no serviço especializado. Os pesquisadores utilizaram o instrumento *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI Plus) para a detecção dos transtornos mentais (BATISTA-NEVES et al., 2008).

A maior parte dos estudos refere que a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) entre portadores do HCV é pior que entre os com HBV, destacadamente quando existem sintomas psiquiátricos (ENESCU et al., 2014). A QVRS é definida como a avaliação individual de uma gama de condições e aspectos que afetam a percepção pessoal sobre sua condição de saúde (MEHTA; DUSHIEKO, 2015).

Sintomas subjetivos comumente fazem parte da apresentação da doença, por exemplo, fadiga, indisposição, dores musculoesqueléticas, prejuízo do funcionamento cognitivo e confusão mental, ressaltando o efeito psíquico da hepatite C e que, juntamente com diversos outros fatores (prejuízos nas relações interpessoais próximas, medo de contágio, mudanças dietéticas, receio quanto ao prognóstico, estigma social e marginalização, desemprego econômico, uso de drogas injetáveis, raiva, desesperança e comorbidades psiquiátricas e clínicas – alguns desses fatores possivelmente presentes antes da aquisição do vírus), repercutem em piores índices de QV nesses pacientes (DALTRO-OLIVEIRA et al., 2013; ADINOLFI et al., 2015; HAUSER; KERN, 2015; MEHTA; DUSHEIKO, 2015). É importante observar que esses fatores podem influenciar negativamente pacientes HCV sem doença hepática grave (MORAIS-DE-JESUS et al., 2014).

Batista-Neves et al. (2009) encontraram, em amostra de 90 pacientes ambulatoriais, pior QV em todos os domínios medidos pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 (*Medical Outcomes Study 36 Item Short-Form Health Survey*), entre os que apresentavam história atual e prévia de transtorno mental, comparados aos sem doença psiquiátrica ($p < 0,05$). Mais que outras variáveis avaliadas (idade, gênero, níveis de transaminases e estágios de fibrose), a presença de comorbidade psiquiátrica nos sujeitos se associou mais fortemente com pior QV.

Uma metanálise encontrou que houve melhora da QV (SF-36, domínios estado geral de saúde e vitalidade) entre pacientes com hepatite C que responderam ao tratamento e atingiram RVS. Como a maior parte dos estudos inseridos na revisão excluiu pacientes com transtornos mentais, esses dados não podem necessariamente ser aplicados para indivíduos com comorbidades psiquiátricas (DALTRO-OLIVEIRA et al., 2013). Pesquisa prévia havia demonstrado que pacientes sem comorbidades psiquiátricas, que apresentaram resposta virológica ao tratamento com IFN- α + RBV, obtiveram melhoria dos escores do domínio saúde mental (SF-36), comparando o momento basal pré-tratamento e a semana 12 (QUARANTINI et al., 2008).

Morais-de-Jesus et al. (2014) encontraram, em amostra de portadores do HCV, prevalência elevada de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e a hepatite C foi conside-

rada uma experiência traumática em 38,6% dos pacientes, independentemente da gravidade da doença. Nesse estudo, houve também uma associação negativa entre TEPT e vários domínios da QV (SF-36), tanto na análise bivariada, quanto na multivariada. O impacto negativo ocorreu em 7 dos 8 domínios do SF-36, não tendo sido constatado apenas no domínio capacidade funcional.

DEPRESSÃO ASSOCIADA AO TRATAMENTO COM IFN-A

Efeitos colaterais neuropsiquiátricos decorrentes do IFN- α são largamente conhecidos e vários são os quadros relacionados ao seu uso. Estima-se que esses efeitos adversos ocorrem em 30 a 80% dos pacientes submetidos a este medicamento. Existem dados robustos indicando que o IFN- α é um fator de risco marcante para o desenvolvimento de sintomas depressivos (humor deprimido, anedonia, ansiedade, irritabilidade, alentecimento motor, fadiga, insônia, perda de peso e inapetência) e transtornos depressivos maiores (DEBIEN et al., 2001; GIUNTA et al., 2007). Sintomas depressivos e depressão maior assumem o patamar de efeitos colaterais neuropsiquiátricos mais frequentes, com prevalência entre 30 e 70%. Quando a depressão maior atinge maior gravidade, pode cursar com sintomas psicóticos, ideações suicidas e tentativas de suicídio. Ideações suicidas acometem aproximadamente 10% de todos que são submetidos ao uso do IFN- α (LUCACIU; DUMITRASCU, 2015), variando entre 4 e 50% do total de pacientes que desenvolveram depressão (MAHAJAN et al., 2014). O pico de incidência de ideação suicida ocorre entre as semanas 8 e 12, sendo esta última semana a de maior incidência. Os sintomas depressivos costumam surgir no início do tratamento, com maior incidência entre as semanas 4 e 10 (LUCACIU; DUMITRASCU, 2015).

Os sintomas somático-vegetativos tendem a aparecer ainda nas primeiras semanas do tratamento e perdurar todo o seu curso, enquanto os sintomas afetivos e cognitivos costumam surgir a partir da semana 4 e assumem maior intensidade após 8 semanas (CAPURON et al., 2003; GIUNTA et al., 2007; LUCACIU; DUMITRASCU, 2015). A maioria dos quadros depressivos assume gravidade moderada, inclusive quando avaliados por instrumentos para esse tipo de mensuração (MAHAJAN et al., 2014).

Em situações de retratamento com IFN- α , por ausência de resposta, sugere-se que o risco de desenvolvimento de quadros psiquiátricos maiores não seja mais elevado que os que ocorrem ao longo de um primeiro tratamento, apesar do raciocínio de que a repetição do estímulo adverso sobre os eixos hormonais seria ainda mais deletéria (QUARANTINI et al., 2007).

Diferentemente do que ocorre na depressão maior primária, parece não haver risco aumentado para o surgimento de depressão na vigência do uso do IFN- α , quando são levadas em consideração características ligadas a sexo, idade, história de transtornos psiquiátricos prévios (incluindo depressão) e história familiar de transtornos de humor. Mesmo após anos da conclusão do tratamento com o IFN- α , pelo menos 15% dos pacientes que

cursaram com depressão induzido por este antiviral podem continuar deprimidos (depressão persistente), bem como existe a possibilidade de que alguns pacientes sejam acometidos por depressão apenas após o término do tratamento (GALVÃO-DE ALMEIDA et al., 2014).

Galvão-de Almeida et al. (2014), em um estudo de corte transversal, encontraram uma associação significativa entre depressão persistente relacionada ao uso do IFN- α (em indivíduos sem doenças psiquiátricas prévias) e o genótipo CC do receptor 1A da serotonina (5-HTR1A), o que sugere que esses indivíduos compartilham características, inclusive genéticas, que aumentam o risco de persistência da depressão.

O entendimento sobre a história de transtornos mentais pré-existentes (inclusive depressivos), como fator de risco para o desenvolvimento de depressão induzida por IFN- α , continua conflitante na literatura científica (SARKAR; SCHAEFER, 2014). Embora a história pregressa de depressão pareça não estar associada a quadros depressivos durante o uso do IFN- α , a gravidade dos sintomas desse transtorno do humor, nos momentos que imediatamente antecedem a terapia antiviral, podem predizer o surgimento e a gravidade da depressão durante o tratamento (HAUSER; KERN, 2015).

Para exemplificar: estudo que controlou diversas variáveis de confusão verificou que aqueles que apresentaram maiores pontuações em dois instrumentos (no PHQ-9 e na segunda edição do Inventário de Depressão de Beck – BDI-II), antes do início do IFN- α (estado basal), tiveram maior chance de desenvolver depressão no curso do seu uso. Somando-se a esse dado, o mesmo estudo sugeriu que presença de “pouco interesse ou prazer em fazer as coisas”, “sentir-se cansado ou com pouca energia”, “perturbações do apetite”, “retraimento social” e “inibição do trabalho”, no basal, constituem alterações que estiveram associados à depressão durante o tratamento antiviral. Os autores inclusive sugerem a busca ativa desses sintomas, bem como pensar-se no uso profilático de antidepressivo (AD) nos pacientes que os apresentam (MAHAJAN et al., 2014).

O uso de AD pré-tratamento demonstrou ser protetor contra o surgimento de depressão, porém, critérios para depressão maior não são preenchidos em pelo menos 50% dos pacientes e o uso generalizado de AD iria expor desnecessariamente o paciente a essa classe psicofarmacológica. Essa conduta estaria reservada a pacientes com alto risco para depressão durante o tratamento com IFN- α , a partir da presença de fatores de risco, enquanto que, para os demais pacientes, é razoável iniciar o AD apenas na presença de sintomas depressivos de moderados a graves, que se mantenham continuamente ao menos por uma semana. Pacientes que já estão em uso de AD para uma condição psiquiátrica não devem ter seu uso descontinuado (GIUNTA et al., 2007).

Revisões sistemáticas recentes vêm mostrando que o uso profilático de AD pode, de fato, ser benéfico para a diminuição do risco de desenvolvimento de depressão associado ao IFN- α , inclusive existindo a orientação de que a administração começaria pelo menos duas semanas antes do início do IFN- α , perduraria durante todo o curso do tratamento e chegaria a 12 semanas após o término dessa terapia antiviral, com a finalidade de evitar recorrência. Alguns estudos que não conseguiram mostrar esse nível de proteção evidenciaram

que os sintomas depressivos que inevitavelmente surgiram foram menos intensos no grupo submetido aos AD. Esses dados científicos não são absolutos, havendo outras revisões e pesquisas originais que não concluem que essa conduta, tomada de forma generalizada, seja a mais benéfica, inclusive considerando os riscos dos AD para sangramentos intestinais e distúrbios hematológicos; ademais, concebem que a referida conduta deveria ser reservada para grupos específicos de maior vulnerabilidade, sendo a busca pelas características de vulnerabilidade a pedra angular de muitos estudos recentes (GALVÃO-DE ALMEIDA et al., 2010; HOU et al., 2013; EHRET; SOBIERAJ, 2014; SARKAR; SCHAEFER, 2014; UDINA et al., 2014; HAUSER; KERN, 2015; LUCACIU; DUMITRASCU, 2015).

As evidências mostram que os pacientes costumam ter boas respostas terapêuticas com os AD, mesmo com a continuidade da utilização do IFN- α , entretanto, este deve ser suspenso quando os riscos da depressão sobrepujam os benefícios do antiviral (ideação suicida com plano, risco de rupturas familiares e/ou incapacidade para trabalhar). Os AD inibidores seletivos da receptação da serotonina (ISRS) são os mais estudados, mas existem evidências de que todos os AD são benéficos, devendo a escolha se basear em eficácia e também em perfis de segurança relacionados a interações medicamentosas e perfil de efeitos adversos/colaterais (GIUNTA et al., 2007). A taxa de resposta aos AD ISRS foi de mais de 85%, após 5 a 6 semanas de tratamento (LUCACIU; DUMITRASCU, 2015).

OUTROS COMPROMETIMENTOS PSÍQUICOS ASSOCIADOS AO TRATAMENTO COM IFN-A

Sintomas de mania podem surgir na vigência do uso do IFN- α , sendo a irritabilidade o mais frequente. A questão é que irritabilidade é um sintoma inespecífico e comumente faz parte da composição de um quadro depressivo, de mania disfórica ou de fadiga crônica. Relatos mostram que muitos desses quadros são mais bem tratados com AD, o que leva a crer que, na maioria das vezes, a irritabilidade induzida pelo IFN- α se insere no contexto depressivo. Estados de mania demandam intervenções terapêuticas mais prontamente que a depressão e requer muita habilidade dos médicos para reconhecer essa alteração do humor, visto que mais frequentemente surgem como um padrão de irritabilidade extrema ao invés de euforia clássica, gerando certa dificuldade diagnóstica pela inespecificidade do sintoma, conforme supramencionado e, conseqüentemente, prejuízos para o estabelecimento de condutas psicofarmacológicas. Nesse caso, é imprescindível a busca de outros comensurativos mais característicos, como aumento de energia, hipersexualidade, logorreaia, roupas extravagantes e ideias deliroides/delírios de cunho grandioso ao invés de sintomas caracteristicamente depressivos; também, basear-se em fatores de risco como presença de história familiar de transtorno bipolar (TB), episódios progressivos de mania e episódios depressivos recorrentes de início precoce na vida, colaboram para o raciocínio diagnóstico (GIUNTA et al., 2007).

Há a possibilidade do surgimento de estados confusionais agudos/*delirium* na vigência do uso do IFN- α , porém esses quadros ocorrem quase que invariavelmente no curso de tratamentos de doenças oncológicas, quando são utilizadas doses elevadas e por via parenteral e não em terapêutica para o HCV (GIUNTA et al., 2007).

Disfunções sexuais e insatisfação com a vida sexual ocorrem com maior frequência em doenças crônicas e parece também que são mais frequentes em indivíduos com hepatite C crônica. Por exemplo, um estudo encontrou associação entre uso de IFN- α e disfunções sexuais em homens, de modo que essas associações estão relacionadas à presença de sintomas depressivos e alterações dos hormônios androgênicos (KRAUS et al., 2005). Outros estudos também vêm mostrando a presença de disfunções sexuais em mulheres, que podem ter taxas até mais elevadas que em homens. A abordagem farmacológica mais bem indicada nos pacientes que evoluem durante o IFN- α com depressão, os ISRS, apresenta frequentemente efeitos colaterais de ordem sexual. Em estudo que envolveu homens e mulheres, os sujeitos que estavam em uso atual de IFN- α relataram disfunções sexuais em maior frequência, comparados com os que não estavam em uso. Disfunções sexuais e insatisfação com a vida sexual foram associados a sintomas depressivos e ao uso de AD. De modo geral, tanto homens quanto mulheres que apresentavam disfunções sexuais e/ou estavam insatisfeitos com sua vida sexual apresentaram piores níveis de QV (FÁBREGAS et al., 2014b).

Sugere-se que a hipófise é potencialmente afetada pelo IFN- α ; este também teria a capacidade de regular a secreção do hormônio do crescimento (GH) e estar associado à redução das concentrações diurnas do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e aumento das concentrações noturnas do ACTH e do cortisol. Especificamente em homens, pode induzir a uma diminuição aguda dos níveis séricos de androgênicos e da testosterona livre, além de um aumento da concentração da prolactina. Estudos trazem taxas de doenças clínicas tireoidianas que variam de 2,5 a 34,3% entre indivíduos com hepatite C crônica, em tratamento com IFN- α , com até 40% de positividade para anticorpos antitireoidianos (ANDRADE, 2012). Levando em consideração esses dados, faz-se mister conduzir avaliação adequada das funções hormonais nesses pacientes, por exemplo, rastreamento de doenças tireoidianas, no intuito de verificar possíveis fatores de risco adicionais para desenvolvimento de quadros psiquiátricos.

USO DE DROGAS E HEPATITE C

Com a maior expressividade do contágio pelo HCV entre UDI, a identificação e o manejo clínico de transtornos por uso de substâncias psicoativas, entre os pacientes em acompanhamento médico, são primordiais para diminuir o risco de desenvolvimento de outras comorbidades psiquiátricas e de transmissibilidade do vírus (GIUNTA et al., 2007). A maioria dos estudos mostra que, entre UDI, a prevalência do HCV é de aproximadamente 50 a 90% (GIUNTA et al., 2007; ZIMMERMANN et al., 2014).

Transtornos por uso de drogas podem complicar consideravelmente a trajetória clínica desses pacientes, reduzindo tanto o acesso, a elegibilidade e a adesão continuada ao tratamento para o HCV, quanto à efetividade terapêutica. Entre os portadores desse vírus, 58 a 78% apresentam história atual ou pregressa de uso problemático de álcool e/ou outras drogas (CUCCIARE; CHEUNG; RONGEY, 2015). Entre pacientes infectados pelo HCV, um estudo mostrou taxas de 93% de consumo regular de álcool previamente ao diagnóstico da infecção e 31%, entre o diagnóstico e o tratamento, sendo que 68% relataram consumo pesado antes de iniciar o tratamento para a doença viral. Na amostra como um todo, não houve associação entre o padrão de consumo etílico pré-tratamento e a RVS; apenas quando foram considerados os bebedores moderados, houve associação inversa entre sucesso na RVS e abstinência de seis meses ou superior antes do início do tratamento (RUSSELL et al., 2012).

COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS E A ELEGIBILIDADE PARA O TRATAMENTO DA HEPATITE C

As comorbidades psiquiátricas, incluindo os transtornos por uso de substâncias, comumente são fatores excludentes para que portadores da hepatite C crônica sejam submetidos à terapia antiviral com IFN- α . Evidências recentes mostram que, apesar desses transtornos poderem complicar a evolução do tratamento, esses indivíduos são capazes de se beneficiar do tratamento de forma segura e efetiva. Os efeitos colaterais neuropsiquiátricos podem ser efetivamente abordados, os transtornos mentais prévios podem ser tratados satisfatoriamente e os pacientes poderão alcançar a RVS (HAUSER; KERN, 2015). Restrições médicas comumente adotadas para iniciar tratamento com IFN- α para esses pacientes privam muitos deles dos benefícios terapêuticos atuais, além de mostrar atitudes negativas dirigidas a portadores de doenças mentais, advindas de médicos (GIUNTA et al., 2007).

Mesmo havendo dados na literatura de que pacientes com transtornos psiquiátricos e por uso de substâncias não deveriam ser elegíveis para a terapia antiviral, existem evidências, a partir de outros estudos, de que a adesão ao tratamento e o alcance da RVS não é diferente entre grupos de pessoas com e sem comorbidades psiquiátricas (inclusive considerando doenças mentais maiores, como a esquizofrenia) (HAUSER; KERN, 2015). As justificativas comumente utilizadas para a contra-indicação da terapia antiviral nesses pacientes são os efeitos colaterais psíquicos do IFN- α , os relatos de tentativas de suicídio, o risco de reinfeção notadamente por recaída no uso de drogas injetáveis e dificuldades relacionadas à aderência e à monitorização do tratamento (SCHAEFER; SARKAR; DIEZ-QUEVEDO, 2013). Desde que adequadamente avaliadas e tratadas, comorbidades psiquiátricas e por uso de drogas não impedem necessariamente a adesão ao tratamento e o sucesso terapêutico. Esse fato não exclui a necessidade primordial, ao longo do uso do IFN- α , de investigação de sintomas depressivos, pois a não detecção e/ou não tratamento desses quadros após o início do uso do IFN- α pode, de fato, predispor à má adesão ao antiviral ou até mesmo a aumento do risco de suicídio (HAUSER; KERN, 2015).

Masip et al. (2015) verificaram, em um estudo retrospectivo, que apenas um pequeno percentual (1,5%) entre todos os pacientes que apresentaram efeitos adversos neuropsiquiátricos na vigência do tratamento com IFN- α necessitaram diminuir a dose ou interromper o esquema antiviral. Esses pesquisadores supuseram que a atuação do programa de suporte multiprofissional dirigido à detecção precoce e o manejo adequado das situações adversas justificam esse achado animador. Dessa forma, outros autores relataram a importância de uma abordagem que envolva variedade de profissionais, incluindo médicos de diversas especialidades (especialistas em adicção, hepatologista, infectologista, psiquiatra, clínico geral) e demais profissionais (enfermeiro, psicólogo e assistente social), com a finalidade de atingir os melhores desfechos terapêuticos, a partir da implementação de estratégias para promoção da aderência e manejo dos possíveis efeitos colaterais (SCHAEFER; SARKAR; DIEZ-QUEVEDO, 2013).

Os novos esquemas terapêuticos livres do IFN- α surgem como uma nova oportunidade, ainda mais segura, para pessoas com transtornos mentais ou em risco de desenvolvê-los (HAUSER; KERN, 2015). Enquanto o INF- α assumiu a primazia do tratamento da hepatite C, quadros depressivos graves eram condições que contraindicavam o uso desse medicamento, entretanto, com o advento de novos fármacos, menos relacionados a sintomas psiquiátricos como efeitos colaterais, os pacientes deprimidos passam a ser potencialmente elegíveis para a terapia antiviral (CUCCIARE; CHEUNG; RONGEY, 2015).

Por outro lado, dentro dessa perspectiva, o declínio da indicação formal da avaliação psiquiátrica antes do início da terapia antiviral, na era do IFN- α , pode repercutir em mais transtornos mentais não diagnosticados entre esses pacientes. Portanto, clínicos devem estar atentos à importância da avaliação do estado mental e do encaminhamento ao psiquiatra de uma parcela ainda considerável de portadores do HCV, pois outros problemas que estão além da ação do IFN- α continuam a acometer esses indivíduos (transtornos mentais prévios, transtornos por uso de álcool e outras drogas e transtornos cognitivos).

Telaprevir e boceprevir, inibidores de protease de primeira geração, e os mais novos sofosbuvir (análogo nucleotídeo inibidor da polimerase do HCV), simeprevir (inibidor de protease de segunda geração) e daclatasvir (inibidor da proteína não estrutural 5A – NS5A) estão bem menos associados à depressão, inclusive diminuindo esse risco em tratamentos combinados com IFN- α , na medida em que permitem tratamentos de menor duração e, conseqüentemente, com menor tempo de exposição dos pacientes aos efeitos deletérios do IFN- α . O maior impedimento ao uso desses medicamentos em larga escala são os altos custos, o que assume o *status* de um grande problema, ainda mais considerando os países não desenvolvidos. Também merecem cuidados as potenciais interações medicamentosas desses novos DAA com psicotrópicos: triazolam, midazolam, *Hypericum perforatum* (erva de São João), carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital e pimozida (HAUSER; KERN, 2015; SOCKALINGAM et al., 2013). O protocolo mais recente do MS resolveu descontinuar o uso dos medicamentos boceprevir e telaprevir, ao mesmo tempo em que introduziu o sofosbuvir, o simeprevir e o daclatasvir (BRASIL. Ministério da Saúde, 2015).

Achados do estudo conduzido por Younossi et al. (2015) mostraram melhor impacto sobre a QV dos portadores do HCV, após tratamento realizado com a associação dos novos antivirais sofosbuvir + ledispavir, comparado com sofosbuvir + ledispavir + RBV e, ainda, com os tratamentos que utilizam o IFN- α , apesar de que não avaliaram grupo usando IFN- α , e a comparação se baseou em resultados de outros estudos, o que é uma limitação metodológica.

Em todo o mundo, a cirrose devido à hepatite C é a principal causa de indicação de transplante hepático (CUCCIARE; CHEUNG; RONGEY, 2015). Diante da elegibilidade de transplante para alguns pacientes com doença mais avançada, a avaliação da saúde mental dos receptores do fígado é um elemento essencial no pré e no pós-transplante. Em situação de transplante de órgãos em geral, diversos são os fatores que contribuem para o maior risco de comprometimento do estado psíquico dos pacientes, sendo os mais expressivos: falência terminal do órgão, período de espera na fila de transplante, efeitos colaterais das medicações, necessidade de uso de medicamentos *ad aeternum*, descompensação de doenças psiquiátricas pré-existentes e, quando ocorre, rejeição do órgão transplantado (KALRA; DESOUSA, 2011).

A FADIGA ENQUANTO SINTOMA NO CURSO DA HEPATITE C

A fadiga vem sendo descrita como o sintoma psiquiátrico mais comum na infecção crônica pelo HCV (GIUNTA et al., 2007). Em estudo controlado, 67% dos pacientes relataram presença de fadiga, 49% consideraram-na o pior ou um dos piores sintomas, 25% referiram que esse sintoma era diário e 12% padeciam de fadiga em mais de 12 horas por dia. Os parâmetros clínicos, bioquímicos e patológicos, inclusive carga viral, não foram preditores da gravidade da fadiga (HASSOUN et al., 2002). Miranda-Pettersen et al. (2015), em estudo para determinar as propriedades psicométricas do instrumento *Fatigue Scale for Daily Use* (D-FIS), encontraram que, entre portadores do HBV e HCV, a presença de sintomas depressivos esteve positivamente associada à gravidade da fadiga e esta foi mais intensa entre as mulheres; ainda foi inversamente proporcional à QV.

O surgimento da fadiga associada ao HCV independe da gravidade da hepatite e sua frequência é significativamente maior quando comparada com hepatopatia alcoólica ou hepatite B. Ainda não existe um consenso na literatura sobre os mecanismos geradores da fadiga, pois dados contrastam em relação à melhora ou não após tratamento com IFN- α e alcance da RVS. Até o momento, não se sabe ao certo quais fatores estão realmente implicados no surgimento da fadiga, mas acredita-se que seja multifatorial e a contribuição dos mecanismos biológicos precisa ser mais bem explorada em novos estudos (GIUNTA et al., 2007). O entendimento atual parece ser de que a atividade inflamatória hepática é apenas um dos fatores de agravo para a fadiga (MEHTA; DUSHEIKO, 2015).

ALTERAÇÕES COGNITIVAS ASSOCIADAS À HEPATITE C

O HCV pertence a uma família composta por outros vírus neurotrópicos e alguns relatos na literatura vêm mostrando provável atuação do vírus no SNC (GIUNTA et al., 2007), inclusive por ação direta, o que muito provavelmente explicaria as perturbações cognitivas que frequentemente acometem indivíduos com hepatite C crônica (BYRNES et al., 2012).

Déficits cognitivos geralmente leves acometem cerca de 1/3 dos portadores do HCV (SCHAEFER; SARKAR; DIEZ-QUEVEDO, 2013; ADINOLFI et al., 2015). Entre as alterações neuropsicológicas, são relatados, na clínica e nos dados científicos, principalmente desconcentração, perturbações da velocidade da memória de trabalho, prejuízo na habilidade sobre a atenção sustentada e redução da velocidade psicomotora. Prejuízos nos domínios que dependem dos sistemas estriatais frontais (velocidade motora fina, aprendizagem e eficiência no processamento de informações) podem ser subjacentes aos transtornos cognitivos. Também foram relatados comprometimentos em funções executivas, sobretudo razão, abstração, flexibilidade mental e inibição da resposta verbal; por fim, distúrbios na recordação verbal e na memória de trabalho foram encontrados em pacientes com fibrose hepática avançada. Pacientes que atingem a RVS podem ter redução da atividade inflamatória cerebral e melhora de funções neuropsicológicas (ADINOLFI et al., 2015; BYRNES et al., 2012).

A encefalopatia hepática crônica é a denominação de um quadro caracterizado por prejuízo cognitivo caracteristicamente associado com o *shunt* portossistêmico secundário ao processo cirrótico. Alguns pacientes apresentam sinais sutis que não chegam a caracterizar a encefalopatia crônica de forma evidente, mas se caracterizam por *déficits* seletivos na velocidade psicomotora, percepção visual e atenção com habilidade verbal preservada, quadro denominado encefalopatia hepática mínima. O comprometimento cognitivo associado ao HCV, apesar de poder ser resultante de um dano hepático progressivo, por vezes surge antes mesmo do desenvolvimento da cirrose e não necessariamente está relacionado à história de uso de drogas ilícitas ou transtornos de humor (GIUNTA et al., 2007).

Novos estudos poderão verificar o significado clínico e obter melhores compreensões sobre a etiologia dos *déficits* cognitivos, buscando o modo como os prováveis fatores (encefalopatia hepática mínima, efeitos biológicos do HCV sobre o SNC e fatores associados à personalidade ou contágio do HCV, uso de drogas recreativas, transtornos de humor e sintomas vivenciados subjetivamente como a fadiga) estão envolvidos e se interrelacionam na gênese da disfunção cognitiva desses pacientes (GIUNTA et al., 2007).

COINFECÇÃO COM O HIV

Sem levar em consideração grupos populacionais específicos, entre os indivíduos portadores do HIV, 30 a mais de 50% são coinfectados pelo HCV. A hepatite C é mais agressiva em pessoas vivendo com HIV e AIDS (PVHA), evoluindo mais rapidamente para CHC e cirrose, conseqüentemente aumentando a mortalidade (GIUNTA et al., 2007). A coinfecção

traz prevalências mais elevadas de presença de transtornos psiquiátricos e contribui para *déficits* cognitivos mais pronunciados (SCHAEFER; SARKAR; DIEZ-QUEVEDO, 2013). A replicação extra-hepática do HCV parece estar facilitada pela presença do HIV e ambos os vírus podem migrar para o cérebro no interior de macrófagos e monócitos e levar a uma desregulação de respostas imunológicas a partir da liberação de mediadores pró-inflamatórios (exemplo: quinolinato). Este mecanismo consequentemente pode estar implicado em maior dano neurológico e desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos (GIUNTA et al., 2007).

Indivíduos coinfectados estão mais vulneráveis a interações medicamentosas, pois necessitam de polifarmacoterapia, reunindo os “coquetéis” que compõem a Terapia Antirretroviral Altamente Eficaz (HAART) para o HIV e os medicamentos que atuam no HCV, além de psicofármacos para tratar quadros psiquiátricos, antibióticos, inibidores de bomba de prótons (GIUNTA et al., 2007), medicações para controle de desregulações do metabolismo de lipídeos (efeito colateral frequente da HAART), entre outros. Existe o risco de essas interações serem consideradas graves e até ameaçadoras à vida.

IMPULSIVIDADE ENTRE PORTADORES DE HEPATITE C

A impulsividade frequentemente medeia comportamentos de risco para a contaminação pelo HCV (uso de álcool e outras drogas e práticas sexuais arriscadas – prostituição, sexo desprotegido e promiscuidade). Estudo que comparou um grupo de indivíduos com hepatopatia por infecção pelo HCV e outro, por portadores de hepatopatia de outras etiologias, evidenciou um maior nível de impulsividade no grupo da hepatite C, mesmo após o controle da presença de transtornos mentais frequentes. Destarte, a impulsividade seria uma característica intrínseca de indivíduos portadores do HCV, estando mais associada ao envolvimento em comportamentos de risco (DANTAS-DUARTE et al., no prelo).

Através de testes neuropsicológicos, outro estudo evidenciou que adultos portadores do HCV eram mais predispostos a escolher recompensas imediatas ao invés de recompensas com maior atraso, o que se relacionou com o desempenho nas tarefas de funções executivas. Dessa forma, estabelece-se um fenômeno circular: indivíduos impulsivos estão mais predispostos a contrair o HCV; a infecção crônica leva à disfunção cognitiva e esta estaria predispondo a alterações da tomada de decisões (HUCKANS et al., 2011).

Fábregas et al. (2014a), em estudo transversal, compararam dados de uma amostra de conveniência composta por 91 portadores do HCV, com amostras de outros estudos brasileiros (sem transtornos mentais e não portadores do HCV). As pontuações de impulsividade total (IT) e impulsividade atencional (IA) foram maiores na amostra do estudo descrito, sendo que a presença do HCV, por si, esteve associada com maior impulsividade, comparada aos que não portavam o vírus. Uso de IFN- α pode ter contribuído em parte para maiores níveis da IA ($p = 0,044$). Nessa amostra, a impulsividade esteve associada a um

menor nível educacional, transtornos ansiosos, transtorno de *déficit* de atenção e hiperatividade (TDAH) e espectro bipolar.

Em uma população carcerária de molestadores e estupradores de menores, maiores níveis de impulsividade foram encontrados entre os que apresentavam anti-HCV positivo, comparado com a amostra total, com os que não apresentavam infecção viral e com os que possuíam marcadores de infecção atual ou prévia pelo HBV (GIOTAKOS et al., 2003).

O VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANO TIPO 1 (HTLV-1)

Esta seção compreende informações sobre o HTLV-1 e as doenças associadas, com destaque para a TSH/HAM. Dentro desse contexto, abordam-se temáticas ligadas à saúde mental.

ASPECTOS INICIAIS SOBRE O HTLV-1

O HTLV-1 foi inicialmente descrito em 1980, tendo sido isolado a partir de uma linhagem de células linfoblastoides, em um paciente com linfoma cutâneo de células T, nos Estados Unidos, e também em soro de pacientes com ATL, no Japão, em situações independentes (BRASIL. Ministério da Saúde, 2013).

Os vírus linfotrópicos de células T humanos são vírus de RNA de tamanho médio (HTLV-1 e HTLV-2 entre 100 e 200 nm) e pertencem ao gênero *Deltaretrovirus* e à família *Retroviridae*, composta por vírus de RNA, os quais possuem uma enzima denominada transcriptase reversa. Esta enzima intermedeia a síntese de uma molécula de DNA a partir da leitura de uma molde de RNA viral (BRASIL. Ministério da Saúde, 2013). Atualmente, são descritos 4 tipos de HTLV (HTLV-1 ao HTLV-4) e apenas o HTLV-1 tem uma relação plausível com o desenvolvimento de doenças nos seres humanos, sendo, portanto, o tipo que desperta maior interesse médico (WATANABE, 2011).

No hospedeiro, o HTLV-1 infecta preferencialmente células T auxiliares CD4+ e o HTLV-2, células T CD8+. Os linfócitos T CD4+ *helper* exercem funções essenciais na resposta imune adaptativa e o seu acometimento traz repercussões importantes, elevando a susceptibilidade a infecções de naturezas diversas e modificando suas respectivas evoluções (BRASIL. Ministério da Saúde, 2013). Informações mais detalhadas sobre o HTLV-1 foram revisadas e descritas ao longo deste capítulo.

EPIDEMIOLOGIA E MÉTODOS DE TRANSMISSÃO

O HTLV-1 é considerado endêmico no sul do Japão, Caribe, África, América do Sul e Melanésia, infectando aproximadamente 20 milhões de pessoas em todo o mundo. No Brasil, estimativas mostram que aproximadamente 2,5 milhões de pessoas estão infectadas, havendo maiores prevalências nos estados do Maranhão, Pará, Pernambuco e Bahia. A

prevalência média brasileira é de 0,41%, sendo mais alta em algumas cidades, a exemplo da cidade de Salvador-BA, onde a taxa é de 1,35% (BRASIL. Ministério da Saúde, 2013; ROMANELLI; CARAMELLI; PROIETTI, 2010). O Brasil aglomera o maior número absoluto de pessoas infectadas pelo HTLV-1 (COUTINHO et al., 2011). No mundo, não estão estabelecidos os motivos de existirem áreas de alta e baixa prevalência, muitas vezes até dentro de um mesmo país (BRASIL. Ministério da Saúde, 2013).

A transmissão do HTLV-1 pode ocorrer por via transfusional, sexual (maior risco do homem para a mulher), vertical (notadamente pelo aleitamento materno) e por compartilhamento de agulhas entre UDI. Dessa forma, certos grupos são considerados de maior risco: imigrantes de áreas endêmicas, parceiros sexuais e descendentes de pessoas infectadas, profissionais do sexo e usuários de drogas (BRASIL. Ministério da Saúde, 2013; ROMANELLI; CARAMELLI; PROIETTI, et al., 2010). Dados coletados transversalmente em Salvador encontraram soroprevalência para HTLV-1 de 35,2% entre UDI (DOURADO; ANDRADE; GALVÃO-CASTRO, 1998). Compreende-se como uma infecção de baixa morbidade, pois pelo menos 90% das pessoas contaminadas permanecerão assintomáticas. Isso faz com que a maioria dos contaminados não esteja ciente da sua soropositividade, estabelecendo-se conseqüentemente uma rede de transmissão silenciosa (BRASIL. Ministério da Saúde, 2013).

A exposição hematogênica é considerada a via de transmissão mais eficiente, o que no passado ocorria principalmente pela hemotransfusão e atualmente fica a cargo do compartilhamento de agulhas entre UDI. Em relação à transmissão sexual, comportamentos e hábitos de práticas de sexo desprotegido, multiplicidade de parcerias e relações com profissionais do sexo aumentam a predisposição ao contágio (GONÇALVES et al., 2010). Pelo fato de haver mecanismos de transmissão idênticos aos do HIV, alguns hospedeiros estão coinfectados pelo HTLV-1 e HIV estando, nessa condição, com maior risco desenvolvimento de sintomas neurológicos e de rápida evolução para estágios complicados das doenças neurológicas associadas a esses vírus e conseqüente deterioração do estado de saúde (BRASIL. Ministério da Saúde, 2013).

O rastreamento de indivíduos infectados pelo HTLV-1 é feito através do *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) ou de aglutinação de partículas (o ELISA é preferível em locais onde prevalecem HTLV-1 e HTLV-2, a exemplo do Brasil, pela possibilidade de detecção de ambos). Os testes confirmatórios podem ser o *Western Blot*, ensaio de imunofluorescência ou de radioimunoprecipitação (GONÇALVES et al., 2010).

DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-1

O HTLV-1 está associado a um quadro neurológico denominado TSP/HAM, à ATL e também à uveíte associada ao HLTV (UAH). Foram também correlacionados ao HTLV-1 quadros de síndrome de Sjögren, dermatite infecciosa, polimiosite, artropatias, tireoidite, polineuropatias e alveolite linfocitária. Cabe salientar que, conforme já explicitado ante-

riormente, a maioria dos portadores evoluem assintomáticos e as doenças relatadas ocorrem apenas em um pequeno percentual de pacientes. Sinais e sintomas, quando surgem, ocorrem após muitos anos desde a infecção (ROMANELLI; CARAMELLI; PROIETTI, et al., 2010). Em virtude de uma supressão imunológica subclínica, coinfeções oportunistas podem ocorrer: *estrongiloidíase*, *escabiose*, *hanseníase*, *tuberculose*, entre outros. O desenvolvimento de ATL está associado ao contágio através do aleitamento, enquanto que a evolução para TSP/HAM tem sido associada à contaminação por via sanguínea (GONÇALVES et al., 2010).

A ATL é uma doença maligna proliferativa de células T periféricas, que incide em menos de 5% dos infectados pelo HTLV-1 (GONÇALVES et al., 2010). Caracteriza-se como expansão monoclonal de linfócitos T CD4+ e CD25+ que carregam um pró-vírus único (COOK et al., 2013). Trata-se de uma doença heterogênea, com 4 subtipos (crônica, indolente, aguda e linfoma), cujo prognóstico muitas vezes é desfavorável, principalmente nas formas aguda e linfomatosa, mesmo com o estabelecimento de tratamento poliquimioterápico e outras estratégias de cuidados recomendadas (nessas 2 formas, a sobrevida na maioria dos casos não ultrapassa nove meses) (BRASIL. Ministério da Saúde, 2013; GONÇALVES et al., 2010).

ESPECIFICIDADES DA TSP/HAM

A terminologia “paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV” foi cunhada pela OMS, em 1989, para identificar um quadro com características de acometimento neurológico associado ao HTLV-1. A TSP/HAM é uma meningomielite de caráter crônico que cursa com degeneração axonal e desmielinização perivascular e ocorre em 2 a 3% dos infectados pelo HTLV-1, predominantemente do sexo feminino. O paciente é acometido por paraparesia espástica lentamente progressiva, alterações da marcha, disfunção autonômica da bexiga e intestino e repercussões nas habilidades motoras. A patologia é explicada por dano celular em decorrência de um processo inflamatório e que tem por consequência a desmielinização (GONÇALVES et al., 2010). A doença é insidiosa e, como sintomas, podem surgir fraqueza assimétrica de membros inferiores (primeiro sintoma em aproximadamente 60% dos casos), distúrbios da marcha, lombalgia, sintomas intestinais (constipação), incontinência ou retenção urinária e disfunção erétil. Ao exame neurológico, encontram-se espasticidade de membros inferiores, sinal de Babinski, hiperreflexia, parestesia e *déficit*/perda de sensibilidade vibratória (hipopalestesia/apalestesia) (BOA-SORTE et al., 2015; BRASIL. Ministério da Saúde, 2013; SOUZA et al., 2009).

A TSP/HAM é considerada uma doença de prognóstico muito adverso, por se tratar de um quadro que repercute desfavoravelmente na sobrevida, QV, custos financeiros e sociais e pela evolução progressiva e arrastada (BRASIL. Ministério da Saúde, 2013). Com a evolução da TSP/HAM, muitos pacientes necessitam de equipamentos para locomoção, podendo até mesmo requerer cadeira de rodas. Surgem dificuldades em decorrência de

quadros dolorosos e incontinência urinária, o que torna o paciente cada vez mais disfuncional, levando a absenteísmo do trabalho (até incapacidade para trabalhar) e necessidade de cuidados por parte de terceiros, devido à incapacidade para os autocuidados, para sair sozinho de casa e para manter alimentação adequada. Impacto negativo costuma ocorrer nas relações interpessoais, pelas perturbações do humor e emocionais típicas de doença crônica (BOA-SORTE et al., 2015) e pelo próprio estado de esgotamento que alguns cuidadores vivenciam pela condição em si.

Achados de uma amostra de pacientes que cursavam com TSP/HAM, analisada acerca de dificuldades nas atividades de vida diária, revelaram que os percentuais de realização com dificuldade ou de incapacidade foram, respectivamente: mobilidade/locomoção – 67,1 e 27,4%; vestuário – 64,4 e 1,4%; autocuidado – 53,4 e 1,4%; e alimentação: 4,1 e 0%. Entre as tarefas relacionadas à mobilidade/locomoção, as que foram mais frequentemente relatadas como realizadas com dificuldade foram: deitar-se e levantar-se da cama (70%), curvar-se para pegar roupas no chão (67%) e caminhar em lugares planos (65,7%); já entre as relatadas como incapazes de serem realizadas, as mais frequentes foram: fazer compras no lugar onde mora (39,7%) deitar-se e levantar-se da cama (26%) e manter-se em pé em transportes públicos (24,6%). Sobre a QV, esse estudo ainda encontrou que a média do domínio aspectos físicos foi de 24,2, da capacidade funcional, de 27,1 e de dor, 41,7 (o artigo descreveu apenas esses 3 domínios da escala SF-36) (COUTINHO et al., 2011).

Até a atualidade, não existem tratamentos dirigidos especificamente ao combate e/ou controle do HTLV-1. As tentativas de tratamento para a TSP/HAM se baseiam em drogas imunomoduladoras ou corticosteroides (metilprednisolona e prednisona) no início da doença, buscando a contenção do seu avanço, de preferência quando há menos de três anos de evolução e/ou alta celularidade líquórica. Podem ser usadas algumas ferramentas dirigidas a sintomas e acometimentos específicos: paresia (fisioterapia), espasticidade (baclofeno, diazepam e toxina botulínica), bexiga neurogênica (oxibutinina, imipramina e cateterização vesical intermitente), constipação intestinal (dietas laxantes e muciloide de *Psyllium*), dor neuropática (amitriptilina, nortriptilina, imipramina, gabapentina e carbamazepina), entre outros (BRASIL. Ministério da Saúde, 2013).

Embora a TSP/HAM seja a doença neurológica mais expressiva, outros quadros neurológicos associados ao HTLV-1 também são descritos: neuropatias periféricas, distúrbios autonômicos, síndrome de doença do neurônio motor, encefalomielite e acometimentos cerebelares (BRASIL. Ministério da Saúde, 2013). A presença de sintomas urinários, que caracterizam quadro de bexiga neurogênica, tem prevalência significativa, com taxas de aproximadamente 14% entre os infectados que não apresentam TSP/HAM e que envolvem praticamente a totalidade daqueles com TSP/HAM (ANDRADE et al., 2013). Autores advogam que a presença de sintomas urinários pode significar uma forma incipiente ou oligossintomática da TSP/HAM (ANDRADE et al., 2013; ORGE et al., 2015).

É essencial que algumas estratégias de prevenção para a infecção pelo HTLV-1 possam ser implementadas, ainda mais considerando o fato de não existir tratamento dirigido à

erradicação ou controle do vírus. Um rigoroso rastreamento da infecção entre candidatos à doação de sangue deve ser realizado sistematicamente e indivíduos portadores do HTLV-1 devem ser orientados a não doar materiais humanos (sangue, sêmen, leite e órgãos). As mães portadoras devem evitar amamentar seus filhos, excluindo a mais relevante via de transmissão vertical. A população deve ser estimulada a práticas sexuais seguras (uso de preservativos e evitar múltiplas parcerias e relações com profissionais do sexo) e, em casais sorodiscordantes, o uso de preservativo deve ser fortemente recomendado. Entre UDI, intervenções informativas sobre os riscos do compartilhamento de seringas seriam bem indicadas (GONÇALVES et al., 2010), como também a oferta de tratamento para transtornos por uso de substâncias psicoativas e comorbidades psiquiátricas. Zihlmann, Alvarenga e Casseb (2012), em estudo qualitativo, puderam verificar através dos discursos de portadores do HTLV-1 que, pelo grande desconhecimento sobre o vírus, profissionais de saúde costumam falhar em dar as orientações adequadas sobre transmissibilidade e as orientações sobre métodos preventivos terminam sendo ineficazes.

A RELAÇÃO ENTRE HTLV-1, TRANSTORNOS MENTAIS E QV

A relação entre transtornos mentais e infecções virais já vem sendo exposta na literatura, recorrentemente. No caso do HTLV-1, não está completamente claro até que ponto a atuação do próprio vírus sobre o SNC está implicada na gênese das doenças psiquiátricas. Em contrapartida, o estresse psicológico associado à vivência da infecção em si parece de fato predispor a piores marcadores de saúde mental. No que diz respeito ao HTLV-1, alguns estudos têm focado na depressão, apesar de haver dados que abrangem outros transtornos e estados mentais adversos (GONÇALVES et al., 2010).

A depressão tem sido frequentemente encontrada em portadores de HTLV-1. A gênese pode ser em decorrência do efeito biológico do próprio vírus (liberação de citocinas inflamatórias como TNF- α e IL-6) ou estar associada ao estresse psíquico de uma doença incurável e de evolução inexoravelmente degradante ou, mais provável, ser resultante de ambos os fatores, dentro de uma constelação multifatorial. O indivíduo se depara com uma doença com o potencial de trazer-lhe perdas de funções motoras e dificuldade para realização de atividades rotineiras, sem grandes perspectivas de tratamento, haja vista a atual limitação da medicina contra desfechos negativos da atuação viral. As reflexões inquietantes ainda passam por questões que permeiam hábitos relacionados ao contágio (vida sexual e uso de drogas) (GONÇALVES et al., 2010; BRASIL. Ministério da Saúde, 2013).

As próprias equipes de saúde, grosso modo, experimentam grande desconhecimento sobre o HTLV-1 e não conseguem contemplar os pacientes com orientações adequadas. A informação muitas vezes é passada fazendo-se um paralelo com o HIV e, desta forma, abala ainda mais o paciente, quando este se entende como portador do “vírus da AIDS”. Mesmo quando profissionais informam adequadamente o paciente sobre a infecção, alguns continuam com dúvidas e até confusos com a ideia de que não lhes foi contada toda a verdade

sobre a evolução da infecção (ZIHLMANN; ALVARENGA; CASSEB, 2009). É possível que a explicação de que o curso benigno representa a expressiva maioria dos casos seja interpretada como falsa, por pacientes assintomáticos que frequentam ambulatórios e se deparam com outros que estão evoluindo com sintomas neurológicos graves. As fantasias que passam a construir sobre o futuro muitas vezes assumem o papel de uma grande fonte de preocupação e estresse.

Outra questão em jogo é a necessidade de investigação da infecção pelo HTLV-1 em outros membros familiares (descendentes, ascendentes e cônjuges), perturbando os vínculos e gerando conflitos intrafamiliares, em muitos casos, o que resulta conseqüentemente em dificuldades para divulgar a próprio diagnóstico (ZIHLMANN; ALVARENGA; CASSEB, 2012). As mães portadoras podem se deparar com cobranças sociais de que deveriam amamentar seus filhos. As decisões reprodutivas são complexas, tanto entre casais sorocordantes, quanto sorodiscordantes, diante da ausência de recomendações claras para tal situação. Deve-se lembrar também que os pacientes que vierem a receber pulsoterapia com corticosteroides também ficam vulneráveis a alterações psiquiátricas, caracterizadas como efeitos adversos desses medicamentos (ZIHLMANN; ALVARENGA; CASSEB, 2009, 2012).

A depressão pode ser mais um fator que contribui para a evolução deletéria das limitações e incapacidades, interferindo também no prejuízo na funcionalidade ocupacional e social e na QV dos pacientes (BOA-SORTE et al., 2015; GASCÓN et al., 2011). Não só a depressão, mas outras questões psicossociais (elevados níveis de ansiedade, dificuldade na manutenção e estabelecimento de relacionamentos afetivos e medo e culpa relacionados à gravidez) são situações desfavoráveis frequentes, associadas ao diagnóstico da soropositividade para HTLV-1 (BRASIL. Ministério da Saúde, 2013).

Carvalho et al. (2009), em amostra brasileira de portadores do HTLV-1, verificaram que 42% apresentavam algum tipo de transtorno mental (entrevista psiquiátrica MINI), sendo detectados transtornos do humor em 34% (especificamente depressão em 30%) e transtornos ansiosos em 22%. As maiores frequências de transtorno mental entre indivíduos do sexo feminino (comparados com os do sexo masculino) e entre os sintomáticos (comparados com os que não apresentavam sintomas da doença pelo HTLV-1) não foram estatisticamente significantes.

Estudo que comparou doadores de sangue soropositivos e soronegativos para HTLV-1 encontrou taxas elevadas de depressão entre os portadores do vírus (39% contra 8%; $p = 0,005$) (STUMPF et al., 2008). Já outro estudo, que também avaliou doadores portadores e não portadores do HTLV-1 e HTLV-2, verificou que apesar da maior frequência, nos soropositivos, de depressão (HTLV-1: 5,4%; HTLV-2: 6,6%; soronegativos: 2,1%) e de TAG (HTLV-1: 5,4%; HTLV-2: 4,7%; soronegativos: 2,6%) mantiveram-se nas mesmas taxas desses transtornos para a população geral (GUILTINAN et al., 2013).

Souza et al. (2009) encontraram prevalência de 30,3% de depressão maior entre portadores de HTLV-1 (intensidade leve na metade dos casos; moderada a grave em 20% dos pacientes com TSP/HAM e em 7,7% dos assintomáticos; $p > 0,05$). 66,6% apresentavam

pelo menos 1 sintoma depressivo, sendo anedonia e alterações do sono e do apetite os mais prevalentes.

Gascón et al. (2011), em estudo que comparou pacientes com TSP/HAM e controles infectados pelo HTLV-1 assintomáticos, encontraram, no grupo TSP/HAM, frequências de depressão moderada/grave de 59,3% e de ansiedade moderada/grave de 55,5%, enquanto que no grupo assintomático as frequências foram de 22,4% e 25,3% respectivamente, diferenças essas significativas ($p < 0,001$). Em relação à QV medida pelo instrumento *Quality of Life of the World Health Organization – Brief Version* (WHOQOL-BREF), entre as maiores diferenças, os pacientes com TSP/HAM estavam mais insatisfeitos com a saúde (65% contra 30,2%), nos aspectos físicos (20,1% contra 7,4%) e nos aspectos relacionados ao meio-ambiente (30,4% contra 6%). Os autores atribuem o impacto negativo da doença sobre a saúde mental e a QV dos pacientes, como determinado pela percepção da condição de inabilidade para realizar atividades essenciais, notadamente em populações com menores condições financeiras, profissionais e educacionais.

Estudo que avaliou 88 pacientes infectados pelo HTLV-1 (36,4% com TSP/HAM) encontrou que 34,1% apresentavam episódio depressivo atual e 12,5% tinham transtorno depressivo recorrente (entre os pacientes com TSP/HAM, 37,5% apresentavam depressão). Na análise multivariada, pacientes com TSP/HAM pontuaram pior QV (WHOQOL-BREF) nos domínios psicológico e relações sociais e os que apresentavam episódio depressivo atual obtiveram piores valores nos domínios psicológico, meio-ambiente e relações sociais (GALVÃO-CASTRO et al., 2012).

Boa-Sorte et al. (2015) encontraram taxas de 38% de depressão maior e 15,7% de depressão recorrente. Não houve associação entre depressão e o diagnóstico de TSP/HAM, mas observaram que a idade exerceria um papel relevante na presença de depressão, já que, na faixa entre 18 e 39 anos, a ocorrência de depressão foi mais que o dobro nos sintomáticos comparados aos assintomáticos. A explicação para isso pode ser que, nessa faixa etária, mais comumente ativa e produtiva, o impacto negativo do comprometimento neurológico seria maior, gerando maior estresse emocional.

Shublaq, Orsini e Puccioni-Sohler (2011) envolveram, em um estudo, 30 pacientes ambulatoriais com TSP/HAM que necessitavam de algum tipo de instrumento para deambular (muletas ou cadeira de rodas). Os sintomas relatados mais frequentemente foram fraqueza nos membros inferiores (38%), distúrbios esfinterianos (34%), parestesias em membros inferiores (22%), além de lombalgia (4%) e constipação intestinal (3%). Todos os pacientes apresentaram algum nível de comprometimento da QV (SF-36), com piores escores nos domínios capacidade funcional, aspectos físicos e aspectos emocionais. Os dados evidenciam que a perda de independência funcional e os distúrbios da marcha foram importantes na determinação da perda da QV e que esses aspectos físicos geraram impacto no estado emocional.

Martins, Baptista e Araújo (2012), avaliando seccionalmente um amostra de pacientes com TSP/HAM, encontraram, entre os pacientes com dor (comparados aos sem dor),

piores índices de QV (SF-36) nos domínios estado geral de saúde, dor, vitalidade e saúde mental. Em contrapartida, houve associação entre realização de atividade física e melhor QV nos domínios: aspectos sociais, dor, vitalidade e saúde mental.

SINTOMATOLOGIA URINÁRIA DA TSP/HAM E PREJUÍZO PSICOSSOCIAL

Orge et al. (2015) investigaram frequência de transtornos mentais entre 172 portadores de HTLV-1 (agrupados em assintomáticos, portadores de bexiga hiperativa e portadores de TSP/HAM); encontraram frequência de depressão atual duas (grupo TSP/HAM) a três (grupo bexiga hiperativa) vezes maior que no grupo assintomático (as diferenças não atingiram significância estatística). Como dados significativos, obtiveram: taxas duas vezes maiores de depressão ao longo da vida, entre os que apresentavam TSP/HAM, comparados aos assintomáticos; maior gravidade de sintomas depressivos (subescala de depressão da *Hospital Anxiety and Depression Scale* – HADS) no grupo que apresentava bexiga hiperativa, comparado aos demais grupos; maior gravidade de sintomas ansiosos (subescala de ansiedade da HADS) no grupo bexiga hiperativa, comparado aos assintomáticos. Os dados indicam que indivíduos mesmo oligossintomáticos (apenas sintomas vesicais) estão mais vulneráveis a maior acometimento psicopatológico.

Andrade et al. (2013) compararam indivíduos infectados pelo HTLV-1, com e sem sintomatologia urinária (todos sem TSP/HAM), e encontraram piores médias em todos os domínios do SF-36 (notadamente nos domínios vitalidade, estado geral de saúde e aspectos físicos), entre os que cursavam com queixas urinárias (estado geral de saúde e vitalidade associaram-se independentemente com a QV). Diniz et al. (2009) compararam mulheres soropositivas e soronegativas para HTLV-1, com incontinência urinária, e encontraram pior QV entre as soropositivas em todos os domínios da escala utilizada (*King's Health Questionnaire* – KHQ – específica para pessoas com incontinência urinária), sendo a diferença estatisticamente significativa em 5 dos 9 domínios.

Diante de tantas questões que permeiam a condição dos portadores do HTLV-1 e que podem interferir diretamente na sua saúde mental, seja por fatores biológicos ou psicossociais, é imprescindível a atuação de uma equipe multidisciplinar, onde profissionais de saúde mental e de atenção social exerçam seus papéis de forma integrada (ZIHLMANN; ALVARENGA; CASSEB, 2009). Esses membros da equipe podem atuar na detecção e tratamento de sintomas e transtornos mentais, suporte psicológico, questões familiares e interpessoais, manejo dos estressores advindos do diagnóstico, auxílio da construção de uma compreensão adequada sobre a condição de portador do HTLV-1 e, nos sintomáticos, colaborando para que eles possam lidar com suas limitações e incômodos de forma menos aflitiva.

ASPECTOS COMPARATIVOS RELACIONADOS A INFECÇÃO POR HCV E HTLV-1

Henrique-Araújo et al. (2015) conduziram um estudo que comparou desfechos mentais e comportamentais entre um grupo de portadores crônicos do HCV e outro do HTLV-1. Identificaram que os indivíduos do grupo HCV eram predominantemente do sexo masculino, tinham menor religiosidade intrínseca e maior impulsividade do tipo ausência de planejamento ($p < 0,05$). Também apresentaram mais comportamentos de risco (uso de drogas injetáveis ou inaladas, mais de três parcerias sexuais no último ano e relações sexuais com profissional do sexo), agrupadas ou individualizadas ($p < 0,05$). Encontraram ainda que, no grupo HTLV-1, houve maior detecção de depressão no passado, maior risco de suicídio atual e piores níveis de QV nos domínios capacidade funcional, dor e saúde mental.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante desse cenário, verifica-se que tanto os portadores do HCV quanto do HTLV-1 apresentam comprometimento do estado de saúde mental. Entretanto, diante da escassez de conhecimentos e recursos de suporte terapêutico direcionado à infecção pelo HTLV-1, cabe um alerta sobre a importância de serem implementadas políticas públicas com informações à população sobre a infecção, com foco na prevenção e na estruturação de ambientes terapêuticos multiprofissionais que também disponham de profissionais de saúde mental (psiquiatras e psicólogos), a fim de detectar e monitorizar acometimentos psíquicos, que podem repercutir negativamente de forma robusta na vida desses pacientes.

O desenvolvimento de novos fármacos, com menos risco psiquiátrico para os portadores do HCV, é uma grande conquista para o controle da doença, porém a necessidade de se buscar por sinais e sintomas psiquiátricos persiste imperativa, haja vista que esses pacientes são mais frequentemente acometidos por uso problemático de álcool e de outras drogas, apresentam níveis elevados de impulsividade e cursam com transtornos mentais diversos que merecem a devida atenção.

REFERÊNCIAS

- ADINOLFI, L. E. et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: An overview. *World J. Gastroenterol.*, Beijing, v. 21, n. 8, p. 2269-2280, Feb. 2015.
- ALMEIDA, P. R. L. et al. Triple therapy in chronic hepatitis C: initial series in a public health program in the South of Brazil. *Arq. Gastroenterol.*, São Paulo, v. 52, n. 1, p. 14-17, Mar. 2015.
- ALVES, G. A. et al. Quality of life of patients with hepatitis C. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Brasília, v. 45, n. 5, p. 553-557, Sept./Oct. 2012.
- ANDRADE, L. J. O. Interferon-alfa: um disruptor endócrino?. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 56, n. 1, p. 72-73, Feb. 2012.
- ANDRADE, R. et al. Association between urinary symptoms and quality of life in HTLV-1 infected subjects without myelopathy. *Int. Braz. J. Urol.*, Rio de Janeiro, v. 39, n. 6, p. 861-866, Nov./Dec. 2013.

- BATISTA-NEVES, S. C. et al. High frequency of unrecognized mental disorders in HCV-infected patients. *Gen. Hosp. Psychiatry*, New York, v. 30, n. 1, p. 80-82, Jan./Feb. 2008.
- BATISTA-NEVES, S. et al. Impact of psychiatric disorders on the quality of life of Brazilian HCV-infected patients. *Braz. J. Infect. Dis.*, Salvador, v. 13, n. 1, p. 40-43, Feb. 2009.
- BOA-SORTE, N. et al. HAM/TSP and major depression: the role of age. *Braz. J. Infect. Dis.*, Salvador, v. 19, n. 3, p. 314-318, May./June. 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim epidemiológico – hepatite virais**. Brasília, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Guia de manejo clínico da infecção pelo HTLV**. Brasília, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções**. Brasília, 2015.
- BYRNES, V. et al. Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on cerebral metabolism and cognition. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v. 56, n. 3, p. 549-556, Mar. 2012.
- CAPURON, L. et al. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism. Relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol. Psychiatry*, New York, v. 54, n. 9, p. 906-914, Nov. 2003.
- CARBONARI, M. et al. Hepatitis C virus drives the unconstrained monoclonal expansion of VH1-69-expressing memory B cells in type II cryoglobulinemia: a model of infection-driven lymphomagenesis. *J. Immunol.*, Baltimore, v. 174, n. 10, p. 6532-6539, May 2005.
- CARTA, M. G. et al. Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, London, 3, 22, Oct. 2007.
- CARVALHO, A. G. et al. Frequency of mental disturbances in HTLV-1 patients in the state of Bahia, Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.*, Salvador, v. 13, n. 1, p. 5-8, Feb. 2009.
- CHARLES, E. D. et al. Clonal expansion of immunoglobulin M+CD27+ B cells in HCV-associated mixed cryoglobulinemia. *Blood*, New York, v. 111, n. 3, p. 1344-1356, Feb. 2008.
- COMTE, V. P. Hepatite crônica por vírus C. Parte 1. Considerações gerais. *Arq. Gastroenterol.*, São Paulo, v. 37, n. 3, p. 187-194, July/Sept. 2000.
- COOK, L. B. et al. HTLV-1: persistence and pathogenesis. *Virology*, New York, v. 435, n. 1, p. 131-140, Jan. 2013.
- COUTINHO, I. J. et al. Impacto da mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (TSP/HAM) nas atividades de vida diária (AVD) em pacientes infectados pelo HTLV-1. *Acta Fisiátrica*, São Paulo, v. 18, n. 1, p. 6-10, 2011.
- CUCCIARE, M. A.; CHEUNG, R. C.; RONGEY, C. Treating substance use disorders in patients with hepatitis C. *Addiction*, London, v. 110, n. 7, p. 1057-1059, July 2015.
- DALTRO-OLIVEIRA, R. et al. Impact of sustained virologic response on quality of life in chronic HVC carriers. *Ann. Hepatol.*, México, v. 12, n. 3, p. 399-407, May/June 2013.
- DANTAS-DUARTE, A. et al. Characteristics of impulsivity in patients with hepatitis C and other liver diseases. *Psychosomatics*. Irvigton, Em processo de submissão.
- DEBIEN, C. et al. Interféron alpha et troubles psychiatriques. *Encephale*, Paris, v. 27, n. 4, p. 308-317, juil./août, 2001.
- DESMET, V. J. et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*, Baltimore, v. 19, n. 6, p. 1513-1520, 1994.
- DINIZ, M. S et al. Impact of HTLV-I in quality of life and urogynecologic parameters of women with urinary incontinence. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, Amsterdam, v. 147, n. 2, p. 230-233, Dec. 2009.
- DOURADO, I.; ANDRADE, T.; GALVÃO-CASTRO, B. HTLV-I in Northeast Brazil: differences for male and female injecting drug users. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, Hagerstown, v. 19, n. 4, p. 426-429, Dec. 1998.
- EHRET, M.; SOBIERAJ, D. M. Prevention of interferon-alpha-associated depression with antidepressant medications in patients with hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract.*, Oxford, v. 68, n. 2, p. 255-261, Feb. 2014.
- ENESCU, A. et al. Psychosocial issues in patients with chronic hepatitis B and C. *Curr. Health Sci. J.*, Craiova, v. 40, n. 2, p. 93-96, Apr./June 2014.

- EUROPEAN ASSOCIATION FOR STUDY OF LIVER. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v. 63, n. 1, p. 199-236, July 2015.
- FÁBREGAS, B. C. et al. Impulsiveness in chronic hepatitis C patients. *Gen. Hosp. Psychiatry*, New York, v. 36, n. 3, p. 261-265, May./June 2014a.
- FÁBREGAS, B. C. et al. Sexual dysfunction and dissatisfaction in chronic hepatitis C patients. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Brasília, v. 47, n. 5, p. 564-572, Sept./Oct. 2014b.
- FARCI, P. et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science*, Washington, v. 258, n. 5079, p. 135-140, Oct. 1992.
- FEDERAL BUREAU OF PRISONS. **Evaluation and treatment of hepatitis C and cirrhosis: clinical practice guidelines.** Mar. 2012. Disponível em: <<http://www.hepcassoc.org/pdf/2012/mar-federal-guidlines.pdf>>. Acesso em: 20 out. 2015.
- FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev. Bras. Epidemiol.*, São Paulo, v. 7, n. 4, p. 473-487, 2004.
- GALVÃO-CASTRO, A. V. et al. Impact of depression on quality of life in people living with human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in Salvador, Brazil. *Qual. Life Res.*, Oxford, v. 21, n. 9, p. 1545-1550, Nov. 2012.
- GALVÃO-DE ALMEIDA, A. et al. Can antidepressants prevent interferon-alpha-induced depression?. A review of the literature. *Gen. Hosp. Psychiatr.*, New York, v. 32, n. 4, p. 401-405, July/Aug. 2010.
- GALVÃO-DE ALMEIDA, A. et al. Serotonin-1A receptor CC genotype is associated with persistent depression related to interferon-alpha in hepatitis C patients. *Gen. Hosp. Psychiatr.*, New York, v. 36, n. 3, p. 255-260, May/June 2014.
- GASCÓN, M. R. et al. Prevalence of anxiety, depression and quality of life in HTLV-1 infected patients. *Braz. J. Infect. Dis.*, Salvador, v. 15, n. 6, p. 578-582, Nov./Dec. 2011.
- GATSELIS, N. K. et al. Individualization of chronic hepatitis C treatment according to the host characteristics. *World J. Gastroenterol.*, Beijing, v. 20, n. 11, p. 2839-2853, Mar. 2014.
- GHANY, M. G. et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, Baltimore, v. 54, n. 4, p. 1433-1444, Oct. 2011.
- GHANY, M. G. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, Baltimore, v. 49, n. 4, p. 1335-1374, Apr. 2009.
- GIOTAKOS, O. et al. Prevalence and risk factors of HIV, hepatitis B and hepatitis C in a forensic population of rapists and child molesters. *Epidemiol. Infect.*, Cambridge, v. 130, n. 3, p. 497-500, June 2003.
- GIUNTA, B. et al. Psychiatric Implications of Hepatitis-C Infection. *Crit. Rev. Neurobiol.*, New York, v. 19, n. 2/3, p. 79-118, 2007.
- GONÇALVES, D. U. et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin. Microbiol. Rev.*, Washington, v. 23, n. 3, p. 577-589, July 2010.
- GOWER, E. et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v. 61, supl. 1, p. S45-S57, Nov. 2014.
- GUILTINAN, A. M. et al. Major depression and generalized anxiety disorder among human T-lymphotropic virus types I- and II-infected former blood donors. *Transfusion*, Philadelphia, v. 53, n. 1, p. 60-68, Jan. 2013.
- HASSOUN, Z. et al. Assessment of fatigue in patients with chronic hepatitis C using the Fatigue Impact Scale. *Dig. Dis. Sci.*, New York, v. 47, n. 12, p. 2674-2681, Dec. 2002.
- HAUSER, P.; KERN, S. Psychiatric and substance use disorders co-morbidities and hepatitis C: Diagnostic and treatment implications. *World J. Hepatol.*, Beijing, v. 7, n. 15, p. 1921-1935, July 2015.
- HENRIQUE-ARAÚJO, R. **Comparação de desfechos mentais e comportamentais adversos entre portadores do vírus da hepatite C e do vírus linfotrófico de células T humano tipo 1.** 2015. 136 f. Tese (Doutorado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador.
- HÉZODE, C. et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*, Baltimore, v. 147, n. 1, p. 132-142, July 2014.
- HIMOTO, T.; MASAKI, T. Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection. *Clin. Dev. Immunol.*, Abingdon, v. 2012, id. 871401, 2012.
- HOOFNAGLE, J. H. et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 315, n. 25, p. 1575-1578, Dec. 1986.

- HOU, Xin-Jiang et al. Can antidepressants prevent pegylated interferon- α /ribavirin-associated depression in patients with chronic hepatitis C: meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials?. *PLoS ONE*, San Francisco, v. 8, n. 10, p. e76799 eCollection 2013, Oct. 2013.
- HUCKANS, M. et al. Discounting of delayed rewards and executive dysfunction in individuals infected with hepatitis C. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, Lisse, v. 33, n. 2, p. 176-186, Feb. 2011.
- KALRA, G.; DESOUSA, A. Psychiatric aspects of organ transplantation. *Int. J. Organ Transplant. Med.*, Sadra, v. 2, n. 1, p. 9-19, 2011.
- KANWAL, F. et al. Many patients with interleukin 28B genotypes associated with response to therapy are ineligible for treatment because of comorbidities. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, Philadelphia, v. 12, n. 2, p. 327-333, Feb. 2014.
- KIM, W. R. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology*, Baltimore, v. 36, n. 5, suppl. 1, p. S30-S34, Nov. 2002.
- KRAUS, M. R. et al. Sexual dysfunction in males with chronic hepatitis C and antiviral therapy: interferon-induced functional androgen deficiency or depression?. *J. Endocrinol.*, London, v. 185, n. 2, p. 345-352, May 2005.
- KULLER, L. H. et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.*, San Francisco, v. 5, n. 10, e203 p., Oct. 2008.
- LEE, M. H. et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J. Infect. Dis.*, Chicago, v. 206, n. 4, p. 469-477, Aug. 2012.
- LUCACIU, L. A.; DUMITRASCU, D. L. Depression and suicide ideation in chronic hepatitis C patients untreated and treated with interferon: prevalence, prevention, and treatment. *Ann. Gastroenterol.*, Athens, v. 28, n. 4, p. 440-447, Oct./Dec. 2015.
- MAHAJAN, S. et al. Role of baseline depressive symptoms in the development of depressive episode in patients receiving antiviral therapy for hepatitis C infection. *J. Psychosom. Res.*, Oxford, v. 77, n. 2, p. 109-115, Aug. 2014.
- MAJOR, M. E.; FEINSTONE, S. M. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology*, Baltimore, v. 25, n. 6, p. 1527-1538, June 1997.
- MARINHO, R. T.; BARREIRA, D. P. Hepatitis C, stigma and cure. *World J. Gastroenterol.*, Beijing, v. 19, n. 40, p. 6703-6709, Oct. 2013.
- MARTINOT-PEIGNOUX, M. et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology*, Baltimore, v. 51, n. 4 p. 1122-1226, Apr. 2010.
- MARTINS, J. V. P.; BAPTISTA, A. F.; ARAÚJO, A. Q. C. Quality of life in patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 70, n. 4, p. 257-261, Apr. 2012.
- MARTINS, T.; NARCISO-SCHIAVON, J. L.; SCHIAVON, L. L. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 57, n. 1, p. 107-112, jan./fev. 2011.
- MASIP, M. et al. Prevalence and detection of neuropsychiatric adverse effects during hepatitis C treatment. *Int. J. Clin. Pharm.*, Dordrecht, v. 37, n. 6, p. 1143-1151, Aug. 2015.
- MEHTA, G.; DUSHEIKO, G. Hepatitis C treatment and quality of life – You can't always get what you want, but you might get what you need. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v. 63, n. 2, p. 300-302, Aug. 2015.
- MIRANDA-PETERSEN, K. et al. The fatigue impact scale for daily use in patients with hepatitis B virus and hepatitis C virus chronic infections. *Ann. Hepatol.*, México, v. 14, n. 3, p. 310-316, May/June 2015.
- MORAIS-DE-JESUS, M. et al. Hepatitis C Virus Infection as a Traumatic Experience. *PLoS ONE*, San Francisco, v. 9, n. 10, p. e110529 eCollection 2014, Oct. 2014.
- NAVINÉS, R. et al. Depressive and anxiety disorders in chronic hepatitis C patients: reliability and validity of the Patient Health Questionnaire. *J. Affect. Disord.*, Amsterdam, v. 138, n. 3, p. 343-351, May 2012.
- NGUYEN, D. L.; HU, K. Q. Clinical Monitoring of Chronic Hepatitis C Based on its Natural History and Therapy. *N. Am. J. Med. Sci.*, Boston, v. 7, n. 1, p. 21-27, 2014.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. *Hepatitis C*. n. 164, July 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>>. Acesso em: 22 out. 2015.
- ORGE, G. O. et al. Psychiatric Disorders in HTLV-1-Infected Individuals with Bladder Symptoms. *PLoS ONE.*, San Francisco, v. 10, n. 5, p. e0128103 eCollection 2015, May, 2015.

- PETTA, S.; CRAXI, A. Current and future HCV therapy: do we still need other anti-HCV drugs?. *Liver. Int.*, Oxford, v. 35, supl. 1, p. 4-10, Jan. 2015.
- POORDAD, F. et al. Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection--a randomized trial. *Gastroenterology*, Baltimore, v. 145, n. 5, p. 1035-1044, Nov. 2013.
- QUARANTINI, L. C. et al. Incidence of psychiatric side effects during pegylated interferon- alpha retreatment in nonresponder hepatitis C virus-infected patients. *Liver Int.*, Oxford, v. 27, n. 8, p. 1098-1102, Oct. 2007.
- QUARANTINI, L. C. et al. The effect of early virological response in health-related quality of life in HCV-infected patients. *J. Med. Virol.*, New York, v. 80, n. 3, p. 419-423, Mar. 2008.
- QUELHAS, R.; LOPES, A. Psychiatric problems in patients infected with hepatitis C before and during antiviral treatment with interferon-alpha: a review. *J. Psychiatr. Pract.*, Philadelphia, v. 15, n. 4, p. 262-281, July 2009.
- ROMANELLI, L. C. F.; CARAMELLI, P.; PROIETTI, A. B. F. C. O vírus linfotrófico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1): Quando suspeitar da infecção?. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 56, n. 3, p. 340-347, 2010.
- RUSSELL, M. et al. The impact of lifetime alcohol use on hepatitis C treatment outcomes in privately insured members of an integrated health care plan. *Hepatology*, Baltimore, v. 56, n. 4, p. 1223-30, Oct. 2012.
- SARKAR, S.; SCHAEFER, M. Antidepressant pretreatment for the prevention of interferon alfa-associated depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychosomatics*, Irvington, v. 55, n. 3, p. 221-234, May./June 2014.
- SCHAEFER, M. et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: A European expert consensus statement. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v. 57, p. 1379-1390, Dec. 2012.
- SCHAEFER, M.; SARKAR, R.; DIEZ-QUEVEDO, C. Management of mental health problems prior to and during treatment of hepatitis C virus infection in patients with drug addiction. *Clin. Infect. Dis.*, Chicago, v. 57, supl. 2, p. S111-S117, Aug. 2013.
- SCHEUER, P. J. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v. 13, n. 3, p. 372-374, Nov. 1991.
- SHUBLAQ, M.; ORSINI, M.; PUCCIONI-SOHLER, M. Implications of HAM/TSP functional incapacity in the quality of life. *Arq. Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 69, n. 2A, p. 208-211, 2011.
- SIMMONDS, P. et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology*, Baltimore, v. 19, n. 5, 1321-1324, May 1994.
- SOCKALINGAM, S. et al. Psychiatric treatment considerations with direct acting antivirals in hepatitis C. *BMC Gastroenterol.*, London, v. 13, n. 86, May 2013. DOI: 10.1186/1471-230X-13-86.
- SOUZA, A. R. M. et al. Prevalência de depressão maior e sintomas depressivos em pacientes com infecção pelo HTLV-1. *J. Bras. Doenças Sex. Transm.*, Rio de Janeiro, v. 21, n. 4, p. 163-165, 2009.
- STRAUSS, E. Hepatite C. *Rev. Soc. Bras. Med Trop.*, Brasília, v. 34, n. 1, p. 69-82, Jan./Feb. 2001.
- STUMPF, B. P. et al. Higher rate of major depression among blood donor candidates infected with human t-cell lymphotropic virus type 1. *Int. J. Psychiatry Med.*, New York, v. 38, n. 3, p. 345-355, 2008.
- TAVAKKOLI, M. et al. Depression and fatigue in chronic hepatitis C patients with and without HIV co-infection. *Psychosomatics*, Irvington, v. 54, n. 5, p. 466-471, Sept./Oct. 2013.
- UDINA, M. et al. Prophylactic antidepressant treatment of interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry*, Memphis, v. 75, n. 10, p. e1113-1121, Oct. 2014.
- UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO. Núcleo de Pós-Graduação. **Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil.** Recife, 2010.
- VILLANO, S. A. et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology*, Baltimore, v. 29, n. 3, p. 908-914, Mar. 1999.
- WATANABE, T. Current status of HTLV-1 infection. *Int. J. Hematol.*, Limerick, v. 94, n. 5, p. 430-434, Nov. 2011.
- YOUNOSSI, Z. M. et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v. 63, n. 2, p. 337-345, Aug. 2015.

ZIHLMANN, K. F.; DE ALVARENGA, A. T.; CASSEB, J. Living invisible: HTLV-1-infected persons and the lack of care in public health. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, San Francisco, v. 6, n. 6, p. e1705, June 2012.

ZIHLMANN, K. F.; DE ALVARENGA, A. T.; CASSEB, J. Reflexões sobre o conhecimento e os cuidados em equipe multidisciplinar aos pacientes vivendo com HTLV-1: saindo da “obscuridade”. *Prat. Hosp.*, São Paulo, v. 11, n. 61, p. 102-108, Jan./Feb. 2009.

ZIMMERMANN, R. et al. A multicentre sero-behavioural survey for hepatitis B and C, HIV and HTLV among people who inject drugs in Germany using respondent driven sampling. *BMC Public Health*, London, v. 14, n. 845, p. 1471-2458, Aug. 2014.

AZULEJOS DA REITORIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



Jovem fidalgo passeia, tendo ao lado o seu cão.

A RELIGIOSIDADE E SEU IMPACTO SOBRE INDICADORES DE SAÚDE MENTAL

*Ricardo Henrique-Araújo
André Carvalho Caribé
Lucas de Castro Quarantini
Irismar Reis de Oliveira*

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A crença na existência de uma força superior, imaterial e invisível como responsável pelo controle da natureza, dos fenômenos e da existência dos seres está inserida nas culturas da humanidade desde a Pré-história. O processo saúde-doença-morte foi, por um longo período da História, fortemente aceito como determinado pela vontade dessas forças mágicas que, em algum momento, passam a assumir a conotação de deuses.

Em relação aos transtornos mentais, apenas a partir da medicina grega houve a busca sistemática por uma base física e um órgão acometido, tendo Hipócrates associado epilepsia e doenças da mente ao cérebro. A relação entre religião e medicina/ciência continuou sofrendo aproximações e antagonismos, ao longo do tempo, condizentes com o contexto sociocultural e econômico de cada época e em diferentes civilizações (CORDÁS et al., 2011).

As organizações religiosas estiveram envolvidas com a construção e o funcionamento dos primeiros hospitais do Ocidente e com a formação de médicos. As primeiras unidades com finalidade de cuidar de pessoas com alterações comportamentais também envolviam a atuação religiosa. Inicialmente, os mosteiros e comunidades religiosas tinham essa finalidade e, mais tardiamente, em 1247, o Priorado de St. Mary of Bethlehem, por suas características, é considerado o primeiro hospital para doentes mentais da Europa. A ascensão de Freud e das teorias psicanalíticas por ele desenvolvidas são um importante marco onde se observa essa separação entre religião e práticas psiquiátricas, o que muito frequentemente se verifica até os dias atuais (essa separação é mais nítida em países altamente desenvolvidos, sendo provavelmente menos definida em países em desenvolvimento) (KOENIG, 2012). A propósito, outros expoentes do conhecimento sobre a mente humana também se posicionaram de forma contrária às religiões, sendo alguns exemplos Charcot, Maudsley e Albert Ellis (MOREIRA-ALMEIDA; LOTUFO NETO; KOENIG, 2006).

De acordo com dados do Censo brasileiro de 2010, apenas 8% da população se declararam sem afiliação religiosa, o que mostra que a religiosidade é um aspecto relevante para a expressiva maioria dos brasileiros (IBGE, 2010). Um levantamento nacional que investigou o envolvimento religioso da população brasileira encontrou que 83,8% dos adultos e 73,3%

dos adolescentes (acima dos 13 anos) consideram a religião muito importante e entre 35,1% (adolescentes) e 37,2% (adultos) frequentam serviços religiosos pelo menos uma vez por semana, taxas estas maiores que as da população estadunidense que, por sua vez, é mais religiosa que a europeia. As afiliações religiosas mais frequentes foram a católica (taxa entre adultos de 67,9%), protestante/evangélica (22,9%), espírita kardecista (2,5%) e as afro-brasileiras (0,5%). Apenas 5% se declararam sem afiliação religiosa e 10,4% frequentavam mais de uma religião (MOREIRA-ALMEIDA et al., 2010).

Baseando-se nas definições de Koenig (2012), encontram-se abaixo descrições conceituais sobre religião e espiritualidade, fundamentais para a compreensão adequada da temática tratada neste capítulo:

- **Religião:** é um fenômeno multidimensional que envolve crenças, práticas, cerimônias e rituais (praticados em ambientes privados e/ou públicos), relacionados ao que é considerado transcendental, místico e sobrenatural. A depender da vertente religiosa, o transcendente é representado por Deus (cristianismo), Alá (islamismo), HaShem (judaísmo), Buda (budismo), entre outros. Conta com um conjunto de crenças e preceitos específicos sobre diversas questões, a exemplo da vida após a morte, além de normas específicas de comportamento e conduta a serem cumpridas dentro de um grupo social. Esse conjunto de elementos é, de alguma forma, uma tradição que se construiu ao longo do tempo, em uma comunidade.
- **Espiritualidade:** conecta-se com o sagrado e, ao mesmo tempo em que está fora de si, está também dentro de si. Inclui a busca pelo transcendente e sua descoberta. Havendo crenças convictas, leva a sentimentos de devoção e entrega. A espiritualidade está conectada ao místico e ao sobrenatural e pode estar vinculada a uma religião organizada, começando antes e estendendo-se além desta. A definição de espiritualidade é muito semelhante à de religião, o que torna muitas vezes essa diferenciação difícil de ser feita; os estudos que abordam o tema muitas vezes trazem esses conceitos de forma permutável.

Ao mesmo tempo em que, no último século, observa-se uma onda de separação entre religião e medicina, nas últimas décadas, estudos que pesquisaram a relação entre a religião e a saúde física e psíquica vêm sendo conduzidos e publicados na literatura científica. Essas pesquisas, de modo geral, vêm demonstrando que maiores níveis de religiosidade estão positivamente relacionados com melhores indicadores de saúde mental, repercutindo em melhores evoluções de transtornos psiquiátricos ou, até mesmo, em proteção contra o desenvolvimento dessas doenças. Já foram conduzidas pesquisas envolvendo depressão, uso problemático de álcool e outras drogas e risco de suicídio, por exemplo. Ampliando ainda mais as temáticas estudadas relacionadas à saúde, predominam resultados que apontam para uma influência protetora de aspectos da religiosidade sobre problemas como coronariopatias, hipertensão arterial, doenças cerebrovasculares, comprometimentos cognitivos/demência, disfunções endócrinas e imunológicas, tabagismo, sedentarismo, má qualidade

do sono, comportamento sexual de risco e até doenças oncológicas. Os dados favoráveis da religiosidade/espiritualidade sobre dores crônicas não mostraram uma superioridade tão expressiva, apesar de também terem sido preponderantes. Finalmente, a maioria dos estudos que avaliou a associação entre religiosidade e mortalidade evidenciou que as taxas de longevidade foram maiores entre os mais religiosos (KOENIG, 2012; MOREIRA-ALMEIDA; LOTUFO NETO; KOENIG, 2006; PEZZELLA; VLAHOS, 2014).

As pesquisas se voltam notadamente para a relação com a saúde mental, havendo estudos quantitativos e qualitativos que sugerem que a religiosidade ajuda as pessoas a lidar melhor com adversidades externas (ambientais) e internas (vulnerabilidade endógena para desenvolvimento de transtornos mentais). As pesquisas que abordam a relação entre religiosidade e saúde muitas vezes não são publicadas dentro do escopo da Psiquiatria; ocupam espaço em uma ampla gama de campos do conhecimento, observando-se que essas áreas dos saberes humano não têm estabelecido um espaço de interlocução em larga escala, o que termina dificultando o conhecimento dessa temática dentro de uma compreensão interdisciplinar entre as ciências médicas, comportamentais e sociais (KOENIG, 2012).

O ÍNDICE DE RELIGIOSIDADE DE DUKE (DUREL)

Um dos instrumentos para se medir a religiosidade em pesquisa é o Índice de Religiosidade de Duke (DUREL – DRI) (KOENIG; PARKERSON JUNIOR; MEADOR, 1997), cuja versão em português brasileiro se encontra disponível na literatura e já foi submetida a estudos de validação (LUCCHETTI et al., 2012; MOREIRA-ALMEIDA et al., 2008; TAUNAY et al., 2012). É uma escala breve e autoaplicável, composta por cinco itens com respostas do tipo Likert e que mede três importantes domínios da religiosidade:

- Religiosidade organizacional (RO): envolve práticas religiosas públicas, como frequentar igrejas e templos ou práticas religiosas grupais (estudos bíblicos e grupos de oração). É medida pelo item 1 da DUREL (pergunta: “Com que frequência você vai a uma igreja, templo ou outro encontro religioso?”; oferece seis opções de resposta de frequência: desde “Mais de uma vez por semana” a “Nunca”). Representa o elemento social da religiosidade e se reflete na inserção dentro de um grupo de pessoas que podem dar suporte em momentos de sofrimento e estresse (CARIBÉ et al., 2012; MOREIRA-ALMEIDA; LOTUFO NETO; KOENIG, 2006);
- Religiosidade não-organizacional (RNO): relaciona-se a atividades religiosas privadas, como orações individuais, leitura da Bíblia ou outros livros sagrados e assistir a programas religiosos televisionados. É medida pelo item 2 da DUREL (pergunta: “Com que frequência você dedica o seu tempo a atividades religiosas individuais, como preces, rezas, meditações, leitura da bíblia ou de outros textos religiosos?”; oferece seis opções de resposta de frequência: desde “Mais de uma vez ao dia” a “Raramente ou nunca”).

- Religiosidade intrínseca (RI): diz respeito ao comprometimento religioso e à motivação, relacionando-se a que nível de importância as experiências e crenças religiosas representam para um determinado indivíduo. É medida na DUREL pelos itens 3 (“Em minha vida, eu sinto a presença de Deus (ou do Espírito Santo).”), 4 (“As minhas crenças religiosas estão realmente por trás de toda a minha maneira de viver.”) e 5 (“Eu me esforço muito para viver a minha religião em todos os aspectos da vida.”). Existem 5 opções de resposta para cada afirmação, que varia de “Totalmente verdade para mim” a “Não é verdade” (KOENIG; BÜSSING, 2010). A RI se relaciona com a representação e integração da religiosidade nos aspectos da vida de um determinado indivíduo e tenta mensurar a extensão pela qual a pessoa é afetada internamente por sua religião (CARIBÉ et al., 2012).

Em todos os itens, na obtenção do escore, as pontuações devem ser invertidas. Para uma demonstração ilustrativa geral do instrumento, o Quadro 1 abaixo correlaciona os itens da DUREL e as respectivas dimensões da religiosidade.

Quadro 1 – Demonstrativo da DUREL com indicações das dimensões da religiosidade que compõem o instrumento

Índice de Religiosidade da Universidade Duke (DUREL)	
<p>1) Com que frequência você vai a uma igreja, templo ou outro encontro religioso?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mais do que uma vez por semana 2. Uma vez por semana 3. Duas a três vezes por mês 4. Algumas vezes por ano 5. Uma vez por ano ou menos 6. Nunca 	Religiosidade organizacional
<p>2) Com que frequência você dedica o seu tempo a atividades religiosas individuais, como preces, rezas, meditações, leitura da bíblia ou de outros textos religiosos?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mais do que uma vez ao dia 2. Diariamente 3. Duas ou mais vezes por semana 4. Uma vez por semana 5. Poucas vezes por mês 6. Raramente ou nunca 	Religiosidade não-organizacional
<p>3) Em minha vida, eu sinto a presença de Deus (ou do Espírito Santo).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Totalmente verdade para mim 2. Em geral é verdade 3. Não estou certo 4. Em geral não é verdade 5. Não é verdade 	Religiosidade intrínseca: a pontuação desta dimensão é determinada a partir da soma dos itens 3, 4 e 5.
<p>4) As minhas crenças religiosas estão realmente por trás de toda a minha maneira de viver.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Totalmente verdade para mim 2. Em geral é verdade 3. Não estou certo 4. Em geral não é verdade 5. Não é verdade 	
<p>5) Eu me esforço muito para viver a minha religião em todos os aspectos da vida.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Totalmente verdade para mim 2. Em geral é verdade 3. Não estou certo 4. Em geral não é verdade 5. Não é verdade 	

Fonte: Baseado em Koenig, Parkerson Junior e Meador (1997).

A RELIGIOSIDADE NO CONTEXTO DA PSIQUIATRIA E DA SAÚDE MENTAL

Tradicionalmente, a Psiquiatria e a Psicologia têm seu foco de estudo no adoecimento mental e tudo o que de alguma forma se relaciona com o estado psíquico transtornado (causas, fatores de risco, bases biológicas, tratamentos, comprometimentos funcionais entre outros). Mais recentemente, têm surgido estudos que buscam definir características psicossociais positivas (traços psicológicos e fatores ambientais positivos) e suas associações com melhores desfechos em saúde, maior longevidade e bem-estar subjetivo. Desta maneira, é campo de estudo da Psiquiatria Positiva atributos que podem atuar como fatores protetores, a exemplo da resiliência, otimismo, estratégias de enfrentamento e religiosidade, inclusive buscando compreender os aspectos biológicos subjacentes a essas características. A partir daí, vislumbra-se a possibilidade de promoção da saúde e do bem-estar mediante intervenções comportamentais, psicossociais e biológicas, capazes de acentuar os elementos positivos (JESTE et al., 2015).

Inserir efetivamente esses temas na prática e na pesquisa psiquiátrica é imprescindível para uma melhor compreensão do funcionamento mental humano e para explorar o expressivo potencial da Psiquiatria. Assim, a Psiquiatria Positiva busca promover positivamente o bem-estar e os demais indicadores de saúde mental, atuando inclusive em caráter preventivo, notadamente naqueles indivíduos com maior risco para o desenvolvimento de transtornos mentais. Para tanto, o médico psiquiatra em sua anamnese necessitaria não apenas investigar sintomas e diagnósticos, mas também níveis de bem-estar e características psicossociais positivas para, então, buscar estratégias terapêuticas capazes de fomentar esses atributos (JESTE et al., 2015).

Estudos mostram que existe uma distância muito grande entre o quanto os pacientes desejam que seus médicos abordem a temática da religiosidade e o percentual de médicos que efetivamente o fazem. Utilizando amostra de 110 idosos em um serviço de reabilitação ambulatorial, um estudo brasileiro mostrou que 87,3% deles gostariam de ser abordados por seus médicos acerca de sua fé e religião, porém, apenas 8,2% relataram já terem sido questionados sobre assuntos religiosos e espirituais por esses profissionais (LUCCHETTI et al., 2011). Profissionais menos religiosos que a população em geral, baixa capacitação/treinamento sobre esse tipo de abordagem e correntes teóricas que ignoram e patologizam a religiosidade do paciente terminam por gerar uma diferença considerável dos níveis de religiosidade/espiritualidade entre médico e paciente, o que pode ser denominado de *religiosity gap* (TOSTES; PINTO; MOREIRA-ALMEIDA, 2013).

Médicos, incluindo os psiquiatras, deveriam abordar os aspectos espirituais do paciente durante a consulta. A posição adequada do psiquiatra deveria ser a de prezar pelos valores, crenças e bem-estar dos pacientes, independentemente de suas próprias concepções religiosas, não sendo indicado induzi-los à aceitação de suas próprias crenças e visões de mundo, sejam elas a favor ou contra a religiosidade. Desta forma, cabe ao médico

investigar esse elemento na vida do paciente; caso seja relevante e ele demonstre que os aspectos da espiritualidade são benéficos para lidar com situações de estresse (*coping*), é importante que sejam estimulados e apoiados. Ao mesmo tempo em que esses aspectos deveriam ser valorizados, não devem assumir um papel substituto de condutas diagnósticas e terapêuticas, nem obscurecer fatores de risco e de gravidade (TOSTES; PINTO; MOREIRA-ALMEIDA, 2013).

Psiquiatras também precisam se utilizar dos conhecimentos da Psicopatologia, fazendo o julgamento clínico necessário para captar quando o discurso religioso assume um *status* patológico, exemplificado por um delírio de cunho religioso e, portanto, podendo ser caracterizado como um sintoma inserido dentro de uma constelação sindrômica compatível com determinado transtorno mental.

A Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), em colaboração com o Conselho Federal de Medicina (CFM), recentemente produziu uma cartilha intitulada *Suicídio: informando para prevenir*, de ampla distribuição médica, em âmbito nacional. No material, são listados fatores protetores contra o suicídio, entre os quais estão a religiosidade (independente da afiliação religiosa), a razão para viver e a capacidade de adaptação positiva e de resolução de problemas (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA, 2014b). Apesar de estarem descritos como menos estudados e de que os dados não são muito consistentes, a cartilha indica que a investigação sobre esses fatores protetores deve ser feita durante a avaliação e o manejo do paciente, o que sinaliza que organizações médicas formais brasileiras vêm compreendendo a importância dos aspectos positivos (incluindo a religiosidade) na promoção da saúde, fato já marcado previamente com a criação da Comissão de Estudos e Pesquisa em Espiritualidade e Saúde Mental, pela ABP, no ano de 2014. Em âmbito internacional, há mais de 10 anos, foi fundada a seção de Espiritualidade e Psiquiatria pela Associação Mundial de Psiquiatria (WPA), a qual se mantém ativa até os dias atuais (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA, 2014a).

A terapêutica dos transtornos mentais, mesmo com o expressivo desenvolvimento do arsenal para o estabelecimento de tratamentos, ainda apresenta certas limitações que torna bem-vindo o estudo de elementos que, consistentemente, venham a se somar aos recursos já bem estabelecidos. Problemas como cronicidade, sintomas residuais, dificuldade de retorno à funcionalidade plena, impacto sobre funcionamento social, efeitos colaterais advindos de psicofármacos, má-aderência a tratamentos convencionais, estigma e preconceito dirigidos a pacientes e uso de medicamentos psicotrópicos, dificuldade de acesso a serviços de cuidados em saúde mental e alto custo de muitas das ferramentas terapêuticas, sinalizam para a importância de se buscar elementos que sejam facilmente acessíveis e que possam contribuir para a prevenção do desenvolvimento de transtornos mentais e melhora dos transtornos já instalados.

A religiosidade/espiritualidade, tanto por estar inserida no arcabouço cultural da maioria das pessoas, quanto por ter uma enorme inserção social, preenche a condição da acessibilidade e pode se tornar um importante aliado para a melhoria na saúde mental das

peessoas; para tanto, a relação entre religiosidade/espiritualidade e saúde mental precisa ser exaustivamente investigada também do ponto de vista da ciência, para que sejam encontrados os pontos em que esses dois constructos se tocam, no objetivo de elevar a qualidade da saúde mental populacional.

Koenig (2012), em sua mais recente revisão sistemática, mostra que a expressiva maioria dos estudos compilados evidencia um papel benéfico da religiosidade/espiritualidade sobre determinados quadros psiquiátricos frequentes e de grande importância do ponto de vista de saúde pública:

- Depressão (a ideia de que a religião traria maiores sentimentos de culpa através da lei do pecado e, portanto, maior predisposição à depressão, parece não se respaldar pela maioria dos estudos – as associações positivas e negativas dependeram das características da religiosidade);
- Suicídio (proteção sobre suicídio completo, tentativas e atitudes acerca do suicídio);
- Ansiedade;
- Transtornos psicóticos e esquizofrenia (a diferença estatística não foi tão evidente quanto em outros transtornos mentais; mesmo assim, estudos prospectivos puderam evidenciar que pessoas previamente portadoras de transtornos psicóticos e que eram mais religiosas tiveram melhores desfechos);
- Traços de personalidade (pessoas religiosas tenderam a apresentar menores níveis de psicoticismo e neuroticismo e maiores de extroversão, conscienciosidade, agradabilidade e abertura a experiências);
- Consumo e transtornos por uso de substâncias psicoativas (de todos os listados, este é o domínio da saúde mental mais afetado beneficemente; a expressiva maioria dos estudos – 86% tanto do número total, quanto dos melhores estudos – encontrou associações favoráveis);
- Transtorno bipolar (TB) (existem poucos estudos que avaliaram essa doença mental nesse contexto, tendo metade deles mostrado associação positiva e a outra metade, dados conflitantes).

PESQUISAS ENVOLVENDO RELIGIOSIDADE E TRANSTORNOS MENTAIS

Alguns artigos que abordam a saúde mental dos sujeitos e sua relação com a religiosidade medida pela DUREL podem ser citados, a fim de se observar a maneira como esses dados têm sido descritos e analisados em estudos originais já publicados.

Caribé et al. (2012), mediante um desenho metodológico do tipo caso-controle, estudaram a religiosidade como fator protetor entre pessoas que tentaram suicídio, utilizando a intoxicação (por exemplo: medicamentos, pesticidas e produtos de limpeza) como método

para tentar atingir o autoextermínio. O estudo encontrou resultados que mostraram que a religiosidade exerceu efeito protetor no comportamento suicida a partir das três dimensões avaliadas: RI, RO e RNO, com maior significância para esta última.

Outro estudo que avaliou a relação entre religiosidade e suicídio, especificamente entre pacientes com TB tipo I, mostrou que a história pregressa de tentativas de suicídio esteve associada inversamente com RI e RNO na análise multivariada (CARIBÉ et al., 2015a).

Stroppa e Moreira-Almeida (2013), estudando também portadores de TB, verificaram associações inversas entre: a) depressão e RI; b) depressão e enfrentamento religioso positivo (*Brief Religious Coping Scale* – Brief RCOPE); c) domínio “psicológico” da QV (WHOQOL-BREF) e enfrentamento religioso negativo. Associações diretas ocorreram entre: a) todos os domínios da QV e RI; b) domínios “psicológico” e “meio-ambiente” da QV e enfrentamento religioso positivo. Não se correlacionaram com indicadores de religiosidade: presença de mania, história de tentativas de suicídio e hospitalizações psiquiátricas. Ademais, RO e RNO não se correlacionaram a nenhuma das variáveis clínicas analisadas. Não houve diferença entre as afiliações religiosas sobre os desfechos das variáveis estudadas, mas aqueles que não tinham afiliação religiosa tiveram mais propensão à depressão.

Não só a pesquisa supracitada, mas a maioria dos estudos que compõem o montante que avalia a relação religiosidade *versus* saúde (mental e física) explicita que a influência da vertente religiosa a que os sujeitos são afiliados gera dados inconsistentes e contraditórios no que tange a melhores indicadores de saúde. Assim, o que de fato parece se expressar nesses estudos como dados marcadamente favoráveis são o nível de envolvimento religioso e a maneira como a pessoa vivencia e se relaciona com os aspectos transcendentais (MOREIRA-ALMEIDA; LOTUFO NETO; KOENIG, 2006).

É importante que se tenha em mente que existem também estudos que mostram associações diretas entre religiosidade e transtornos mentais, o que pode ser explicado por algumas situações, como, por exemplo: pessoas mais aflitas e portadoras de transtornos mentais buscam a religião como uma tentativa de aliviar seus sofrimentos; pessoas muito doentes têm mais dificuldade de frequentar encontros religiosos (MOREIRA-ALMEIDA; LOTUFO NETO; KOENIG, 2006); algumas religiões se pautam em conceitos rígidos que envolvem pecado, medo e preceitos ideais, difíceis de serem alcançados pela maioria dos seus seguidores (KOENIG, 2012); vieses e dificuldades metodológicas para se estudar a complexidade da subjetividade da vivência religiosa dentro de rigores do método científico.

Todas essas questões levam à reflexão de que, diante do estado da arte atual, novos estudos bem desenhados, para se averiguar melhores relações de causa-efeito e com um bom controle de variáveis, ainda são relevantes para uma melhor compreensão dos assuntos em debate e para se buscar entender a interação entre religiosidade e outros matizes ainda não investigados (ou pouco investigados) da saúde mental.

Além dos dados sobre relações benéficas, no que diz respeito a transtornos mentais, alguns valores e aspectos positivos emocionais e comportamentais têm sido relacionados diretamente com a religiosidade/espiritualidade. Ainda de acordo com a revisão sistemática

conduzida por Koenig (2012), a maioria dos estudos vem demonstrando que pessoas religiosas estão mais propensas a melhores traços caracterológicos (altruísmo, perdão, gratidão e bondade) e capacidade de enfrentamento de adversidades, maior senso de controle interno e mais sentimentos de bem-estar, felicidade, esperança, otimismo, significado, propósito e autoestima.

COMPREENSÃO ATUAL SOBRE MECANISMOS DE PROTEÇÃO DA RELIGIOSIDADE SOBRE A SAÚDE HUMANA

As propostas para explicar os mecanismos pelos quais o envolvimento religioso é capaz de beneficiar a saúde mental das pessoas parecem estar dentro de uma compreensão multifatorial. No que diz respeito a estilo de vida, as doutrinas religiosas, de modo geral, pregam hábitos diretamente relacionados a melhores desfechos em saúde: respeito ao corpo, sexo monogâmico, moderação no consumo de alimentos e bebidas e relacionamentos pacíficos (KOENIG, 2012; MOREIRA-ALMEIDA; LOTUFO NETO; KOENIG, 2006).

Ademais, religiosidade/espiritualidade assume um papel de base para o enfrentamento de situações adversas, que inclui cognições poderosas que fornecem significado para as dificuldades da vida, mitigando seus danos e estabelecendo um senso de propósito; proporciona uma visão otimista de mundo, que perpassa a existência de uma Força Superior que ama, provê e cuida dos seres, fator que nutre um senso de controle subjetivo; responde a questões existenciais e essas respostas costumam ser aplicadas à vida atual e à vivência pós-morte; as crenças religiosas aclimatam perdas e mudanças, a partir de modelos de pessoas que sofreram por problemas semelhantes, desde as ilustrações das escrituras sagradas (KOENIG, 2012). O desenvolvimento de melhor enfrentamento sobre sentimentos negativos que decorre de determinadas práticas religiosas (por exemplo, a meditação) e os processos catárticos mediados por alterações do estado de consciência também parecem estar no escopo da melhoria da saúde mental (MOREIRA-ALMEIDA; LOTUFO NETO; KOENIG, 2006).

A religião cuida do suporte e da coesão social pelo incentivo ao encontro de pessoas pelas próprias práticas religiosas, da criação de um sentimento de pertencimento a um grupo, além de propiciar relacionamentos interpessoais duradouros e companheirismo em momentos de sentimentos negativos (MOREIRA-ALMEIDA; LOTUFO NETO; KOENIG, 2006). Igualmente importante é o fato de a religião estabelecer normas e regras de como tratar os demais indivíduos de um grupo, dentro de uma ênfase ao amor ao próximo, à compassividade e a atos altruístas (KOENIG, 2012).

ASSOCIAÇÃO DE RELIGIOSIDADE E DESFECHOS DESFAVORÁVEIS SOBRE A SAÚDE HUMANA

Apesar de toda a compreensão dos benefícios que a religiosidade/espiritualidade pode trazer dentro do âmbito da saúde mental e das relações interpessoais, a religião também é

capaz de ser um instrumento utilizado a fim de justificar ódio, preconceito, poder e controle sobre pessoas vulneráveis, promoção de pensamentos rígidos, sentimentos de culpa e de ansiedade sobre descumprimentos dogmáticos, justificativas para esquivas de responsabilidade familiares (pelo envolvimento excessivo em atividades religiosas – por exemplo, não participar dos cuidados de um familiar enfermo, por ter que ir às cerimônias religiosas várias vezes na semana), atraso de diagnóstico de um transtorno mental e busca por cuidados profissionais (quando sintomas psiquiátricos são compreendidos dentro do âmbito espiritual e algumas comunidades religiosas se antagonizam às ciências psiquiátricas e afins), entre outras situações não benéficas (KOENIG, 2012).

As crenças e os dogmas religiosos do paciente podem entrar em conflito com a compreensão médica e as condutas diagnósticas e terapêuticas, interferindo na aderência ao acompanhamento médico e aos tratamentos propostos (TOSTES; PINTO; MOREIRA-ALMEIDA, 2013). Restrições a hemotransfusões e vacinas são citadas como exemplos (MOREIRA-ALMEIDA; LOTUFO NETO; KOENIG, 2006). Denomina-se enfrentamento religioso negativo quando existe uma relação com desfechos negativos em saúde, cujos exemplos ocorreriam quando uma doença é compreendida como uma punição imposta por Deus ou gera questionamentos sobre o amor e o poder de Deus ou que suas orações foram percebidas como não respondidas (STROPPA; MOREIRA-ALMEIDA, 2013). Para ilustrar as situações acima descritas, Stroppa e Moreira-Almeida (2013) identificaram, na condução de um estudo, que 1/3 dos entrevistados referiu que seus líderes religiosos ou sua religião discordavam do seu tratamento e 1/4 deles responderam que seus líderes religiosos interferiam no seu tratamento.

Dessa forma, a religião também pode ter impacto desfavorável sobre marcadores de saúde, sendo capaz, em determinadas situações, de prestar um desserviço social, o que mostra que a compreensão do papel religioso para um determinado indivíduo ou uma determinada comunidade precisa ser verificada dentro de um entendimento cuidadoso e de senso crítico apurado, para se averiguar se o resultado positivo é o preponderante (o que mostra a maioria dos estudos) ou se está enquadrado dentro dessa relação prejudicial, felizmente minoritária.

A RELAÇÃO ENTRE RELIGIOSIDADE E INFECÇÕES VIRAIS

Um estudo avaliou soroprevalência para 6 infecções (1) vírus herpes simples tipo 2 -HSV-2; 2) vírus da hepatite C – HCV; 3) vírus da hepatite B – HBV; e os patógenos entéricos 4) vírus da hepatite A – HAV, 5) *Toxoplasma gondii* e 6) *Helicobacter pylori*) entre indivíduos agrupados de acordo com a frequência a serviços religiosos. Os dados revelaram que a infecção pelo HSV-2 e pelo HCV foi inversamente proporcional à frequência aos serviços religiosos, enquanto que não foram encontradas associações significativas na quase totalidade das análises que envolveram os patógenos entéricos. Os autores advogam que a

associação inversa decorreu do maior comportamento sexual de risco e uso de drogas ilegais, entre os que não frequentavam os serviços religiosos (GILLUM; HOLT, 2010).

Raghavan et al. (2013) conduziram um estudo do tipo coorte, envolvendo 87 pacientes ambulatoriais com infecção crônica pelo HCV e encontraram que, entre os pacientes tratados com interferon alfa + ribavirina, houve menor incidência de depressão como efeito colateral, naqueles que apresentavam maiores índices de religiosidade. Verificaram também que entre os pacientes do sexo masculino, os que eram mais religiosos tiveram maiores taxas de erradicação do vírus (esta última relação precisa ser vista com cautela, pois o intervalo de confiança foi muito alargado). Não foram encontradas outras associações estatisticamente significativas relacionadas à religiosidade e a desfechos de tratamento.

Bonaguidi et al. (2010) avaliaram pacientes candidatos a transplante hepático antes e depois do procedimento (utilizando o instrumento desenvolvido por Tix e Frazier, em 1998 para medir a religiosidade), aplicaram, em contexto de transplante renal, e detectaram que o fator “busca por Deus” esteve positivamente associado à maior sobrevida após o transplante. O instrumento também mede dois outros fatores (“espera por Deus” e “fatalismo”), porém eles não apresentaram associação com a sobrevida. Assim, de acordo com esse estudo, aqueles que assumiram uma postura ativa de buscar a Deus foram os que significativamente tiveram uma melhor sobrevida, entretanto, uma atitude mais passiva de espera por Deus não se associou a essa variável.

Henrique-Araújo (2015), avaliando comparativamente uma amostra composta por portadores do HCV e do vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-1), identificou que o grupo HCV apresentou menor escore de RI ($p < 0,001$). O domínio RO estabeleceu associação inversa com envolvimento em comportamentos de risco na amostra total (reunindo os portadores do HCV e os do HTLV-1), na análise multivariada. Por fim, o domínio RNO estabeleceu relação inversa significativa, com risco de suicídio, no grupo HTLV-1, onde esse risco foi mais evidente.

A RELAÇÃO ENTRE RELIGIOSIDADE E IMPULSIVIDADE

Caribé et al. (2015b) conduziram uma pesquisa transversal, a partir de uma amostra composta por 93 pacientes – tentativa de suicídio por uso de substâncias e presença de transtorno mental detectado pelo MINI Plus – e 61 controles – indivíduos sem transtorno mental ou história de tentativa de suicídio (parente e/ou acompanhantes dos pacientes), a fim de estudar a relação entre religiosidade e impulsividade. No grupo dos pacientes, os dados indicaram a existência de uma relação inversa entre a religiosidade intrínseca (RI) e todos os domínios da impulsividade medida pelo instrumento *Barratt Impulsiveness Scale* (BIS-11) (esta associação se manteve significativa com a pontuação total do instrumento e os domínios impulsividade atencional (IA) e impulsividade do tipo ausência de planejamento – AP, após o controle de variáveis de confusão). No grupo dos controles, ocorreram associações inversas e não significativas entre todos os domínios da religiosidade e da im-

pulsividade; e nos pacientes, entre religiosidade organizacional (RO) e todos os domínios da impulsividade e também entre religiosidade não-organizacional (RNO) e IA. Ainda, as pontuações dos controles evidenciaram que estes eram mais religiosos e menos impulsivos que os pacientes.

Os autores do estudo acima ainda discutem sobre a consonância dos seus resultados com estudos que investigaram a base biológica da influência positiva de determinadas práticas religiosas sobre o comportamento humano, a partir de evidências de modificações do funcionamento de determinadas áreas cerebrais essenciais para o funcionamento psíquico (hipotálamo, amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal). Ainda confrontam com pesquisas que mostraram relação inversa da religiosidade e transtornos mentais que costumam cursar com altos índices de impulsividade (transtorno do jogo e transtornos relacionados a substâncias) (CARIBÉ et al., 2015b). De grande valia seriam estudos longitudinais conduzidos futuramente para investigar em que medida a religiosidade e o tratamento/suporte psicossocial são capazes de modificar os elevados níveis de impulsividade em pacientes com transtornos mentais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas ciências médicas, da mesma forma que é importante conhecer os agravos, é fundamental que se conheçam os fatores protetores e que possibilitam melhores indicadores de saúde humana. A religiosidade/espiritualidade tem sido investigada e associada frequentemente a desfechos favoráveis em saúde, principalmente nos seus aspectos mentais. Religiosidade/espiritualidade constitui um fenômeno de alta complexidade e, para um adequado esclarecimento da temática, é imprescindível o entrelaçamento de campos do conhecimento humano, para que a soma das contribuições científicas, nas mais diversas abordagens, desenhos e metodologias (tanto quantitativas, quanto qualitativas), tragam luz a essa discussão que, por muito tempo, ficou negligenciada no contexto da ciência.

Médicos e demais profissionais da saúde deveriam estar atentos à importância de se abordar a temática da religiosidade/espiritualidade entre seus pacientes, levantando recursos inerentes ao próprio indivíduo que possam colaborar com seu processo de cuidados em saúde. Dessa maneira, cria-se um espaço que, além de terapêutico, é culturalmente sensível às demandas de um indivíduo ou de uma comunidade e que valoriza a atenção, sob o prisma da interdisciplinaridade.

Essas mudanças de paradigmas e de abordagens apenas ocorrerão de forma sistematizada mediante mudanças curriculares que implementem a inserção do tema dentro de todas as formações da área da saúde, de modo que os estudantes e os novos profissionais compreendam que a abordagem da religiosidade/espiritualidade está além das convicções religiosas do profissional. Na verdade, diz respeito a um atributo do próprio paciente e que pode ser um fator que se agrega aos cuidados fornecidos por uma equipe de saúde e que conjuntamente é capaz de propiciar benefícios para um determinado paciente e para

a população geral. Cabe também à academia fomentar a busca por novos dados e estudos que ampliem ainda mais a compreensão da relação entre religiosidade/espiritualidade e aspectos de saúde e das maneiras como esses novos dados podem ser incorporados na prática médica humanizada.

REFERÊNCIAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA. Espiritualidade e psiquiatria [programa online]. ABPTV *Informação e Educação*, Rio de Janeiro, 6 out. 2014a. Disponível em: <<http://www.abp.org.br/portal/abp-tv-educacao-e-informacao/>>. Acesso em: 11 set. 2015.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA. Comissão de Estudos e Prevenção de Suicídio. *Suicídio: informando para prevenir*. Brasília: Conselho Federal de Medicina, 2014b.
- BONAGUIDI, F. et al. Religiosity associated with prolonged survival in liver transplant recipients. *Liver Transpl.*, Philadelphia, v. 16, n. 10, p. 1158-1163, Out. 2010.
- CARIBÉ, A. C. et al. Religiosity as a protective factor in suicidal behavior: a case-control study. *J. Nerv. Ment. Dis.*, Baltimore, v. 200, n. 10, p. 863-867, Out. 2012.
- CARIBÉ, A. C. et al. Is religiosity a protective factor against suicidal behavior in bipolar I outpatients?. *J. Affect. Disord.*, Amsterdam, v. 186, p. 156-161, Nov. 2015a.
- CARIBÉ, A. C. et al. Religiosity and Impulsivity in Mental Health: Is There a Relationship?. *J. Nerv. Ment. Dis.*, Baltimore, v. 203, n. 7, p. 551-554, July 2015b.
- CORDÁS, T. A. et al. História da psiquiatria. In: MIGUEL, C.; GENTIL, V.; GATTAZ, W.F. *Clínica psiquiátrica*. Barueri: Manole, 2011. p. 4-21.
- GILLUM, R. F.; HOLT, C. L. Religious involvement and seroprevalence of six infectious diseases in US adults. *South. Med. J.*, Birmingham, v. 103, n. 5, p. 403-408, 2010.
- HENRIQUE-ARAÚJO, R. *Comparação de desfechos mentais e comportamentais adversos entre portadores do vírus da hepatite C e do vírus linfotrófico de células T humano tipo 1*. 2015. 136 f. Tese (Doutorado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador.
- IBGE. *Censo demográfico 2010: características gerais da população, religião e pessoas com deficiência*. Rio de Janeiro, 2010.
- JESTE, D. V. et al. Positive psychiatry: its time has come. *J. Clin. Psychiatry*. Memphis, v. 76, n. 6, p. 675-683, June 2015.
- KOENIG, H. G. Religion, spirituality, and health: the research and clinical implications. *International Scholarly Research Network*, Egito, v. 2012, id. 278730, 33 p., Dec. 2012.
- KOENIG, H. G.; BÜSSING, A. The Duke University Religion Index (DUREL): a five-item measure for use in epidemiological studies. *Religions*, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 78-85, Dec. 2010.
- KOENIG, H.; PARKERSON JUNIOR, G. R.; MEADOR K. G. Religion index for psychiatric research. *Am. J. Psychiatry*, Arlington, v. 154, n. 6, p. 885-886, June 1997.
- LUCCHETTI, G. et al. Religiousness affects mental health, pain and quality of life in older people in an outpatient rehabilitation setting. *J. Rehabil. Med.*, Stockholm, v. 43, n. 4, p. 316-322, Mar. 2011.
- LUCCHETTI, G. et al. Validation of the Duke Religion Index: DUREL (Portuguese version). *J. Relig. Health*, New York, v. 51, n. 2, p. 579-586, June 2012.
- MOREIRA-ALMEIDA, A. et al. Versão em português da Escala de Religiosidade da Duke: DUREL. *Rev. Psiquiatr. Clin.*, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 31-32, 2008.
- MOREIRA-ALMEIDA, A. et al. Envolvimento religioso e fatores sociodemográficos: resultados de um levantamento nacional no Brasil. *Rev. Psiquiatr. Clin.*, São Paulo, v. 37, n. 1, p. 12-15, jan. 2010.
- MOREIRA-ALMEIDA, A.; LOTUFO NETO, F.; KOENIG, H. G. Religiousness and mental health: a review. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 242-250, set. 2006.
- PEZZELLA, F. S.; VLAHOS, S. The moderating influence of religion on the behavioral health of formerly incarcerated men. *J. Relig. Health*, New York, v. 53, n. 6, p. 1873-1884, Dec. 2014.

RAGHAVAN, R. et al. The role of patient religiosity in the evaluation and treatment outcomes for chronic HCV infection. *J. Relig. Health*, New York, v. 52, n. 1, p. 79-90, Mar. 2013.

STROPPIA, A.; MOREIRA-ALMEIDA, A. Religiosity, mood symptoms, and quality of life in bipolar disorder. *Bipolar Disord.*, Copenhagen, v. 15, n. 4, p. 385-393, June 2013.

TAUNAY, T. C. D. et al. Validação da versão brasileira da escala de religiosidade de Duke (DUREL). *Rev. Psiquiatr. Clin.*, São Paulo, v. 39, n. 4, p. 130-135, 2012.

TIX, A. P.; FRAZIER, P. A. The use of religious coping during stressful life events: main effects, moderation, and mediation. *J. Consult. Clin. Psychol.*, Washington, v. 66, n. 2, p. 411-422, 1998.

TOSTES, J. S. R. M.; PINTO, A. R.; MOREIRA-ALMEIDA, A. eligiosidade/espiritualidade na prática clínica: o que o psiquiatra pode fazer?. *Rev. Debates Psiq.*, Rio de Janeiro, v. 3, n. 2, p. 20-26, mar./abr. 2013.

AZULEJOS DA REITORIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



Árvores presentes nestas cenas com paisagens campestres e ribeirinhas, às vezes, para enquadrá-las e também para acentuar distâncias; outras, porém, foram isoladas com emolduramento próprio.

NOVAS PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR MUSCULAR

*Rivail Almeida Brandão Filho
Renata de Assis Fonseca Santos Brandão
Abrahão Fontes Baptista
Eduardo Pondé de Sena*

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A dor, cada dia mais, encontra-se entre as principais queixas de grande parte dos pacientes que procuram os diversos tipos de profissionais da área da saúde. Isso se torna ainda mais evidente nas Disfunções Temporomandibulares (DTM) ou em qualquer outro tipo das denominadas Disfunções Oro-crânio-faciais. Essa é uma área tão relevante que, desde 1987, a International Headache Society (IHS) promove encontros para classificar os tipos de dores associadas à cabeça. Estes encontros resultaram na publicação do *Manual de classificação das dores de Cabeça (The international classification of headache disorders)*, cuja edição mais recente é a de 2013. (OLESEN et al., 2013)

A maioria das estratégias para o tratamento das DTM visa a atingir êxito pela atuação direta sobre os músculos craniofaciais, sobre a Articulação Temporomandibular (ATM) e/ou sobre os ossos maxilares e a oclusão entre os dentes, o que muitas vezes não apresenta resultado ou apenas alivia os sintomas. Pouco se atua diretamente sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), a não ser com medicamentos, aos quais muitas vezes os voluntários se mostram refratários e os quais provocam muitos efeitos colaterais, sendo a dependência e a tolerância exemplos deles. Outras abordagens que atuem sobre o SNC, assim como algumas drogas podem, quando adicionadas às de opções de tratamento, ajudar a resolver os problemas de pacientes com DTM.

ANSIEDADE NO TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR MUSCULAR

Cerca de 30 a 70% da população em geral têm a possibilidade de apresentar pelo menos um dos sinais de DTM, sendo mais frequente em pessoas entre 20 e 40 anos de idade, , assim como os sinais e sintomas da dor orofacial também são mais comuns em mulheres do que em homens. (MELLO et al., 2014)

Em um dos mais importantes estudos relacionados à DTM, o *Orofacial pain prospective evaluation and risk assessment study* (OPPERA), foi possível perceber a sua relação com determinados fatores de risco. Características sociodemográficas, como idade e etnia, ser do sexo feminino e ser caucasiano, por exemplo, aumentam a chance de apresentar a DTM. (OHRBACH et al., 2011) Além disso, o perfil psicossocial também influencia. Quando pacientes relatam altos níveis de ansiedade e depressão, são mais propensos a apresentar essa desordem. Por fim, possíveis variações genéticas também podem influenciar na manifestação da DTM. (MAIXNER et al., 2011)

Os principais fatores de risco associados a pacientes com DTM são: trauma, parafunção, dores de cabeça e outros distúrbios da dor, patologias neuronais e sensoriais e dores nos músculos cervicais e mandibulares. (OHRBACH et al., 2011) A literatura tem demonstrado que as causas de origem muscular são as mais prevalentes em indivíduos com esse tipo de transtorno. (SCRIVANI; KEITH; KABAN, 2008) Estudos com imagem funcional do cérebro demonstraram que, apesar de a maioria dessas disfunções estar associada a dores musculares, isto seria secundário a um processo disparado pelo sistema nervoso central. (IANNETTI et al., 2003; KUPERS; SVENSSON; JENSEN, 2004; SILVA et al., 2002) Suportando essa linha de raciocínio, alguns estudos na área comportamental têm concluído que as DTM, quase sempre, encontram-se relacionadas a psicopatologias pré-existentes, dentre elas a ansiedade. (DE LEEUW et al., 2005; YOON et al., 2012) Sobre isto, há quem afirme ser plausível uma associação entre o nível de ansiedade e o grau de hiperatividade da musculatura orofacial. Portanto, esse fator deve ser tomado em consideração para o planejamento terapêutico. (OKESON, 2013)

Em parte da sintomatologia complexa das DTM, encontram-se a limitação de abertura de boca, estalido ou crepitação da ATM durante abertura ou excursão mandibular, sensibilidade dolorosa à palpação dos músculos mastigatórios e/ou das ATM e dor irradiada para regiões adjacentes, entre elas, o pescoço, as regiões temporal, occipital, frontal, cervical, auricular e pré-auricular. (MOTA et al., 2007)

Os resultados do estudo OPFERA demonstram que os sinais e sintomas da DTM causam grande impacto na vida social e profissional do indivíduo, exercendo uma carga considerável sobre a população. Estimou-se que 17,8 milhões de dias de trabalho são perdidos nos Estados Unidos por ano para cada 100 milhões de adultos por causa da DTM, o que gera elevado custo para a economia americana. (MAIXNER et al., 2011)

Há um grande número de estratégias utilizadas para o tratamento de pacientes com DTM muscular, a depender do tipo de problema diagnosticado ou até mesmo do que cada profissional acredita ser o mais indicado. Várias são as especialidades da saúde envolvidas nesse processo. As estratégias incluem desde terapias medicamentosas (SCRIVANI, KEITH; KABAN, 2008), aconselhamentos sobre hábitos de vida (CONTI et al., 2012; MICHELOTTI et al., 2012), tratamentos psicoemocionais (DE LEEUW et al., 2005; FERRANDO et al., 2012; LIU et al., 2012), contenção da mandíbula, manobras musculares, ultrassom, estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) (MCNEELY; ARMIJO OLIVO; MAGEE,

2006; MEDLICOTT; HARRIS, 2006), ajustes oclusais (KIRVESKARI; JAMSA; ALANEN, 1998), placas miorrelaxantes (WAHLUND; NILSSON; LARSSON, 2015) e modulação da excitabilidade neural. (DONNELL et al., 2015) Algumas dessas condutas visam a tratar a musculatura, outras agem sobre a oclusão dentária ou estruturas articulares e há aquelas cujo foco principal é o fator psicoemocional. Parece não haver procedimento mais correto, mas, sim, o mais indicado, o que apenas pode ser determinado após uma avaliação criteriosa do paciente. Independentemente do tipo de tratamento, deve-se atentar para o fato de que, quanto mais duradoura for a dor, maiores serão os riscos de problemas comportamentais, psicossociais e cognitivos; isto provavelmente fará com que ela persista por um longo período e, conseqüentemente, tornará o prognóstico pior. (NATIONAL INSTITUTE OF DENTAL AND CRANIOFACIAL RESEARCH, 2013)

ASSOCIAÇÃO ENTRE ANSIEDADE E DESORDEM TEMPOROMANDIBULAR

Apesar de controvérsia, a importância dos aspectos emocionais sobre a origem da dor crônica vem sendo abordada na literatura sobre variados tipos de patologias, inclusive da DTM. Porém, não se sabe ainda se esses aspectos desempenham mesmo um papel primário ou se surgem como consequência da dor crônica. (DE LEEUW et al., 2005; KINDLER et al., 2012)

Alguns estudos encontraram forte associação entre ansiedade e DTM. (BEZERRA et al., 2012; RIOS; ROCHA; SANTOS, 2012; MINGHELLI; MORGADO; CARO, 2014; REIS-SMANN et al., 2014) Pacientes com DTM muscular apresentam maior estresse emocional e, conseqüentemente, aumento da atividade de apertamento parafuncional. Isto faz crer que o fator emocional desencadeia hiperatividade da musculatura mastigatória, causando dor a esses indivíduos. (BRANDINI et al., 2011) O estresse emocional tem um importante papel no desenvolvimento da DTM muscular e deve ser extremamente considerado no tratamento clínico dessa disfunção. (OKESON, 2013) Em estudo que avaliou 3034 pacientes com DTM, com dor à palpação muscular, os autores identificaram ansiedade e depressão como fatores de risco para a instalação da disfunção. (KINDLER et al., 2012)

Discordando dessa associação, ao avaliar crianças e adolescentes de 10 a 15 anos, outro estudo encontrou fraca correlação. (KARIBE et al., 2015) Ao avaliarem 150 voluntários adultos com DTM, os autores de um estudo observacional não identificaram correlação estatisticamente significativa entre as mesmas variáveis, concluindo que a ansiedade pode ou não estar associada a esta disfunção. (MONTEIRO et al., 2011)

ÁREAS CEREBRAIS RELACIONADAS COM A DOR E A ANSIEDADE

A dor crônica envolve mudanças na excitabilidade neuronal no SNC. Estudo que avaliou a excitabilidade cortical de pacientes com fibromialgia pela Estimulação Magnética

Transcraniana (EMT) observou aumento bilateral no limiar motor de repouso, associado com diminuição das respostas descendentes. Os autores também observaram diminuição bilateral tanto da facilitação quanto da inibição intracortical. (MHALLA et al., 2010)

O córtex pré-frontal é a região responsável pelas funções executivas, pelos aspectos motores da linguagem e pelos aspectos comportamentais. Essa região está intimamente relacionada com o córtex pré-motor (M1), descrito na literatura como a região cortical responsável pelo processamento da dor. (GUYTON; HALL, 2011) Situações que desencadeiam maior ativação da região frontal poderão, conseqüentemente, disparar sinais nas regiões interligadas, gerando ativação da região relacionada à dor, M1. (LOGGIA et al., 2015) Mais profundamente, as áreas da substância cinzenta central e do núcleo magno da rafe são essenciais na modulação da dor, sendo responsáveis pela sua inibição descendente. Por isto, a estimulação elétrica dessas regiões pode suprimir a percepção da dor. (GUYTON; HALL, 2011) Sabe-se que não existe uma área específica para o controle da dor. Ao contrário, há uma rede integrada na qual todas as regiões desempenham a mesma importância regulatória. (ESPIRIDIANO ANTONIO et al., 2008)

O córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) pode, em alguns casos, desempenhar papel relevante na fisiopatologia da dor crônica. Indício disto é o fato de ter sido observado aumento da atividade dessa região em pacientes com dor neuropática. Sabe-se que os sinais produzidos pelo CPF DL são dirigidos ao córtex pré-motor e às regiões somatosensoriais relacionadas à geração do estímulo inicial, proporcionando informações importantes sobre os controles motor e comportamental. (GROENEWEGEN; UYLINGS, 2000) Estudo publicado recentemente concluiu que respostas dessincronizadas no CPF DL direito podem contribuir para a atenuação endógena da dor através. (DUFORT ROULEAU et al., 2015)

O hipotálamo, o sistema reticular e, principalmente, o sistema límbico, localizados abaixo da região do CPF DL, são os principais responsáveis pelo estado emocional. (GUYTON; HALL, 2011; OKESON, 2013) Distúrbios que apresentam ansiedade generalizada parecem estar associados à hipoativação das regiões ventral e dorsal do CPF medial. Sugere-se extrema importância do circuito entre o CPF e o sistema límbico na modulação das emoções. (ETKIN, 2010)

TRATAMENTOS PARA DTM MUSCULAR

Apresentam-se, nessa seção, sete possibilidades de tratamento para a disfunção objeto deste estudo.

Farmacoterapia

Com relação à aplicação de fármacos no tratamento da DTM muscular, sugerem-se analgésicos opioides ou não, anti-inflamatórios corticosteroides ou não esteroides (SCRIVANI; KEITH; KABAN, 2008), ansiolíticos (PRAMOD et al., 2008), relaxantes muscu-

lares (HERMAN et al., 2002; MANFREDINI et al., 2004), antidepressivos (RIZZATTI-BARBOSA et al., 2003; HAVIV et al., 2015), anticonvulsivantes (KIMOS et al., 2007), anestésicos (CASTRILLON et al., 2008), anti-hipertensivos (LIGHT et al., 2009; TCHIVILEVA et al., 2010) e toxina botulínica tipo A. (VON LINDERN et al., 2003; GUARDA-NARDINI et al., 2008)

Os anti-hipertensivos são eficazes na redução da dor, porém, o polimorfismo do gene pode explicar o fato de alguns estudos divergirem em seus resultados quanto ao uso de bloqueadores no tratamento da dor muscular. (TCHIVILEVA et al., 2010)

Em estudo que avaliou o uso do anestésico cetamina em 14 pacientes com DTM muscular crônica, com aplicação local em pontos-gatilho do masseter, os autores não encontraram resultados que suportem a utilização dessa droga nesses casos. (CASTRILLON et al., 2008)

Ensaio clínico randomizado comparou clonazepam (ansiolítico), ciclobenzaprina (miorrelaxante) e placebo na melhora da dor mandibular, ao acordar, em pacientes com DTM. Os autores observaram, na comparação entre os grupos, que os voluntários no grupo da ciclobenzaprina apresentaram melhores resultados, quando comparados aos indivíduos alocados para receberem clonazepam ou placebo. (HERMAN et al., 2002)

Alguns estudos encontraram bons resultados ao utilizar a toxina botulínica tipo A, para diminuir a dor e o apertamento, em pacientes com DTM muscular e bruxismo. (VON LINDERN et al., 2003; GUARDA-NARDINI et al., 2008; KURTOGLU et al., 2008) Porém, um ensaio clínico randomizado controlado concluiu que a toxina botulínica não apresentou efeitos clínicos relevantes em pacientes com DTM muscular. (ERNBERG et al., 2011)

A amitriptilina, antidepressivo tricíclico, também foi testada para redução da dor e do desconforto em pacientes com DTM muscular crônica. Os resultados indicaram melhora significativa no grupo que utilizou o medicamento. (RIZZATTI-BARBOSA et al., 2003) Ainda sobre o uso desse tipo de fármaco, um ensaio clínico aberto, que avaliou a eficácia do antidepressivo tricíclico e da gabapentina, concluiu que o primeiro se mostrou eficaz mesmo em casos mais severos. Ainda segundo os autores do citado estudo, a gabapentina, em doses baixas, é uma boa alternativa para os casos de resistência aos antidepressivos. (HAVIV et al., 2015). Em ensaio clínico controlado randomizado, observou-se que a gabapentina, anticonvulsivante também utilizado para o tratamento da dor neuropática, apresentou resultados significativos em pacientes com dor muscular crônica na face. (KIMOS et al., 2007)

Em estudo que avaliou a eficácia analgésica do diazepam em pacientes com DTM, os autores não observaram diferença entre o grupo-teste e o placebo. Assim, concluíram que o efeito placebo deve ser levado em consideração ao se decidir pelo uso de fármacos no tratamento desse tipo de paciente. (PRAMOD et al., 2008)

Ajuste oclusal

Há muito se discute sobre o papel da oclusão na etiologia das DTM. Por defenderem tal associação entre esses fatores, alguns autores acreditam que o ajuste oclusal, através do tratamento ortodôntico e/ou do desgaste oclusal, pode sanar ou mesmo desencadear tal desordem, havendo, dessa forma, associação entre DTM e má oclusão e interferências dentárias. (KIRVESKARI; JAMSA; ALANEN, 1998)

As últimas revisões sistemáticas que avaliaram publicações sobre o desgaste oclusal no tratamento da DTM concluíram que não há qualquer evidência científica que sustente esse tipo de tratamento e que os trabalhos publicados até então apresentavam baixa qualidade metodológica. (TSUKIYAMA; BABA; CLARK, 2001; FORSELL; KALSO, 2004) Mais recentemente, duas revisões sistemáticas avaliaram a relação do tratamento ortodôntico com a DTM. Os autores observaram que a maioria dos estudos analisados não teve poder para demonstrar associação entre estes fatores (MOHLIN et al., 2007; FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ et al., 2015).

Placas oclusais

Talvez a abordagem mais difundida para o tratamento das DTM seja o uso de placas oclusais. Porém, ainda se discute a eficácia dessa abordagem e alguns estudos foram recentemente realizados para tentar elucidar essa dúvida (CONTI et al., 2012; MICHELOTTI et al., 2012; NIEMELÄ et al., 2012; FICNAR et al., 2013; WAHLUND; NILSSON; LARSSON, 2015).

Um ensaio clínico comparou a utilização de três condutas: placa de estabilização oclusal; dispositivo anterior de inibição nociceptiva trigeminal; e orientação para mudanças comportamentais. Os voluntários do grupo de placa estabilizadora apresentaram melhora na dor na primeira avaliação de retorno (duas semanas), enquanto que nos outros dois grupos esse progresso foi detectado apenas após 6 semanas e 3 meses, respectivamente. Os autores concluíram que as orientações para mudanças comportamentais são eficazes no manejo da dor. No entanto, a utilização simultânea com dispositivos de oclusão parece acelerar esse processo (WAHLUND; NILSSON; LARSSON, 2015)

Em outro estudo, que também comparou o uso de placa estabilizadora com orientações comportamentais, os autores concluíram que o grupo que recebeu apenas orientação teve melhora mais expressiva do que aquele que utilizou a placa. (MICHELOTTI et al., 2012) Ao comparar essas abordagens, somadas a exercícios para melhora da mobilidade mandibular e redução da dor, um estudo concluiu não haver diferenças entre os grupos. (NIEMELÄ et al., 2012) Outro estudo, comparando a utilização de placa estabilizadora com orientação de técnicas de relaxamento, concluiu que a primeira foi mais eficaz. (WAHLUND; NILSSON; LARSSON, 2015)

Diante dessa dúvida e também por não terem sido encontradas diferenças entre a abordagem com placas estabilizadores e tratamentos conservadores (exercícios e anti-inflamatórios), sugerem-se tratamentos mais conservadores (FICNAR et al., 2013).

Laserterapia

Os resultados apresentados por uma meta-análise não sustentam a eficácia do *laser* para o tratamento da DTM. Os seis estudos avaliados, após seleção por revisão sistemática da literatura, não demonstraram superioridade desse tratamento em relação aos grupos placebo. (PETRUCCI et al., 2011)

Em estudo que comparou duas dosagens (25 e 60J/cm²) de *laser* com os respectivos placebos, cujos desfechos foram alteração do padrão eletromiográfico e diminuição da dor muscular, os autores não observaram diferenças entre os grupos. (VENEZIAN et al., 2010) Outro ensaio clínico controlado, que também avaliou os efeitos do *laser* (70J/cm²), observou pequena melhora no grupo experimental, imediatamente após a aplicação, para alguns dos desfechos (percepção da dor do masseter e efetividade mastigatória). Porém, esta não se manteve na avaliação após um mês. (MAIA et al., 2012)

Tratamentos psicoemocionais e comportamentais

Pacientes com DTM dolorosa de forma recorrente, especialmente as crônicas, têm sofrimento psicológico significativo, como distúrbios de humor, altos índices de ansiedade e de estresse (DE LEEUW et al., 2005).

Em revisão sistemática que avaliou ensaios clínicos que utilizaram terapia cognitivo-comportamental (TCC), os autores afirmaram existir leve evidência de que esse tipo de tratamento pode reduzir significativamente a intensidade da dor e a sua influência nas atividades do dia-a-dia, na limitação dos movimentos mandibulares e outros desfechos. (LIU et al., 2012)

A TCC incorpora uma série de intervenções baseadas em perspectivas cognitivas e de comportamento. Considera que os sintomas físicos de dor persistentes levam os pacientes a evitar o movimento e a função que, por sua vez, podem prolongar e intensificar os sintomas. Em 2010, os autores de uma revisão sistemática concluíram que a TCC, sozinha ou juntamente com outras terapias, é capaz de melhorar as queixas de voluntários com DTM. (AGGARWAL et al., 2010) A TCC ensina os pacientes com DTM a melhorar os comportamentos de enfrentamento em relação aos problemas apresentados. Isto pode ajudar nas melhoras dos sintomas (LITT et al., 2009).

Outra estratégia alternativa para a diminuição das dores orofaciais nas DTM é a terapia em grupo. O objetivo é ensinar ao paciente as formas de lidar melhor com os fenômenos que desencadeiam a dor. Entre elas, como responder às respostas corporais e como se relacionar melhor com o ambiente social e com as respostas dadas pelos profissionais que os assistem. (VANDENBERGHE; CRUZ; FERRO, 2003)

Apesar de as evidências de eficácia serem frágeis – o que pode ocorrer em decorrência de características metodológicas dos estudos – por terem uma abordagem não invasiva, é a escolha dos tratamentos psicoemocionais e comportamentais ao invés de outros tratamentos com maiores riscos e efeitos adversos. (AGGARWAL et al., 2011)

Tratamentos fisioterápicos

Assim como os outros tipos de tratamento, não há consenso entre os autores sobre a eficácia das técnicas fisioterápicas para o tratamento das DTM. Duas revisões sistemáticas, realizadas em 2006 concluíram que é necessário realizar estudos metodologicamente mais rigorosos. Esta pode ser a causa da falta de consenso, apesar de haver indícios, mesmo que frágeis, de que algumas técnicas fisioterápicas podem ser eficazes. (MCNEELY; ARMIJO OLIVO; MAGEE, 2006; MEDLICOTT; HARRIS, 2006) Alguns estudos encontraram melhora dos parâmetros avaliados, entre eles dor, qualidade de vida e mobilidade mandibular, após utilização de manobras e exercícios fisioterápicos. (NICOLAKIS et al., 2002; OLIVEIRA et al., 2015) Porém, alguns autores observaram que exercícios fisioterápicos, quando comparados com orientações de autocuidado, não apresentaram nenhum benefício (MULET et al., 2007), havendo até mesmo mais benefícios nos grupos com orientação de autocuidado. (KALAMIR et al., 2012)

Estimulação transcraniana por corrente contínua para o tratamento da dor

A modulação da excitabilidade vem sendo investigada para o tratamento de algumas doenças com dor crônica. Para tanto, uma das ferramentas é a neuromodulação pela estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), que teve seu início na área psiquiátrica, no tratamento da depressão. Posteriormente, passou a ser usada por meio de montagens específicas sobre o córtex motor para o tratamento da dor. (FREGNI et al., 2006a)

Acredita-se que a ETCC proporciona a neuromodulação das membranas neuronais e pode favorecer ou inibir os potenciais de ação no córtex cerebral. (CAMBIAGHI et al., 2010) A estimulação anódica aumenta a excitabilidade cortical durante e após a estimulação, desde que o período de estimulação seja de duração suficiente. A estimulação catódica resulta em diminuição na excitabilidade cortical. (STAGG; NITSCHKE, 2011) Por meio da neuromodulação, estudos têm demonstrado melhoras clínicas em voluntários com fibromialgia e outras dores crônicas. (FREGNI et al., 2006a; 2006b; ROIZENBLATT et al., 2007; MORI et al., 2010; MENDONÇA et al., 2011)

Sugere-se que a estimulação anódica do córtex motor reduz a dor ao modular a atividade das redes neurais nas áreas responsáveis pelo processamento da dor, como o tálamo, por exemplo, e ao mesmo tempo facilita o mecanismo de sua inibição descendente. (BOGGIO et al., 2008; IHLE et al., 2014). Porém, ainda há poucas evidências que suportem a eficácia da ETCC. (O'CONNELL et al., 2012; VASEGHI; ZOGHI; JABERZADEH, 2015a)

A estimulação catódica demonstrou ter efeito oposto à anódica, inibindo a via descendente de inibição da dor (IHLE et al., 2014), no entanto, há quem acredite que a ETCC catódica aplicada sobre essa região também altera a percepção da dor, assim como ocorre quando aplicada sobre M1. (VASEGHI; ZOGHI; JABERZADEH, 2015b)

Quanto à região de aplicação, sabe-se que os córtex pré-motor (M1), somatossensorial (S1) e dorsolateral pré-frontal fazem parte do que se chama “matriz da dor” e são as únicas áreas relacionadas a ela que podem ser diretamente alcançadas pela ETCC. (LEGRAIN et al., 2011) A respeito dessa denominação, há quem questione haver uma região ou matriz específica para a dor (IANNETTI; MOURAUX, 2010), o que deixa dúvidas sobre qual área precisamente deve ser escolhida, apesar de o M1 ser a região mais investigada. (FREGNI et al., 2006a; FREGNI et al., 2006b; FREGNI et al., 2006c; ROIZENBLATT et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2015)

A despeito da discussão sobre a validade ou não da aplicação da ETCC para melhora da dor, em recente metanálise que avaliou os efeitos da estimulação catódica sobre M1, S1 e CPFDL, os autores concluíram haver aumento dos limiares de pressão e dor em voluntários saudáveis. Além disso, observou-se diminuição dos níveis de dor em pacientes com dor crônica. Apesar, desses achados, os autores também chamam atenção para o fato de as amostras serem pequenas, devendo os resultados ser interpretados com precaução. (VASEGHI; ZOGHI; JABERZADEH, 2015a)

Em estudo que avaliou o efeito da ETCC aplicada após exercícios fisioterápicos em voluntários com DTM, os autores concluíram que a estimulação não acrescentou nenhum benefício aos resultados do tratamento com exercícios. Os dois grupos, com ETCC ativo e simulado, apresentaram diminuição na percepção da dor e melhora na qualidade de vida. (OLIVEIRA et al., 2015) Já outro estudo que avaliou o efeito neuromodulador da ETCC de alta definição observou melhora significativa da dor no grupo teste, quando comparado ao controle. Porém, não foram observadas melhoras dos aspectos emocionais em nenhum dos dois grupos. (DONNELL et al., 2015) Não se encontrou qualquer estudo que tenha avaliado a ETCC catódica para o tratamento da DTM.

Como visto anteriormente, uma alternativa para o tratamento da dor crônica é a aplicação da técnica sobre o CPFDL, área relacionada com os aspectos emocionais, porém, teoricamente, sem efeito direto na modulação de vias analgésicas. (GROENEWEGEN; UYLINGS, 2000) Um estudo sobre a percepção da dor concluiu que a aplicação de ETCC sobre essa área pode ser efetiva no alívio da dor, quando fatores emocionais e afetivos estão a ela associados. (BOGGIO et al., 2008) Os autores sugeriram que isso se deve à modulação da emoção pelas vias neurais, independentes daquelas responsáveis pela percepção somatossensorial da dor. Outros pesquisadores verificaram modulação da ansiedade, após aplicação de ETCC sobre o CPFDL, com a montagem de corrente catódica do lado direito e anódica do lado esquerdo. Essa observação é bastante promissora, mas ainda demanda pesquisas específicas para comprovar tal efeito, o qual foge aos objetivos do estudo citado. (FABER et al., 2012)

Sobre os parâmetros utilizados, os estudos sugerem de 1 a 2mA, tanto para a corrente anódica, quanto para a catódica, para que a estimulação seja realizada sem riscos. (BRUNONI et al., 2011) A intensidade de 2mA é a mais utilizada nos estudos publicados, porém, há discussão em relação a qual valor é mais apropriado para o uso de corrente catódica. A respeito, observou-se que tanto a corrente anódica quanto a catódica de 2mA resultaram em aumento da amplitude do potencial motor evocado, enquanto que a catódica de 1mA apresentou efeito oposto, com diminuição da excitabilidade cortical. (BATSIKADZE et al., 2013)

Quanto aos riscos, em estudo de meta-análise, verificaram-se poucos efeitos adversos – como prurido, formigamento e dor de cabeça suave – que cessam assim que os estímulos são retirados. Esses efeitos se relacionam à intensidade e ao tempo de aplicação dos estímulos. Normalmente, os protocolos utilizam baixa intensidade (de 1 a 2mA), durante 20 a 30min. Montagens com esses parâmetros têm demonstrado boa eficácia e baixa taxa de efeitos colaterais. Para avaliação desses riscos, normalmente são utilizados questionários com perguntas relacionadas aos possíveis efeitos adversos. (BRUNONI et al., 2011)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como se pode observar nos relatos anteriores, muitos tratamentos foram e são propostos para o tratamento da DTM. Ainda se buscam tratamentos mais eficazes, com menos efeitos colaterais e sem chances de que os pacientes se tornem resistentes e não tenham resposta à terapia. O que se sabe hoje é que todos os tratamentos apresentados ainda não demonstraram a evidência científica necessária para a solução do problema. O mais provável é que essa dificuldade se deva à multifatorialidade da DTM, o que gera diversas possibilidades diagnósticas. Muito se avançou e hoje há fortes indícios de que os distúrbios do SNC podem ser os fatores etiológicos primários dessa disfunção, especialmente quando do tipo muscular, surgindo assim a necessidade de se testar condutas que atuem diretamente sobre o córtex cerebral. Nessa linha de raciocínio, a ETCC surge como uma nova possibilidade. O que a torna uma promissora técnica para o tratamento das DTM são seus efeitos adversos mínimos e insignificantes, seu baixo custo e por ser um método não invasivo, que poderá se somar ao leque de condutas adotadas atualmente.

Assim, nossa hipótese foi a de que a neuromodulação por meio da ETCC aplicada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral direito reduz o grau de ansiedade e, conseqüentemente, a hiperatividade muscular responsável pelo quadro de dor da musculatura. Para tanto, investigou-se a modificação ou não dos parâmetros clínicos e neurológicos.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, V. R. et al. Psychosocial interventions for the management of chronic orofacial pain. *Cochrane Database Syst. Rev.*, London, n. 11, p. CD008456, 2011. ISSN 1469-493X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071849>>. Acesso em: 20 Feb. 2014.

_____. Reviewing the evidence: can cognitive behavioral therapy improve outcomes for patients with chronic orofacial pain? *J. Orofac. Pain*, Chicago, v. 24, n. 2, p. 163-171, 2010. ISSN 1064-6655. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20401354>>. Acesso em: 12 Mar. 2014.

BATSIKADZE, G. et al. Effect of serotonin on paired associative stimulation-induced plasticity in the human motor cortex. *Neuropsychopharmacol.*, Brentwood, v. 38, n. 11, p. 2260-2267, Oct. 2013. ISSN 1740-634X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680943>>. Acesso em: 10 Jan. 2015.

BEZERRA, B. P. N. et al. Prevalência da disfunção temporomandibular e de diferentes níveis de ansiedade em estudantes universitários. *Rev. Dor*, São Paulo, v. 13, n. 3, p. 12, 2012.

BOGGIO, P. S. et al. Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *Eur. J. Neurol.*, London, v. 15, n. 10, p. 1124-1130, Oct. 2008. ISSN 1468-1331. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18717717>>. Acesso em: 12 Mar. 2014.

BRANDINI, D. A. et al. Chewing in temporomandibular disorder patients: an exploratory study of an association with some psychological variables. *J. Orofac. Pain*, Chicago, v. 25, n. 1, p. 56-67, 2011. ISSN 1064-6655. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21359238>>. Acesso em: 13 Aug. 2015.

BRUNONI, A. R. et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int. J. Neuropsychopharmacol*, Oxford, v. 14, n. 8, p. 1133-1145, Sept. 2011. ISSN 1469-5111. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21320389>>. Acesso em: 10 May 2012.

CAMBIAGHI, M. et al. Brain transcranial direct current stimulation modulates motor excitability in mice. *Eur. J. Neurosci.*, Brussels, v. 31, n. 4, p. 704-709, Feb. 2010. ISSN 1460-9568. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20141528>>. Acesso em: 10 May 2012.

CASTRILLON, E. E. et al. Effect of peripheral NMDA receptor blockade with ketamine on chronic myofascial pain in temporomandibular disorder patients: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J. Orofac. Pain*, Chicago, v. 22, n. 2, p. 122-130, 2008. ISSN 1064-6655. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18548841>>. Acesso em: 5 June 2012.

CONTI, P. C. et al. Behavioural changes and occlusal splints are effective in the management of masticatory myofascial pain: a short-term evaluation. *J. Oral Rehabil.*, Malden, v. 39, n. 10, p. 754-60, Oct. 2012. ISSN 1365-2842. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672361>>. Acesso em: 10 Aug. 2015.

DE LEEUW, R. et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder symptoms in orofacial pain patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, Saint Louis, v. 99, n. 5, p. 558-568, May 2005. ISSN 1528-395X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15829878>>. Acesso em: 10 May 2012.

DONNELL, A. et al. High-Definition and Non-invasive Brain Modulation of Pain and Motor Dysfunction in Chronic TMD. *Brain Stimul.*, Philadelphia, June 2015. ISSN 1935-861X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26226938>>. Acesso em: 15 Aug. 2015.

DUFORT ROULEAU, R. et al. Significance of Non-phase Locked Oscillatory Brain Activity in Response to Noxious Stimuli. *Can. J. Neurol. Sci.*, Winnipeg, v. 42, n. 6, p. 1-8, Sept. 2015. ISSN 0317-1671. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26329603>>. Acesso em: 15 Aug. 2015.

ERNBERG, M. et al. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: a randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain*, Washington, v. 152, n. 9, p. 1988-1996, Sept. 2011. ISSN 1872-6623. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514731>>. Acesso em: 10 May 2012.

ESPIRIDIANO ANTONIO, V. et al. Neurobiologia das Emoções. *Rev. Psiq. Clín.*, São Paulo, v. 35, n. 2, p. 11, 2008.

ETKIN, A. Functional neuroanatomy of anxiety: a neural circuit perspective. *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, [s. l.], v. 2, p. 251-277, 2010. ISSN 1866-3370. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21309113>>. Acesso em: 23 Feb. 14

FABER, M. et al. Top down prefrontal affective modulation of tinnitus with multiple sessions of tDCS of dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul.*, Philadelphia, v. 5, n. 4, p. 492-498, Oct. 2012. ISSN 1935-861X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019079>>. Acesso em: 10 June 2013.

FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ, F. J. et al. Influence of orthodontic treatment on temporomandibular disorders. A systematic review. *J. Clin. Exp. Dent.*, Barcelona, v. 7, n. 2, p. e320-327, Apr. 2015. ISSN 1989-5488. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26155354>>. Acesso em: 1 Sept. 2015.

FERRANDO, M. et al. Enhancing the efficacy of treatment for temporomandibular patients with muscular diagnosis through cognitive-behavioral intervention, including hypnosis: a randomized study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*

Oral Radiol., Saint Louis, v. 113, n. 1, p. 81-89, Jan. 2012. ISSN 2212-4411. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22669067>>. Acesso em: 10 Nov. 2013.

FICNAR, T. et al. Evaluation of the effectiveness of a semi-finished occlusal appliance--a randomized, controlled clinical trial. **Head Face Med.**, London, v. 9, p. 5, 2013. ISSN 1746-160X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23351923>>. Acesso em: 23 Feb. 2014.

FORSSELL, H.; KALSO, E. Application of principles of evidence-based medicine to occlusal treatment for temporomandibular disorders: are there lessons to be learned? **J. Orofac. Pain**, Chicago, v. 18, n. 1, p. 9-22; discussion p. 23-32, 2004. ISSN 1064-6655. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15022533>>. Acesso em: 11 June 2013.

FREGNI, F. et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. **Pain**, Washington, v. 122, n. 1-2, p. 197-209, May 2006a. ISSN 1872-6623. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16564618>>. Acesso em: 10 May 2012.

FREGNI, F. et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. **Arthritis Rheum.**, Atlanta, v. 54, n. 12, p. 3988-3998, Dec. 2006b. ISSN 0004-3591. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17133529>>. Acesso em: 10 May 2012.

FREGNI, F. et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. **Stroke**, Dallas, v. 37, n. 8, p. 2115-2122, Aug. 2006c. ISSN 1524-4628. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809569>>. Acesso em: 10 May 2012.

GROENEWEGEN, H. J.; UYLINGS, H. B. The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. **Prog. Brain Res.**, Amsterdam, v. 126, p. 3-28, 2000. ISSN 0079-6123. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11105636>>. Acesso em: 10 May 2012.

GUARDA-NARDINI, L. et al. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. **Cranio**, Tennessee, v. 26, n. 2, p. 126-135, Apr. 2008. ISSN 0886-9634. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468272>>. Acesso em: 10 May 2012.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 976 p.

HAVIV, Y. et al. Myofascial pain: an open study on the pharmacotherapeutic response to stepped treatment with tricyclic antidepressants and gabapentin. **J. Oral Facial Pain Headache**, Chicago, v. 29, n. 2, p. 144-151, 2015. ISSN 2333-0384. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905532>>. Acesso em: 23 Aug. 2015.

HERMAN, C. R. et al. The effectiveness of adding pharmacologic treatment with clonazepam or cyclobenzaprine to patient education and self-care for the treatment of jaw pain upon awakening: a randomized clinical trial. **J. Orofac. Pain**, Chicago, v. 16, n. 1, p. 64-70, 2002. ISSN 1064-6655. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11889661>>. Acesso em: 10 May 2012.

IANNETTI, G. D.; MOURAUX, A. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). **Exp. Brain Res.**, London, v. 205, n. 1, p. 1-12, Aug. 2010. ISSN 1432-1106. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20607220>>. Acesso em: 13 Aug. 2015.

IANNETTI, G. D. et al. Representation of different trigeminal divisions within the primary and secondary human somatosensory cortex. **Neuroimage**, Orlando, v. 19, n. 3, p. 906-912, July 2003. ISSN 1053-8119. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12880819>>. Acesso em: 13 Aug. 2015.

IHLE, K. et al. tDCS modulates cortical nociceptive processing but has little to no impact on pain perception. **Pain**, Washington, v. 155, n. 10, p. 2080-2087, Oct. 2014. ISSN 1872-6623. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25083928>>. Acesso em: 2 Sept. 2015.

KALAMIR, A. et al. Intraoral myofascial therapy for chronic myogenous temporomandibular disorder: a randomized controlled trial. **J. Manip. Physiol. Ther.**, New York, v. 35, n. 1, p. 26-37, Jan. 2012. ISSN 1532-6586. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079052>>. Acesso em: 10 May 2013.

KARIBE, H. et al. Prevalence and association of self-reported anxiety, pain, and oral parafunctional habits with temporomandibular disorders in Japanese children and adolescents: a cross-sectional survey. **BMC Oral Health**, London, v. 15, p. 8, 2015. ISSN 1472-6831. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25604542>>. Acesso em: 10/08/2015.

KIMOS, P. et al. Analgesic action of gabapentin on chronic pain in the masticatory muscles: a randomized controlled trial. **Pain**, Washington, v. 127, n. 1/2, p. 151-160, Jan. 2007. ISSN 1872-6623. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030096>>. Acesso em: 10 May 2012.

KINDLER, S. et al. Depressive and anxiety symptoms as risk factors for temporomandibular joint pain: a prospective cohort study in the general population. **J. Pain**, Washington, v. 13, n. 12, p. 1188-1197, Dec. 2012. ISSN 1528-8447. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141187>>. Acesso em: 10 Aug. 2015.

- KIRVESKARI, P.; JAMSA, T.; ALANEN, P. Occlusal adjustment and the incidence of demand for temporomandibular disorder treatment. *J. Prosthet. Dent.*, Augusta, v. 79, n. 4, p. 433-438, Apr. 1998. ISSN 0022-3913. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9576319>>. Acesso em: 10 Aug. 2015.
- KUPERS, R. C.; SVENSSON, P.; JENSEN, T. S. Central representation of muscle pain and mechanical hyperesthesia in the orofacial region: a positron emission tomography study. *Pain*, Washington, v. 108, n. 3, p. 284-293, Apr. 2004. ISSN 0304-3959. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15030948>>. 02 Sept. 2015.
- KURTOGLU, C. et al. Effect of botulinum toxin-A in myofascial pain patients with or without functional disc displacement. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Illinois, v. 66, n. 8, p. 1644-51, Aug. 2008. ISSN 1531-5053. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18634953>>. Acesso em: 10 May 2012.
- LEGRAIN, V. et al. The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog. Neurobiol.*, Pittsburgh, v. 93, n. 1, p. 111-124, Jan. 2011. ISSN 1873-5118. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21040755>>. Acesso em: 10 May 2012.
- LIGHT, K. C. et al. Adrenergic dysregulation and pain with and without acute beta-blockade in women with fibromyalgia and temporomandibular disorder. *J. Pain*, Washington, v. 10, n. 5, p. 542-552, May 2009. ISSN 1528-8447. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19411061>>. Acesso em: 02 Sept. 2015.
- LITT, M. D. et al. Momentary pain and coping in temporomandibular disorder pain: exploring mechanisms of cognitive behavioral treatment for chronic pain. *Pain*, Washington, v. 145, n. 1-2, p. 160-8, Sept. 2009. ISSN 1872-6623. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19553018>>. Acesso em: 10 Aug. 2015.
- LIU, H. X. et al. The effectiveness of cognitive-behavioural therapy for temporomandibular disorders: a systematic review. *J. Oral Rehabil.*, Malden, v. 39, n. 1, p. 55-62, Jan. 2012. ISSN 1365-2842. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21827522>>. Acesso em: 10 Aug. 2015.
- LOGGIA, M. L. et al. The Lateral Prefrontal Cortex Mediates the Hyperalgesic Effects of Negative Cognitions in Chronic Pain Patients. *J. Pain*, Washington, v. 16, n. 8, p. 692-9, Aug. 2015. ISSN 1528-8447. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25937162>>. Acesso em: 02 Sept. 2015.
- MAIA, M. L. et al. Effect of low-level laser therapy on pain levels in patients with temporomandibular disorders: a systematic review. *J. Appl. Oral Sci.*, Bauru, v. 20, n. 6, p. 594-602, 2012 Nov./Dec. 2012. ISSN 1678-7765. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23329239>>. Acesso em: 10 Aug. 2015.
- MAIXNER, W. et al. Potential autonomic risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. *J. Pain*, Washington, v. 12, n. 11, p. T75-91, Nov. 2011. ISSN 1528-8447. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22074754>>. Acesso em: 10 Aug. 2015.
- MANFREDINI, D. et al. Muscle relaxants in the treatment of myofascial face pain. A literature review. *Minerva Stomatol.*, Torino, v. 53, n. 6, p. 305-313, June 2004. ISSN 0026-4970. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266285>>. Acesso em: 10 May 2012.
- MCNEELY, M. L.; ARMIJO OLIVO, S.; MAGEE, D. J. A systematic review of the effectiveness of physical therapy interventions for temporomandibular disorders. *Phys. Ther.*, Alexandria, v. 86, n. 5, p. 710-25, May 2006. ISSN 0031-9023. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16649894>>. Acesso em: 10 Aug. 2015.
- MEDLICOTT, M. S.; HARRIS, S. R. A systematic review of the effectiveness of exercise, manual therapy, electrotherapy, relaxation training, and biofeedback in the management of temporomandibular disorder. *Phys. Ther.*, Alexandria, v. 86, n. 7, p. 955-73, July 2006. ISSN 0031-9023. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813476>>. Acesso em: 10 Aug. 2015.
- MELLO, V. V. et al. Temporomandibular disorders in a sample population of the Brazilian northeast. *Braz. Dent. J.*, Ribeirão Preto, v. 25, n. 5, p. 442-6, Oct. 2014. ISSN 1806-4760. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25517782>>. Acesso em: 10 Aug. 2015.
- MENDONCA, M. E. et al. Transcranial DC stimulation in fibromyalgia: optimized cortical target supported by high-resolution computational models. *J. Pain*, Washington, v. 12, n. 5, p. 610-617, May 2011. ISSN 1528-8447. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497140>>. Acesso em: 10 May 2012.
- MHALLA, A. et al. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain*, Washington, v. 149, n. 3, p. 495-500, June 2010. ISSN 1872-6623. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20356675>>. Acesso em: 23 May 2012.
- MICHELOTTI, A. et al. Evaluation of the short-term effectiveness of education versus an occlusal splint for the treatment of myofascial pain of the jaw muscles. *J. Am. Dent. Assoc.*, Chicago, v. 143, n. 1, p. 47-53, Jan. 2012. ISSN 1943-4723. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22207667>>. Acesso em: 10 Aug. 2015.

MINGHELLI, B.; MORGADO, M.; CARO, T. Association of temporomandibular disorder symptoms with anxiety and depression in Portuguese college students. *J. Oral Sci.*, Tokyo, v. 56, n. 2, p. 127-133, 2014. ISSN 1880-4926. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24930749>>. Acesso em: 10 Aug. 2015.

MOHLIN, B. et al. TMD in relation to malocclusion and orthodontic treatment. *Angle Orthod.*, Pasadena, v. 77, n. 3, p. 542-548, May 2007. ISSN 0003-3219. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17465668>>. Acesso em: 10 Aug. 2015.

MONTEIRO, D. R. et al. Relationship between anxiety and chronic orofacial pain of temporomandibular disorder in a group of university students. *J. Prosthodont. Res.*, Tokyo, v. 55, n. 3, p. 154-158, July 2011. ISSN 2212-4632. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21112271>>. Acesso em: 11 Aug. 2015

MORI, F. et al. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J. Pain*, Washington, v. 11, n. 5, p. 436-442, May 2010. ISSN 1528-8447. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018567>>. Acesso em: 10 May 2012.

MOTA, L. A. A. et al. Sinais e sintomas associados à otalgia na disfunção temporomandibular. *Arq. Int. Otorrinolaringol.*, São Paulo, v. 11, n. 4, p. 5, 2007.

MULET, M. et al. A randomized clinical trial assessing the efficacy of adding 6 x 6 exercises to self-care for the treatment of masticatory myofascial pain. *J. Orofac. Pain*, Chicago, v. 21, n. 4, p. 318-328, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18018993>>. Acesso em: 12 Aug. 2015.

NATIONAL INSTITUTE OF DENTAL AND CRANIOFACIAL RESEARCH. *Facial pain*. 2014. Disponível em: <<http://www.nidcr.nih.gov/DataStatistics/FindDataByTopic/FacialPain>>. Acesso em: 28 Feb. 2014.

NICOLAKIS, P. et al. Effectiveness of exercise therapy in patients with myofascial pain dysfunction syndrome. *J. Oral Rehabil.*, Malden, v. 29, n. 4, p. 362-368, Apr. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966970>>. Acesso em: 12 Aug. 2015.

NIEMELÄ, K. et al. Efficacy of stabilisation splint treatment on temporomandibular disorders. *J. Oral Rehabil.*, Malden, v. 39, n. 11, p. 799-804, Nov. 2012. ISSN 1365-2842. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22809314>>. Acesso em: 10 Aug. 2015.

O'CONNELL, N. E. et al. Rethinking clinical trials of transcranial direct current stimulation: participant and assessor blinding is inadequate at intensities of 2mA. *PLoS ONE*, San Francisco, v. 7, n. 10, p. e47514, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23082174>>. Acesso em: 10 May 2012.

OHRBACH, R. et al. Clinical findings and pain symptoms as potential risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. *J. Pain*, Washington, v. 12, supl. 11, p. T27-45, Nov. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22074750>>. Acesso em: 10 Aug. 2015.

OKESON, J. P. *Management of temporomandibular disorders and occlusion*. 7. ed. St Louis, MO: Elsevier, 2013. 488 p.

OLESEN, J. et al. The international classification of headache disorders. *Cephalgia*, London, v. 33, n. 9, p. 1-180, 2013.

OLIVEIRA, L. B. et al. Transcranial direct current stimulation and exercises for treatment of chronic temporomandibular disorders: a blind randomised-controlled trial. *J. Oral Rehabil.*, Malden, Apr. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891021>>. Acesso em: 2 Sept. 2015.

PETRUCCI, A. et al. Effectiveness of low-level laser therapy in temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis. *J. Orofac. Pain*, Chicago, v. 25, n. 4, p. 298-307, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22247925>>. Acesso em: 10 Aug. 2015.

PRAMOD, G. V. et al. Analgesic efficacy of diazepam and placebo in patients with temporomandibular disorders: a double blind randomized clinical trial. *Indian. J. Dent. Res.*, Ahmedabad, v. 19, n. 3, p. 8, 2008.

REISSMANN, D. R. et al. Temporomandibular disorder pain is related to the general disposition to be anxious. *J. Oral Facial Pain Headache*, Chicago, v. 28, n. 4, p. 322-330, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25347167>>. Acesso em: 10 Aug. 2015.

RIOS, A. C. F. C.; ROCHA, P. V. B. D.; SANTOS, L. D. B. Estudo comparativo entre índice anamnético de disfunçãotemporomandibular e inventário de ansiedade traço-estado (IDATE) em mulheres idosas. *Odontol. Clín.-Cient.*, Recife, v. 11, p. 221-227, 2012.

RIZZATTI-BARBOSA, C. M. et al. Clinical evaluation of amitriptyline for the control of chronic pain caused by temporomandibular joint disorders. *Cranio*, Tennessee, v. 21, n. 3, p. 221-225, July 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12889679>>. Acesso em: 10 May 2012.

- ROIZENBLATT, S. et al. Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: a randomized, sham-controlled study. *Pain Pract.*, North Carolina, v. 7, n. 4, p. 297-306, Dec. 2007. ISSN 1533-2500. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17986164>>. Acesso em: 10 May 2012.
- SCRIVANI, S. J.; KEITH, D. A.; KABAN, L. B. Temporomandibular disorders. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 359, n. 25, p. 2693-2705, Dec. 2008. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092154>>. Acesso em: 10 May 2012.
- SILVA, A. F. da et al. Somatotopic activation in the human trigeminal pain pathway. *J. Neurosci.*, Wanshington, v. 22, n. 18, p. 8183-8192, Sept. 2002. ISSN 1529-2401. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12223572>>. Acesso em: 15 Aug. 2015.
- STAGG, C. J.; NITSCHKE, M. A. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*, v. 17, n. 1, p. 37-53, Feb. 2011. ISSN 1089-4098. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343407>>. Acesso em: 2 Sept. 2015.
- TCHIVILEVA, I. E. et al. Effect of catechol-O-methyltransferase polymorphism on response to propranolol therapy in chronic musculoskeletal pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover pilot study. *Pharmacogenet. Genomics.*, Hagerstown, v. 20, n. 4, p. 239-248, Apr. 2010. ISSN 1744-6880. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20216107>>. Acesso em: 10 May 2012.
- TSUKIYAMA, Y.; BABA, K.; CLARK, G. T. An evidence-based assessment of occlusal adjustment as a treatment for temporomandibular disorders. *J. Prosthet. Dent.*, Augusta, v. 86, n. 1, p. 57-66, July 2001. ISSN 0022-3913. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11458263>>. Acesso em: 10 Aug. 2015.
- VANDENBERGHE, L.; CRUZ, A. C. F. D.; FERRO, C. L. B. Terapia de grupo para pacientes com dor crônica orofacial. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*, São Paulo, v. 5, n. 1, p. 10, 2003.
- VASEGHI, B.; ZOGHI, M.; JABERZADEH, S. A meta-analysis of site-specific effects of cathodal transcranial direct current stimulation on sensory perception and pain. *PLoS ONE*, San Francisco, v. 10, n. 5, p. e0123873, 2015a. ISSN 1932-6203. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25978673>>. Acesso em: 2 Sept. 2015.
- VASEGHI, B.; ZOGHI, M.; JABERZADEH, S. How does anodal transcranial direct current stimulation of the pain neuromatrix affect brain excitability and pain perception? A randomised, double-blind, sham-control study. *PLoS ONE*, San Francisco, v. 10, n. 3, p. e0118340, 2015b. ISSN 1932-6203. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25738603>>. Acesso em: 2 Sept. 2015.
- VENEZIAN, G. C. et al. Low level laser effects on pain to palpation and electromyographic activity in TMD patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Cranio*, Tennessee, v. 28, n. 2, p. 84-91, Apr. 2010. ISSN 0886-9634. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20491229>>. Acesso em: 12 Aug. 2015.
- VON LINDERN, J. J. et al. Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Illinois, v. 61, n. 7, p. 774-778, July 2003. ISSN 0278-2391. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12856249>>. Acesso em: 10 May 2012.
- WAHLUND, K.; NILSSON, I. M.; LARSSON, B. Treating temporomandibular disorders in adolescents: a randomized, controlled, sequential comparison of relaxation training and occlusal appliance therapy. *J. Oral Facial Pain Headache*, Chicago, v. 29, n. 1, p. 41-50, 2015. ISSN 2333-0384. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25635959>>. Acesso em: 12 Aug. 2015.
- YOON, H. J. et al. Relationship between stress levels and treatment in patients with temporomandibular disorders. *J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg.*, Seul, v. 38, p. 326-321, 2012.

AZULEJOS DA REITORIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



Peneu, deus do rio, atende ao pedido da filha Dafne e a transforma em loureiro.

RESPOSTA IMUNOLÓGICA NA DOENÇA PERIODONTAL E USO DE PRODUTOS NATURAIS COMO ESTRATÉGIA PROMISSORA PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS E ÓSSEO-DESTRUTIVAS

Tatiane de Oliveira Teixeira
Camila Alexandrina Viana de Figueiredo

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

Doenças imunomediadas como asma, diabetes, artrite reumatoide e periodontite podem afetar diversos sistemas, visto que o complexo processo inflamatório envolve múltiplas células e mediadores inflamatórios, comprometendo a função tecidual. Na periodontite e em outras condições humanas, a reabsorção óssea patológica está presente como consequência da progressão da inflamação, processo esse mediado pela ativação e diferenciação dos osteoclastos (osteoclastogênese) (YANG et al., 2013; SOUZA; LERNER, 2013; KIM et al., 2014).

Alguns fatores e fármacos podem promover homeostase do osso, regulando a osteoclastogênese, diminuindo a reabsorção óssea e reduzindo a perda óssea clínica (SINGH et al., 2012). Os bifosfonados, moduladores da diferenciação e da atividade dos osteoclastos, têm sido avaliados como substâncias adjuvantes na terapia periodontal de raspagem e alisamento radicular (LANE et al., 2005), contudo, efeitos adversos têm sido relacionados com o uso oral do bisfosfonato alendronato (NICOLATOU-GALITIS et al., 2011). Assim sendo, a importância do uso de produtos naturais tem aumentado, bem como o interesse pela descoberta de novas drogas seguras e eficazes para o tratamento de condições inflamatórias (DOURADO et al., 2014; JOO, 2014; OLIVEIRA et al., 2015a, 2015b).

O *Allium cepa* L. (cebola) e o flavonoide quercetina (Qt) têm sido estudados no tratamento de condições inflamatórias, como, por exemplo, a asma (KAISER et al., 2009; OLIVEIRA, et al., 2015a); em distúrbios no metabolismo ósseo; na reabsorção óssea induzida por ovariectomia em ratos (HUANG et al., 2008); na modulação da osteoclastogênese induzida por ligante do receptor ativador do fator de transcrição NF-kB (RANKL) em células de ratos precursoras de osteoclastos (TANG et al., 2009).

Em estudos recentes, demonstrou-se que o extrato de *Allium cepa* L. (AcE) e a quercetina em concentrações não tóxicas podem ser inibidores de osteoclastogênese em condições inflamatórias por meio de diminuição da ativação da via do fator nuclear

kappa B (NF- κ B) induzida por lipopolissacarídeos (LPS) de *P. gingivalis* e pelo RANKL (OLIVEIRA et al., 2014, 2015b). A modulação da diferenciação e da função dos osteoclastos é uma estratégia promissora para o tratamento de doenças inflamatórias e ósseo-destrutivas (KIM et al., 2014).

Almeja-se que as substâncias testadas possam se tornar fármacos que apresentem uma maior especificidade aliada a uma diminuição dos efeitos colaterais e que possam compor o arsenal terapêutico para tratar doenças inflamatórias que se caracterizam pela perda óssea patológica, incluindo a periodontite.

RESPOSTA IMUNOLÓGICA

A inflamação é uma resposta protetora para que seja restabelecida a homeostase em situações de desafios extremos ao organismo, tais como infecção, estresse e lesão tecidual. É um processo dinâmico, com uma sequência de reações ordenadas que se iniciam com uma atividade aguda, podendo evoluir para um processo crônico. A fase aguda da inflamação é relativamente curta e desencadeia, na rede vascular, em resposta às agressões, a vasodilatação e o aumento da permeabilidade, que possibilitam a transmigração celular, predominantemente de neutrófilos (D'AMBROSIO; PANINA-BORDIGNON; SINIGAGLIA, 2003; SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004).

Citocinas, quimiocinas, aminas biogênicas e eicosanoides produzidos e liberados caracterizam e modulam o processo inflamatório, podendo desencadear simples respostas locais ou aquelas capazes de gerar alterações em todo o organismo. A inflamação aguda pode evoluir para a fase crônica, na tentativa de eliminar a infecção e de estabelecer o reparo tecidual. Nessa fase, mais longa, ocorre o recrutamento de macrófagos, linfócitos e plasmócitos, a proliferação de vasos sanguíneos, a fibrose e a necrose tecidual. Apesar da complexidade e da diversidade de funções, as atividades dos sinais inflamatórios objetivam o reparo tecidual e o restabelecimento do equilíbrio dos vários sistemas do organismo (FINKELMAN, 2010; KOTAS; MEDZHITOV, 2015).

A primeira linha de defesa de nosso organismo é coordenada pelo sistema imune inato que monta a resposta inicial ao tecido invadido. A vasodilatação, o aumento da permeabilidade vascular e a infiltração celular são, inicialmente, geradas nessa fase inata. Os componentes celulares primários do sistema imune inato são os macrófagos, células dendríticas, células *natural killer* (NK) e neutrófilos. A esses componentes celulares, os macrófagos acrescentam, por exemplo, citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e óxido nítrico, que amplificam a resposta inflamatória e ativam a cascata de coagulação. Outros fatores frequentemente ativados durante a resposta inata incluem o sistema complemento, os eico-

sanoides e o fator de ativação plaquetária (PAF) (D'AMBROSIO; PANINA-BORDIGNON; SINIGAGLIA, 2003; SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004).

Os macrófagos e as células dendríticas têm a capacidade de responder a uma variedade de produtos microbianos por meio de receptores de reconhecimento padrão presentes nas suas superfícies. Os receptores do tipo *toll* (TLRs) demonstraram ser críticos para o reconhecimento de padrões moleculares e para a sinalização biológica associada a agentes patogênicos, como os lipopolissacarídeos (LPS) de bactérias gram-negativas, lipoproteínas de organismos gram-positivos e de DNA bacteriano (UNDERHILL, 2003). Ligações ao complexo do TLR desencadeiam o recrutamento de proteínas de sinalização intracelular que são capazes de ativar o inibidor da cascata de NF- κ B (I κ B), resultando na degradação da proteína inibidora I κ B e na liberação subsequente de NF- κ B citoplasmático. Em seguida, o fator de transcrição NF- κ B-transloca-se para o núcleo para ligar-se a regiões promotoras de genes que regularão a codificação de mediadores pró-inflamatórios, tais como o fator de necrose tumoral (TNF), a interleucina 1-beta (IL-1 β), a interleucina 6 (IL-6) e a óxido nítrico sintase induzível (iNOS) (WARD; LENTSCH, 2002).

A produção de citocinas é geralmente autolimitada, embora algumas dessas proteínas possam persistir na circulação durante longos períodos de tempo, determinando a magnitude da resposta inata e influenciando profundamente na imunidade adaptativa (LIEW, 2003; SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004). No entanto, a resposta imune adaptativa é principalmente induzida pela apresentação de antígenos estranhos às células T CD4⁺ e CD8⁺. Os subconjuntos melhor definidos de linfócitos T CD4⁺ são as células do tipo T *helper* 1 (Th1) e T *helper* 2 (Th2), subconjuntos essencialmente definidos pelo perfil de citocinas que produzem. A indução da resposta Th1 é promovida por macrófagos e células dendríticas. Vírus, bactérias intracelulares e seus produtos bacterianos estimulam a produção de citocinas com perfil Th1, promovendo a imunidade antimicrobiana mediada por fagócitos (SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004). Infecções helmínticas e doenças alérgicas como a asma desencadeiam o aumento do número de linfócitos CD4⁺ do tipo Th2, que produzem interleucinas como IL-4, IL-5 e IL-13, correlacionando-se, por exemplo, no caso da asma, com o grau de eosinofilia das vias aéreas. Além disso, na asma atópica, a polarização Th2 estimula as respostas mediadas pela imunoglobulina E (IgE). Com o aumento da IgE, observa-se uma maior ligação desta com o receptor de alta afinidade (Fc ϵ RI) nos mastócitos que, ativados, liberam mediadores inflamatórios e citocinas, promovendo a eosinofilia tecidual e a hiper-reatividade brônquica (FINKELMAN, 2010; LAMBRECHT; HAMMAD, 2015).

A resposta inflamatória a uma infecção, a exposição ao antígeno ou a lesão no tecido objetivam a eliminação dos agentes etiológicos e potencializam o reparo tecidual. A inflamação excessiva pode, no entanto, causar lesão do tecido, descompensação fisiológica, disfunção de órgãos e até mesmo levar à morte (SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004). A artrite reumatoide (SOUZA; LERNER, 2013), a doença inflamatória do intestino (GONG et al., 2012; JOO, 2014), a asma (HOLGATE et al., 2009) e a periodontite (BOYLE; SIMONET; LACEY, 2003) são doenças inflamatórias crônicas, caracterizadas por duração prolongada,

nas quais a inflamação, a destruição tecidual e as tentativas de reparação do tecido ocorrem simultaneamente (SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004).

FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA PERIODONTAL

A doença periodontal (DP) é causada por infecção por agentes patogênicos presentes na placa dentária, biofilme constituído por bactérias, proteínas salivares e células epiteliais descamadas (ALVES et al., 2007); é uma resposta imune bem orquestrada que inclui respostas inata e adaptativa (GEMMELL; SEYMOUR, 1998).

O processo inflamatório que caracteriza a DP acomete o periodonto – gengiva, ligamento periodontal, cemento radicular, e osso alveolar, estruturas de suporte que envolvem os dentes (BASCONES-MARTINEZ et al., 2011). A inflamação periodontal ocorre em resposta a antígenos bacterianos da placa dentária e inclui processos inflamatórios que levam ao surgimento da gengivite e da periodontite.

A gengivite é caracterizada por hiperemia, edema e sangramento gengival, quando ainda não há alteração no nível de inserção do tecido conjuntivo ao dente (ALVES et al., 2007; CEKICI et al., 2014; HUSSAIN; STOVER; DUPONT, 2015). Quando a gengivite não é tratada precocemente, a inflamação pode tornar-se crônica, evoluindo para a periodontite. Durante a periodontite, a placa bacteriana se acumula entre o epitélio de junção e o próprio dente, resultando em inflamação que desencadeia a formação de bolsa periodontal, perda da inserção do tecido conjuntivo ao dente, presença de sangramento ao estímulo da sondagem, abscessos, mobilidade dentária e até perda de unidades dentárias, em decorrência da reabsorção excessiva do osso alveolar (ALVES et al., 2007; BASCONES-MARTINEZ et al., 2011; HUSSAIN; STOVER; DUPONT, 2015).

A cavidade oral humana abriga uma enorme carga de espécies microbianas (CEKICI et al., 2014). As bolsas periodontais, aprofundamentos patológicos do sulco gengival formadas a partir da migração e da proliferação de células do epitélio juncional, se tornam um nicho favorável para a continuação da colonização dos diversos tipos de patógenos bacterianos (BASCONES-MARTINEZ et al., 2011; HUSSAIN; STOVER; DUPONT, 2015).

É relevante o conhecimento sobre a microbiota subgengival para que se compreendam as suas implicações na patogênese da DP e se conheça o eventual impacto dos resultados do tratamento sobre esses microrganismos. Socransky e outros (1998) estudaram as relações entre as bactérias subgengivais em amostras de microfilme bacteriano de 185 indivíduos, e as espécies encontradas foram classificadas de acordo com o envolvimento na iniciação e na progressão da DP e distribuídas em cinco grandes complexos marcados por cores. O primeiro deles, denominado complexo vermelho, é constituído por *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*, e as espécies individuais desse grupo foram fortemente associadas com formas graves da DP, relacionadas com a profundidade da bolsa e com o sangramento à sondagem. O segundo grupo, complexo laranja, composto por *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*,

Streptococcus constellatus, *Eubacterium nodatum*, *Campylobacter showae*, *Campylobacter gracilis* e *Campylobacter rectus*, mostrou-se intimamente relacionado com o complexo vermelho e envolvido na iniciação e na progressão da periodontite crônica. No terceiro grupo, complexo amarelo, estão incluídos *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus gordonii* e *Streptococcus intermedius*. Fazem parte do complexo verde, o quarto grupo, composto por *Campylobacter concisus*, *Eikenella corrodens* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans sorotipo a*. Ao quinto grupo, complexo violeta, foram adicionados *Veillonella parvula* e *Actinomyces odontolyticus*. Outras espécies encontradas nos biofilmes analisados foram a *A. actinomycetemcomitans serotipo b*, *Selenomonas noxia* e *Actinomyces naeslundii genospecies 2 (A. viscosus)*, que apresentaram, porém, pouca relação com os cinco grupos supracitados (SOCRANSKY et al., 1998; GATTO et al., 2014).

Alguns mecanismos estariam implicados na produção de danos ósseos mediados pela presença de bactérias e seus produtos que, sozinhos ou em conjunto, desencadeariam o desequilíbrio entre osteoclastos e osteoblastos. A ativação direta e indireta da reabsorção óssea osteoclástica pode ocorrer por uma variedade de produtos tóxicos biologicamente ativos – a exemplo das endotoxinas de bactérias gram-negativas *P. gingivalis* conhecidas como lipopolissacarídeos (LPS), que estão fortemente associadas com a perda óssea patológica que caracteriza a DP (NAIR, 1996; HENDERSON; NAIR, 2003; LIU; LERNER; TENG, 2010; HUSSAIN; STOVER; DUPONT, 2015).

Na DP, sabe-se que produtos bacterianos como o LPS e citocinas inflamatórias constituem as principais causas subjacentes da perda óssea. As citocinas pró-inflamatórias foram identificadas como moléculas fundamentais na indução e na regulação positiva para a destruição dos tecidos periodontais, incluindo a IL-1, o TNF, a interferon-gama (IFN- γ), a IL-6 e, principalmente, o RANKL, que, em contraste com as outras citocinas pró-inflamatórias, induzem diretamente a diferenciação de osteoclastos (osteoclastogênese) (KAJIYA et al., 2010).

TECIDO ÓSSEO E OSTEOCLASTOGÊNESE

O osso é composto de matriz extracelular e células. A matriz extracelular subdivide-se em parte orgânica – principalmente constituída pelo colágeno tipo I (aproximadamente 95%) – e inorgânica. A matriz inorgânica participa como reservatório dos íons cálcio e fosfato, aparecendo como cristais de hidroxiapatita depositados na matriz de colágeno. Os osteócitos são células do tecido ósseo que atuam como mecanossensores, regulando a estrutura óssea por meio da comunicação de seus processos dendríticos no tecido ósseo, regulando a massa e a estrutura óssea. Juntamente com os osteoblastos – responsáveis pela deposição de tecido ósseo – essas células garantem a formação, a manutenção e a remodelação da matriz óssea. Os osteoclastos são células responsáveis pela reabsorção da matriz óssea (COWIN, 2002; SINGH et al., 2012).

O osso é um tecido metabolicamente ativo e sofre remodelação contínua. Em indivíduos normais, existe o equilíbrio entre o processo mediado pela atividade dos osteoclastos e dos osteoblastos (CEKICI et al., 2014). A remodelação óssea fisiológica normal é imprescindível para a manutenção da resistência óssea e para a integridade do sistema esquelético, uma vez que qualquer desequilíbrio pode levar ao aumento ou à diminuição da massa óssea. A remodelação assegura o restabelecimento de microdanos e a integridade mecânica do sistema esquelético, e regula a liberação de cálcio e fósforo a partir dos ossos para o sangue (SINGH et al., 2012).

Os osteoblastos sintetizam a matriz orgânica rica em colágeno e permitem condições ideais para a mineralização, uma vez que secretam proteínas da matriz óssea e metaloproteínas de matriz (MMPs) (COWIN, 2002; SINGH et al., 2012). Os osteoclastos são células gigantes multinucleadas, de origem hematopoiética, que derivam das células de linhagem monócito-macrófago, sendo as únicas células capazes de degradar o tecido ósseo mineralizado (UDAGAWA et al., 1990). Os osteoclastos formam lacunas, conhecidas como lacunas de Howship, ambiente ácido decorrente da liberação do conteúdo dos vacúolos acidofílicos citoplasmáticos, o que desencadeia a rápida dissolução de cristais de hidroxiapatita (SINGH et al., 2012).

A reabsorção óssea está sujeita à influência de vários fatores locais e sistêmicos. Muitos deles interagem e alteram o metabolismo das células ósseas, como, por exemplo, prostaglandinas (PG) E2 e leucotrienos, mediadores inflamatórios metabólitos do ácido araquidônico; alterações hormonais causadas, por exemplo, na falta de estrogênio em osteoporose pós-menopausa; glicocorticoides em excesso como na doença de Cushing; excesso de hormônio da paratireoide ou hormônios da tireoide em hiperparatireoidismo e tirotoxicose, respectivamente; ou como consequência de tratamento farmacológico (LIU; LERNER; TENG, 2010). Pesquisas mostram que a vitamina D ativada, isto é, o calcitriol ou a 1,25 hidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) também pode exercer influência sobre a dinâmica da remodelação óssea (KITAZAWA et al., 2003; HA et al., 2006; SINGH et al., 2012). A 1,25(OH)₂D induz a absorção intestinal de cálcio e fósforo, inibe a proliferação de células da paratireoide e modula negativamente a síntese do hormônio paratireoideo (inibindo o hiperparatireoidismo e a perda óssea), modula a sensibilidade ao cálcio e aumenta a transcrição do receptor sensível ao cálcio (CANAFF; HENDY, 2002).

Um dos mecanismos responsáveis pela patogênese de doenças inflamatórias que afetam o sistema ósseo parece ter influência sobre a diferenciação e a ativação descontrolada de osteoclastos (CEKICI et al., 2014).

A osteoclastogênese, processo de diferenciação dos osteoclastos, essencial para a manutenção da homeostasia do tecido ósseo, está também presente na patogênese de diversas patologias caracterizadas pela atividade osteolítica. Ela é coordenada pela interação de três membros da superfamília do fator de necrose tumoral (TNF): o RANKL, ligante do receptor ativador do fator de transcrição nuclear kappa B (NF-κB), o RANK, receptor ativador do NF-κB, e a osteoprotegerina (OPG). A diferenciação de células osteoclásticas depende

de um sistema central de controle relacionado com a ligação de moléculas RANKL/RANK (BAUD'HUIN et al., 2007). A identificação e a caracterização de RANKL, seu receptor RANK, e o receptor osteoprotegerina chamariz solúvel (OPG) contribuíram, de forma significativa, para a compreensão do mecanismo de remodelação esquelética, na qual a diferenciação de osteoclastos é fundamental. A OPG regula negativamente a osteoclastogênese, inibindo a interação entre RANK e RANKL por ser um antagonista natural de RANKL (KAJIYA et al., 2010). A ligação do RANKL ao RANK não só induz a osteoclastogênese, mas também promove a sobrevivência e a ativação de osteoclastos. Porém, quando a concentração de OPG é mais elevada em relação ao nível de RANKL expresso, a ligação de OPG a RANKL impede a sua ligação a RANK. Essa inibição da ligação de RANKL e RANK mediada pela OPG diminui a velocidade e a intensidade da osteoclastogênese e promove a apoptose de osteoclastos anteriormente diferenciados e ativados, reduzindo-se, assim, o processo de reabsorção óssea (IKEDA et al., 2004; KAJIYA et al., 2010).

Os osteoblastos e os fibroblastos gengivais e periodontais também são considerados fontes de RANKL e OPG no tecido periodontal. Além disso, os fibroblastos do ligamento periodontal desempenham papéis cruciais na regulação da homeostase do ligamento periodontal, que liga o osso do processo alveolar ao cimento radicular (KAJIYA et al., 2010).

A indução da diferenciação osteoclástica, além da presença e da ligação do RANKL com o RANK, requer o fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF). Essa citocina, produzida por células vizinhas do estroma e dos osteoblastos, induz a fusão de pré-osteoclastos em osteoclastos, que serão secundariamente ativados em osteoclastos maduros pelo próprio RANKL (IKEDA et al., 2004; BAUD'HUIN et al., 2007). A ativação do RANK pelo RANKL é seguida da sua interação com membros associados à família do receptor TNF (TRAF). O TRAF6 leva à expressão de genes específicos responsáveis pela diferenciação e ativação osteoclástica, e seus alvos incluem as proteínas cinases (MAPKs) como as vias das cinases p38, a c-Jun N-terminal (JNK), cinase regulada por sinal extracelular (ERK) e a fosfatidilinositol-3-cinase/proteína cinase B (PI3K/AKTA) além de fatores de transcrição como o NF- κ B, a proteína ativadora transcricional (AP-1) e o fator nuclear de células T ativas c1 (NFATc1), considerado como regulador mestre da osteoclastogênese. Essas ativações permitem que os osteoclastos expressem marcadores específicos tais como a fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP), a catepsina K, receptores de calcitonina e receptores de integrina (BAUD'HUIN et al., 2007; LIU; LERNER; TENG, 2010; PEREIRA et al., 2011; SINGH et al., 2012; SOUZA; LERNER, 2013).

Além da importância na osteoclastogênese, o RANKL tem um papel no desenvolvimento imunitário. Exerce ativação da JNK nas células T, atua em células dendríticas inibindo a apoptose e induz a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF, IL-1, IL-1b e IL-6 (PEREIRA et al., 2011; SINGH et al., 2012).

Diversos hormônios e citocinas exercem, direta ou indiretamente, seus efeitos sobre a osteoclastogênese pela regulação da produção de células do estroma/osteoblásticas de OPG e RANKL, como, por exemplo: o estrogênio aumenta a produção de OPG; o PTH e os gli-

cocorticoides aumentam a produção de RANKL e diminuem a produção de OPG; e a 1,25 dihidroxivitamina D3 aumenta a produção de RANKL (BAUD'HUIN et al., 2007; PEREIRA et al., 2011).

A ativação das células T, direta e indiretamente, por lipopolissacarídeos (LPS), entre outros, aumenta a expressão do RANKL, induzindo diretamente a osteoclastogênese (LIU; LERNER; TENG, 2010; SINGH et al., 2012). Além disso, diversas citocinas com perfil Th1 e Th2 foram identificadas como estimuladores diretos ou indiretos da diferenciação, sobrevivência e atividade dos osteoclastos. As citocinas modulam as respostas inflamatórias e ativam diferentes vias intracelulares que iniciam a diferenciação de osteoclastos (GEMMELL; SEYMOUR 1998; GARLET, 2010; BRAUN; ZWERINA, 2011). A IL-1 α e o TNF induzem a expressão de outros mediadores que amplificam a resposta inflamatória, tais como as prostaglandinas, e levam à produção de enzimas líticas e à produção de quimiocinas, ativando a diferenciação de osteoclastos (KUDO et al., 2002; DEO; BHONGADE, 2010). A IL-1 β , a IL-6 e a IL-7 também promovem, direta e indiretamente, a osteoclastogênese. Por outro lado, outras citocinas, tais como o interferon gama (IFN- γ), a IL-3 e a IL-4 podem atuar como inibidores osteoclastogênicos (SINGH et al., 2012).

É indiscutível que a perda óssea periodontal seja mediada por citocinas, inclusive o RANKL, e que os antígenos orais, incluindo bactérias Gram-negativas e seus produtos, interferem na produção e secreção desses mediadores inflamatórios (KAJIYA et al., 2010). A endotoxina LPS é a principal componente da membrana exterior de bactérias gram-negativas. Monócitos humanos são extremamente sensíveis ao LPS e respondem expressando muitas citocinas inflamatórias, exacerbando, assim, a resposta inflamatória.

Propõem-se, pelo menos, cinco mecanismos pelos quais as bactérias ou seus produtos, como o LPS, podem induzir danos em estruturas mineralizadas. A capacidade de usar esses diferentes mecanismos destrutivos depende da natureza da infecção e da proximidade da bactéria com o local afetado. A destruição direta da matriz inorgânica por bactérias ocorre apenas em cáries dentárias nas quais o ácido produzido por bactérias aderidas aos dentes, tais como o *Streptococcus mutans*, solubiliza os componentes da matriz calcificada da dentina e do esmalte. Outros mecanismos potenciais estão relacionados com a ativação direta e indireta de osteoclastos por bactérias ou seus componentes. Diretamente, o LPS bacteriano pode ativar osteoclastos. Além disso, esses componentes podem ativar a produção de citocinas osteolíticas e ativar linfócitos T CD4⁺ sensibilizados para expressar e secretar o RANKL (HENDERSON; NAIR, 2003). A estimulação dos monócitos humanos por LPS, por exemplo, ativa várias vias de sinalização intracelular que incluem a quinase I κ B (IKK) \pm da via NF- κ B e três ativadas por proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK): quinases reguladas por sinais extracelulares (ERK) 1 e 2, quinase de c-Jun N-terminal (JNK) e p38. Por meio do estímulo das diversas vias de sinalização intracelular, desencadeia-se a ativação de uma variedade de fatores de transcrição que incluem o NF- κ B e o AP-1, que coordenam a indução de muitos genes codificadores de mediadores inflamatórios (GUHA; MACKMAN, 2011).

Outro mecanismo já analisado é a inibição direta ou indireta de formação óssea osteoblástica. A invasão dos osteoblastos por bactérias também vem sendo pesquisada como outro possível mecanismo associado à periodontite. A invasão bacteriana a essas células pode estar relacionada com a desregulação da remodelação óssea normal, resultando na alteração da função das células e na apoptose das células ósseas (ALEXANDER et al., 2003; HENDERSON; NAIR, 2003).

Moduladores da diferenciação e da atividade dos osteoclastos, como os bifosfonatos, têm sido apontados como substâncias adjuvantes na terapia periodontal de raspagem e alisamento radicular (RAR) (LANE et al., 2005). Os bifosfonatos são análogos quimicamente estáveis do pirofosfato que regulam a mineralização óssea por ligação aos cristais de hidroxiapatita e promovem ação quelante sobre o cálcio. Além disso, seus efeitos farmacológicos clássicos parecem estar relacionados com efeitos inibitórios sobre osteoclastos. Os bifosfonatos são os principais fármacos para o tratamento da osteoporose, e as diferenças individuais entre eles, em termos de ligação mineral e ações bioquímicas, se refletem em seu comportamento clínico e em sua eficácia (RUSSELL et al., 2008). Na doença periodontal experimental, bifosfonatos como o alendronato sódico preservam a reabsorção óssea alveolar, têm atividade anti-inflamatória e antibacteriana (MENEZES et al., 2005) e potencial antirreabsortivo (KIMMEL, 2007). Contudo, o uso dessas substâncias tem sido relacionado com diversos efeitos adversos, como a osteonecrose de maxilares, constatada após a administração oral do bifosfonato alendronato (NICOLATOU-GALITIS et al., 2011).

Os fármacos empregados no tratamento da perda óssea possuem vantagens terapêuticas inerentes, mas também desvantagens. As constantes pesquisas buscam novos fármacos que apresentem uma maior especificidade aliada a uma diminuição dos efeitos colaterais. Desse modo, os potenciais terapêuticos de produtos naturais têm sido avaliados como estratégia farmacológica segura e eficaz para a modulação do metabolismo ósseo.

PRODUTOS NATURAIS

Produtos naturais têm sido usados ao longo dos séculos para tratar inúmeras doenças. Entre mais de 20 mil plantas medicinais disponíveis aos seres humanos, um número limitado foi, até hoje, suficientemente analisado (AMIRGHOFAN, 2012). Alguns desses compostos naturais têm sido utilizados em função dos seus efeitos imunomoduladores e promissores de proteção para doenças que alteram o metabolismo ósseo e desencadeiam a perda óssea patológica, como a periodontite (BU et al., 2008; TANG et al., 2009).

Muitos dos medicamentos hoje disponíveis no mundo originaram-se de trabalhos elaborados a partir de produtos naturais usados tradicionalmente na cultura popular (AMIRGHOFAN, 2012; YANG et al., 2013). A Organização Mundial da Saúde, em 1978, reconheceu oficialmente o uso de fitoterápicos. Em 1981, por meio da política de plantas medicinais e de fitoterápicos, foi definido, no Brasil, o estudo das plantas medicinais como uma das prioridades de investigação clínica (BRASIL, 2011).

Muitas áreas como a etnobotânica e a etnofarmacologia vêm desenvolvendo pesquisa e seleção de novas plantas medicinais e substâncias oriundas de plantas, que propiciam a obtenção de novos medicamentos com garantia de eficácia, segurança e qualidade.

Dentre as espécies registradas em um inquérito popular realizado por Costa et al. (2010), no município de Salvador, o *Allium cepa* L. foi o segundo produto de origem vegetal mais citado (19,74%), sendo utilizado etnofarmacologicamente para o tratamento de doenças inflamatórias, tais como a asma (COSTA et al., 2010). Nesse contexto, investigou-se o potencial terapêutico dessa substância e de um dos seus flavonoides, a quercetina, em modelo murino de alergia respiratória (OLIVEIRA et al., 2015a). O potencial imunomodulador observado despertou o interesse para o conhecimento dos mecanismos celulares e moleculares responsáveis pela ação dessas drogas e sua utilização em outros modelos experimentais. Desse modo, o efeito do *Allium cepa* L. e a da quercetina foram analisados em experimentos *in vitro* na indução da osteoclastogênese sob condições inflamatórias (PgLPS-induzida) (OLIVEIRA et al., 2015b).

ALLIUM CEPA L

O *Allium cepa* L., nome científico para a cebola, é uma planta bulbosa que pertence à família Alliaceae. A cebola é um ingrediente alimentar amplamente utilizado e comercialmente cultivado em todo o mundo (BHANOT; SHRI, 2010). Diferentes tipos de extratos de *Allium cepa* L. (aquoso, etanólico e hidroalcoólico) e seus compostos isolados (polissacarídeos e flavonoides) têm apresentado resultados promissores, *in vitro* e *in vivo*, tendo-se comprovado atividades antibacteriana, antioxidante, anti-histamínica, anti-inflamatória, podendo ainda inibir a reabsorção óssea (KAISER et al., 2009; MÜHLBAUER; LOZANO; REINLI, 2002; MNAYER et al., 2014; TANG et al., 2009;).

Pesquisas *in vitro* e *in vivo* avaliaram o potencial imunomodulador de alguns compostos naturais e seus constituintes químicos, inclusive do *Allium cepa* L., e do flavonoide quercetina em modelo de asma ao extrato do ácaro *Blomia tropicalis* (BtE) (CERQUEIRA-LIMA et al., 2010; DOURADO et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2015a). Nesse modelo, é induzida a polarização Th2, como constatado na asma atópica, desencadeando-se respostas mediadas por anticorpos IgE, ativação de mastócitos, liberação de mediadores e citocinas, promovendo-se a eosinofilia tecidual e a hiper-reatividade brônquica (BAQUEIRO et al., 2010). O *Allium cepa* L. e um de seus metabólitos, a quercetina, reduziram efetivamente parâmetros imunológicos no modelo experimental de asma induzida pelo BtE. Houve uma diminuição significativa no número total de células no lavado broncoalveolar, na peroxidase eosinofílica do pulmão, na densidade de células no pulmão e na produção de muco ao serem comparados os animais alérgicos tratados com *Allium cepa* L. e os animais alérgicos não tratados; além disso, observou-se seu potencial broncodilatador em ensaios com traqueia isolada de camundongo. A redução desses parâmetros demonstrou, respectivamente,

a capacidade e as propriedades anti-inflamatória e imunomoduladoras desses compostos naturais (OLIVEIRA et al., 2015a).

Também foi referido o potencial do *Allium cepa* L. em diminuir a reabsorção óssea induzida por ovariectomia em animais (TANG et al., 2009). Os dados desse estudo sugerem que a solução do pó bruto de *Allium cepa* L. em água inibe a osteoclastogênese de coculturas de células do estroma da medula óssea e de células de macrófagos por meio da atenuação de RANKL induzida por ERK, p38 e ativação de NF-κB. No entanto, os efeitos funcionais do *Allium cepa* L. sobre os osteoclastos e osteoblastos cultivados ainda são desconhecidos.

Tem-se constatado que vários metabólitos secundários derivados de plantas interferem diretamente sobre moléculas e em mecanismos como a mediação de respostas e de atividade de segundos mensageiros inflamatórios, assim como na expressão de fatores de transcrição e moléculas pró-inflamatórias (ROGERIO et al., 2007). Os principais compostos presentes no extrato de *Allium cepa* L. (AcE) são os compostos sulfurosos e os flavonoides (LANZOTTI, 2006; ROGERIO et al., 2007; LØKKE et al., 2012; COLINA-COCA et al., 2013).

Em trabalhos anteriores, usando-se espectrometria de massa para análise direta de compostos sulfurosos voláteis, comprovou-se a presença de propanotiol, dissulfeto dipropil e tiosulfonatos. Os sulfóxidos, a que se atribuem o sabor e o odor da cebola, podem ser também responsáveis pela atividade biológica do *Allium cepa* L. Além disso, os flavonoides, compostos naturais fenólicos presentes em frutas e vegetais, exibem diversas propriedades farmacológicas, tais como efeito anti-inflamatório, antioxidante e modulador da reabsorção óssea patológica. Dentre os flavonoides presentes no *Allium cepa* L., destaca-se a quercetina (PARK et al., 2009; GUO et al., 2012).

QUERCETINA

Os flavonoides são compostos polifenólicos que possuem um esqueleto benzopirânico, e suas características estruturais os distribuem em: flavonas, isoflavonas, flavonóis, flavanas, flavanonas, antocianidinas e chalconas (BOOTS; HAENEN; BAST, 2008). A quercetina, que pertence a uma subclasse dos flavonoides, é classificada como um flavonol e é constituída por um esqueleto de difenil propano (C₆C₃C₆) com dois anéis benzênicos ligados a um anel pirano. Presente em diversas fontes vegetais, a quercetina apresenta atividade inibitória de ativação da cascata inflamatória e bloqueia a produção de TNF, a ativação de NF-κB e a síntese de citocinas. Possui, ainda, a capacidade de inibir a degranulação de neutrófilos e a liberação de ânions superóxido, sendo também capaz de modular a ativação de mastócitos (DAS; RAM; GHOSH, 2003; MIN et al., 2007). Alguns autores sugerem que a quercetina modula o desenvolvimento e a atividade de osteoclastos *in vitro*, porém se fazem necessários novos estudos que esclareçam o preciso mecanismo de ação desse composto em células de reabsorção óssea (RASSI et al., 2005).

Nesse contexto, há consideráveis evidências do potencial do *Allium cepa* L. e da quercetina na inibição de mecanismos que desencadeiam a perda óssea patológica. Além disso, sabe-se que vários fármacos usados atualmente na terapêutica foram obtidos a partir de plantas ou de seus componentes bioativos. Assim sendo, mediante a indução da osteoclastogênese e da avaliação da atividade osteoclástica, busca-se ar o potencial terapêutico do AcE e da quercetina em modelos *in vitro* e conhecer o papel que desempenham na terapia da perda óssea patológica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A reabsorção óssea patológica na doença periodontal se faz presente como consequência da progressão da inflamação. Bifosfonados têm sido utilizados como substâncias adjuvantes na terapia periodontal de raspagem e alisamento radicular, na tentativa de modular o processo inflamatório, a diferenciação e a atividade dos osteoclastos, porém essas drogas produzem efeitos colaterais que devem ser levados em consideração. Sabe-se que muitos dos fármacos utilizados no mundo originaram-se de estudos desenvolvidos a partir de produtos naturais de uso tradicional. Desse modo, tem aumentado a investigação e o uso de produtos naturais e seus metabólitos bioativos bem como o interesse pela descoberta de novas drogas seguras e eficazes para o tratamento de condições inflamatórias e ósseo-destrutivas.

REFERÊNCIAS

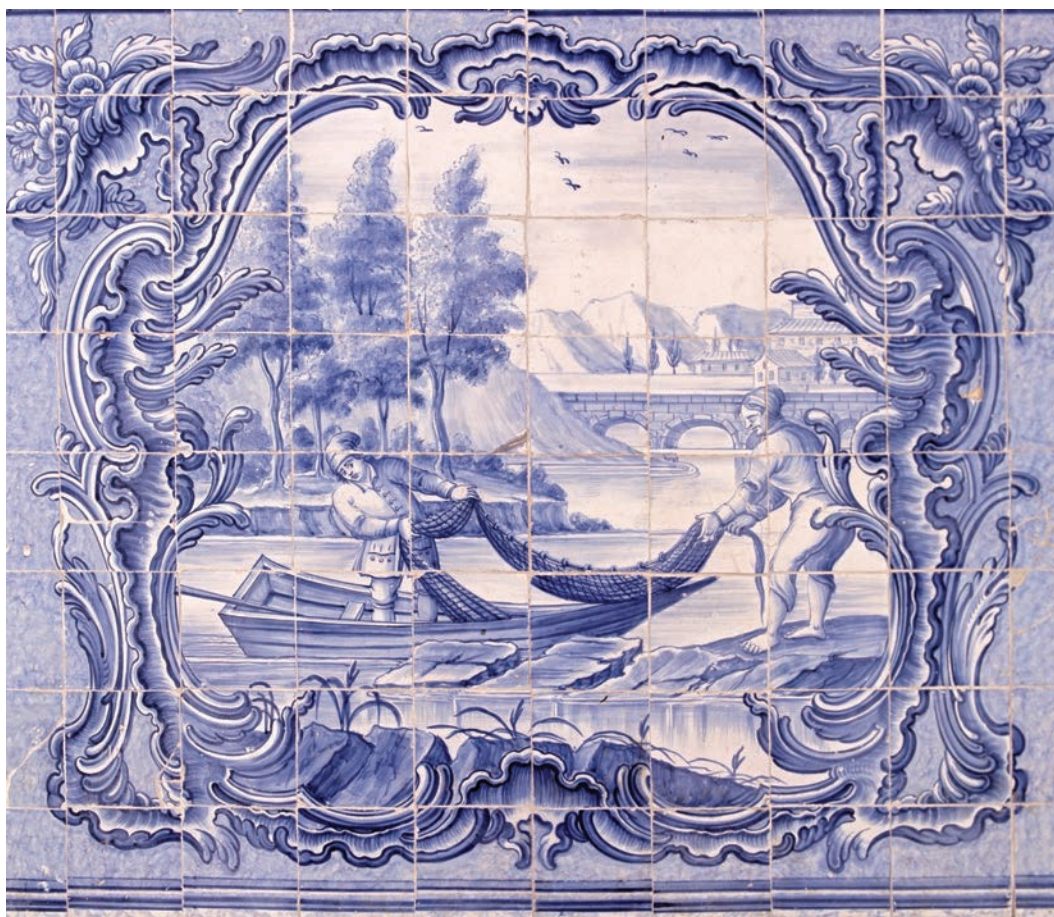
- ALEXANDER, E. H. et al. *Staphylococcus aureus*-induced tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand expression mediates apoptosis and caspase-8 activation in infected osteoblasts. *BMC Microbiology*, London, v. 3, n. 1, p. 5, Apr. 2003.
- ALVES, C. et al. Pathogenic aspects of the periodontal disease associated to diabetes mellitus. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, Rio de Janeiro, v. 51, n. 7, p. 1050-1057, Oct. 2007.
- AMIRGHOFRAN, Z. Herbal medicines for immunosuppression. *Iran. J. Allergy, Asthma Immunol.*, Tehran, v. 11, n. 2, p. 111-119, June 2012.
- BAQUEIRO, T. et al. Respiratory allergy to *Blomia tropicalis*: immune response in four syngeneic mouse strains and assessment of a low allergen-dose, short-term experimental model. *Resp. Res.*, London, v. 11, n. 51, p. 1-11, May 2010.
- BASCONES-MARTINEZ, A. et al. Periodontal disease and diabetes: review of the literature. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, Valencia, v. 16, n. 6, p. e722-729, Sept. 2011.
- BAUD'HUIN, M. et al. RANKL, RANK, osteoprotegerin: key partners of osteoimmunology and vascular diseases. *Cell. Mol. Life Sci.*, Basel, v. 64, n. 18, p. 2334-2350, Oct. 2007.
- BHANOT, A.; SHRI, R. A comparative profile of methanol extracts of *Allium cepa* and *Allium sativum* in diabetic neuropathy in mice. *Pharmacognosy Res.*, Mumbai, v. 2, n. 6, p. 374, Nov. 2010.
- BOOTS, A. W.; HAENEN, G. R.; BAST, A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur. J. Pharmacol.*, Amsterdam, v. 585, n. 2, p. 325-337, May 2008.
- BOYLE, W. J.; SIMONET, W. S.; LACEY, D. L. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, London, v. 423, n. 6937, p. 337-342, May 2003.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Formulário de fitoterápicos da farmacopéia brasileira*. Brasília: Anvisa, 2011. p. 126.

- BRAUN, T.; ZWERINA, J. Positive regulators of osteoclastogenesis and bone resorption in rheumatoid arthritis. **Arthritis res. ther.**, London, v.13, n. 4, p. 235, 2011.
- BU, S. Y. et al. Dried plum polyphenols inhibit osteoclastogenesis by downregulating NFATc1 and inflammatory mediators. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v. 82, n. 6, p. 475-488, June 2008.
- CANAFF, L.; HENDY, G. N. Human calcium-sensing receptor gene Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1, 25-dihydroxyvitamin D. **J. Biol. Chem.**, Rockville, v. 277, n. 33, p. 30337-30350, Aug. 2002.
- CEKICI, A. et al. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. **Periodontol.** 2000, Copenhagen, v. 64, n. 1, p. 57-80, Feb. 2014.
- CERQUEIRA-LIMA, A. T. et al. Effects of *Cissampelos sympodialis* Eichl. and its alkaloid, warifteine, in an experimental model of respiratory allergy to *Blomia tropicalis*. **Curr. Drug Targets**, Hilversum, v. 11, n. 11, p. 1458-1467, Nov. 2010.
- COLINA-COCA, C. et al. Novel approach for the determination of volatile compounds in processed onion by headspace gas chromatography-mass spectrometry (HS GC-MS). **Talanta**, Amsterdam, v. 103, p. 137-144, Jan. 2013.
- COSTA, R. dos S. et al. Produtos naturais utilizados para tratamento de asma em crianças residentes na cidade de Salvador-BA, Brasil. **Rev. Bras. Farmacogn.**, Curitiba, v. 20, n. 4, p. 594-599, Aug./Sept. 2010.
- COWIN, S. C. Mechanosensation and fluid transport in living bone. **J. Musculoskelet. Neuronal Interact.**, Kifissia, v. 2, n. 3, p. 256-260, Mar. 2002.
- D'AMBROSIO, D.; PANINA-BORDIGNON, P.; SINIGAGLIA, F. Chemokine receptors in inflammation: an overview. **J. Immunol. Methods**, Amsterdam, v. 273, n. 1, p. 3-13, Feb. 2003.
- DAS, M.; RAM, A.; GHOSH, B. Luteolin alleviates bronchoconstriction and airway hyperreactivity in ovalbumin sensitized mice. **Inflamm. Res.**, Basel, v. 52, n. 3, p. 101-106, Mar. 2003.
- DEO, V.; BHONGADE, M. L. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response. **Dent. Today**, Montclair, v. 29, n. 9, p. 60-62, Sept. 2010.
- DOURADO, C. K. et al. Antiasthmatic effect of eugenol (4-Allyl-2-Methoxyphenol) mediated by both bronchodilator and immunomodulatory properties. **J. Pharm. Pharmacol.**, Hoboken, v. 2, p. 38-49, Feb. 2014.
- FINKELMAN, F. D. Peanut allergy and anaphylaxis. **Curr. Opin. Immunol.**, London, v. 22, n. 6, p. 783-788, Dec. 2010.
- GARLET, G. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. **J. Dent. Res.**, Thousand Oaks, v. 89, n. 12, p. 1349-1363, Dec. 2010.
- GATTO, M. R. et al. Prevalence of six periodontal pathogens in subgingival samples of Italian patients with chronic periodontitis. **New Microbiol.**, Pavia, v. 37, n. 4, p. 517-524, Oct. 2014.
- GEMMELL, E.; SEYMOUR, G. J. Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases. **J. Dent. Res.**, Thousand Oaks, v. 77, n. 1, p. 16-26, Jan. 1998.
- GONG, Y. et al. Efficacy and safety of Fufangkushen colon-coated capsule in the treatment of ulcerative colitis compared with mesalazine: a double-blinded and randomized study. **J. Ethnopharmacol.**, Limerick, v. 141, n. 2, p. 592-598, June 2012.
- GUHA, M.; MACKMAN, N. LPS induction of gene expression in human monocytes. **Cell. Signal.**, Oxford, v.13, n. 2, p. 85-94, Feb. 2001.
- GUO, C. et al. Quercetin triggers apoptosis of lipopolysaccharide (LPS)-induced osteoclasts and inhibits bone resorption in RAW264.7 cells. **Cell. Physiol. Biochem.**, Basel, v. 30, n. 1, p. 123-136, Jan. 2012.
- HA, H. et al. α -Lipoic acid inhibits inflammatory bone resorption by suppressing prostaglandin E2 synthesis. **J. Immunol.**, Bethesda, v. 176, n. 1, p. 111-117, Jan. 2006.
- HENDERSON, B.; NAIR, S. P. Hard labour: bacterial infection of the skeleton. **Trends Microbiol.**, Cambridge, v. 11, n. 12, p. 570-577, Dec. 2003.
- HOLGATE, S. et al. Effects of omalizumab on markers of inflammation in patients with allergic asthma. **Allergy**, Copenhagen, v. 64, n. 12, p. 1728-1736, Dec. 2009.
- HUANG, Tsang-Hai et al. Onion decreases the ovariectomy-induced osteopenia in young adult rats. **Bone**, New York, v. 42, n. 6, p. 1154-1163, June 2008.

- HUSSAIN, M.; STOVER, C. M.; DUPONT, A. *P. gingivalis* in periodontal disease and atherosclerosis - Scenes of action for antimicrobial peptides and complement. **Front. Immunol.**, Lausanne, v. 6, n. 45, Feb. 2015.
- IKEDA, F. et al. Critical roles of c-Jun signaling in regulation of NFAT family and RANKL-regulated osteoclast differentiation. **J. Clin. Invest.**, Ann Arbor, v. 114, n. 4, p. 475, Aug. 2004.
- JOO, Young-Eun. Natural product-derived drugs for the treatment of inflammatory bowel diseases. **Intestinal Res.**, Seoul, v. 12, n. 2, p. 103-109, Apr. 2014.
- KAISER, P. et al. Anti-allergic effects of herbal product from *Allium cepa* (bulb). **J. Med. Food**, Larchmont, v. 12, n. 2, p. 374-382, Apr. 2009.
- KAJIYA, M. et al. Role of periodontal pathogenic bacteria in RANKL-mediated bone destruction in periodontal disease. **J. Oral Microbiol.**, Jarfalla, v. 8, n. 2, Nov. 2010.
- KIM, Hyun-Ju et al. Inhibitory effects of obovatol on osteoclast differentiation and bone resorption. **Eur. J. Pharmacol.**, Amsterdam, v. 723, p. 473-480, Jan. 2014.
- KIMMEL, D. B. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. **J. Dent. Res.**, Thousand Oaks, v. 86, n. 11, p. 1022-1033, Nov. 2007.
- KITAZAWA, S. et al. Vitamin D3 supports osteoclastogenesis via functional vitamin D response element of human RANKL gene promoter. **J. Cell. Biochem.**, New York, v. 89, n. 4, p. 771-777, July 2003.
- KOTAS, M. E.; MEDZHITOV, R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. **Cell**, Danvers, v. 160, n. 5, p. 816-827, Feb. 2015.
- KUDO, O. et al. Proinflammatory cytokine (TNF α /IL-1 α) induction of human osteoclast formation. **J. Pathol.**, London, v. 198, n. 2, p. 220-227, Oct. 2002.
- LAMBRECHT, B. N.; HAMMAD, H. The immunology of asthma. **Nat. Immunol.**, New York, v. 16, n. 1, p. 45-56, Jan. 2015.
- LANE, N. et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 76, n. 7, p. 1113-1122, July 2005.
- LANZOTTI, V. The analysis of onion and garlic. **J. Chromatogr. A**, Amsterdam, v. 1112, n. 1, p. 3-22, Apr. 2006.
- LIEW, F. Y. The role of innate cytokines in inflammatory response. **Immunol. Lett.**, Amsterdam, v. 85, n. 2, p. 131-134, Jan. 2003.
- LIU, Yen-Chun G.; LERNER, U. H.; TENG, Yen-Tung A. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. **Periodontol.** 2000, Copenhagen, v. 52, n. 1, p. 163-206, Feb. 2010.
- LØKKE, M. M. et al. Investigation of volatiles emitted from freshly cut onions (*Allium cepa* L.) by real time proton-transfer reaction-mass spectrometry (PTR-MS). **Sensors**, Basel, v. 12, n. 12, p. 16060-16076, Nov. 2012.
- MENEZES, A. M. et al. Effect of sodium alendronate on alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 76, n. 11, p. 1901-1909, Nov. 2005.
- MIN, Y. D. et al. Quercetin inhibits expression of inflammatory cytokines through attenuation of NF- κ B and p38 MAPK in HMC-1 human mast cell line. **Inflamm. Res.**, Basel, v. 56, n. 5, p. 210-215, maio 2007.
- MNAYER, D. et al. Chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of six essential oils from the Alliaceae family. **Molecules**, Basel, v. 19, n. 12, p. 20034-20053, Dec. 2014.
- MÜHLBAUER, R. C.; LOZANO, A.; REINLI, A. Onion and a mixture of vegetables, salads, and herbs affect bone resorption in the rat by a mechanism independent of their base excess. **J. Bone Miner. Res.**, New York, v. 17, n. 7, p. 1230-1236, July 2002.
- NAIR, S. P. et al. Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. **Infect. Immun.**, Washington, v. 64, n. 7, p. 2371-2380, July 1996.
- NICOLATOU-GALITIS, O. et al. Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: prospective experience of a dental oncology referral center. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v.112, n. 2, p. 195-202, Aug. 2011.
- OLIVEIRA, T. et al. Effect of *Allium cepa* L. on lipopolysaccharide-stimulated osteoclast precursor cell viability, count, and morphology using 4',6-diamidino-2-phenylindole-staining. **Int. J. Cell Biol.**, New York, v. 2014, Aug. 2014.

- OLIVEIRA, T. T. et al. Potential therapeutic effect of *Allium cepa* L. and quercetin in a murine model of *Blomia tropicalis* induced asthma. **Evid. Based Complement. Alternat. Med.**, Tehran, v. 23, n.1, p. 18, Feb. 2015a.
- OLIVEIRA, T. T. et al. *Allium cepa* L. and quercetin inhibit RANKL/*Porphyromonas gingivalis* LPS-induced osteoclastogenesis by downregulating NF- κ B signaling pathway. **Evid. Based Complement. Alternat. Med.**, Thousand Oaks, v. 2015, p. 11, July 2015b.
- PARK, Hee-Ju et al. Quercetin regulates Th1/Th2 balance in a murine model of asthma. **Int. Immunopharmacol.**, Amsterdam, v. 9, n. 3, p. 261-267, Mar. 2009.
- PEREIRA, A. et al. Engenharia genética em Implantologia - o rankl. **Rev. Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**, Porto, v. 52, n. 3, p. 170-174, set. 2011.
- RASSI, C. M. et al. Modulation of osteoclastogenesis in porcine bone marrow cultures by quercetin and rutin. **Cell Tissue Res.**, Berlin, v. 319, n. 3, p. 383-393, Mar. 2005.
- ROGERIO, A. P. et al. Anti-inflammatory activity of quercetin and isoquercitrin in experimental murine allergic asthma. **Inflamm. Res.**, Basel, v. 56, n. 10, p. 402-408, Oct. 2007.
- RUSSELL, R. G. G. et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. **Osteoporosis Int.**, London, v. 19, n. 6, p. 733-759, June 2008.
- SHERWOOD, E. R.; TOLIVER-KINSKY, T. Mechanisms of the inflammatory response. **Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.**, Amsterdam, v. 18, n. 3, p. 385-405, Sept. 2004.
- SINGH, A. et al. Immunoregulation of bone remodelling. **Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.**, Mumbai, v. 2, n. 2, p. 75, May/Aug. 2012.
- SOCRANSKY, S. S. et al. Microbial complexes in subgingival plaque. **J. Clin. Periodontol.**, Malden, v. 25, n. 2, p. 134-144, Feb. 1998.
- SOUZA, P. P. C.; LERNER, U. H. The role of cytokines in inflammatory bone loss. **Immunol. Invest.**, London, v. 42, n. 7, p. 555-622, Sept. 2013.
- TANG, C. H. et al. Water solution of onion crude powder inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis through ERK, p38 and NF- κ B pathways. **Osteoporosis Int.**, London, v. 20, n. 1, p. 93-103, Jan. 2009.
- UDAGAWA, N. et al. Origin of osteoclasts: mature monocytes and macrophages are capable of differentiating into osteoclasts under a suitable microenvironment prepared by bone marrow-derived stromal cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, Washington, v.87, n. 18, p. 7260-7264, Sept. 1990.
- UNDERHILL, D. M. Toll-like receptors: networking for success. **Eur. J. Immunol.**, Weinheim, v. 33, n. 7, p. 1767-1775, July 2003.
- WARD, P. A.; LENTSCH, A. B. Endogenous regulation of the acute inflammatory response. **Mol. Cell. Biochem.**, The Hague, v. 234, n. 1, p. 225-228, May 2002.
- YANG, Eun-Jin et al. Sargachromenol from *Sargassum micracanthum* inhibits the lipopolysaccharide-induced production of inflammatory mediators in RAW 264.7 macrophages. **Scientific World J.**, New York, v. 2013, Sept. 2013.

AZULEJOS DA REITORIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



Um dentre os numerosos aspectos de pesca coletiva: barco e apetrechos manejados por homens robustos, em rio que uma ponte atravessa.

NUTRIÇÃO NA DOENÇA FALCIFORME: INFLUÊNCIA SOBRE AS ALTERAÇÕES LIPÍDICAS, ANTROPOMÉTRICAS E DE MICRONUTRIENTES SÉRICOS

*Zeni Drubi Nogueira
Carlos Maurício Cardeal Mendes*

CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A doença falciforme (DF) é a patologia hematológica monogênica de maior prevalência no mundo e se caracteriza pela formação de hemoglobina modificada, denominada hemoglobina S (Hb S) (SALZANO, 1985). Trazida ao Brasil durante a imigração de negros africanos para mão de obra escrava, difundiu-se amplamente em regiões com maior miscigenação branco-negra, como o Nordeste. No Estado da Bahia, entre os anos de 2007-2009, a incidência foi de 1: 601 nascidos vivos (AMORIM et al., 2010).

A presença da hemoglobina S, em homozigose ou em combinação com hemoglobinas variantes (hemoglobina C, D ou talassemia, entre outras), caracteriza a DF por dois eventos principais, que variam em nível de gravidade: a oclusão vascular pelos glóbulos vermelhos, com conseqüente infarto de tecidos e órgãos, e a hemólise crônica e seus mecanismos compensatórios. Como conseqüência, observa-se elevada frequência de crise algica, maior susceptibilidade às infecções, além do comprometimento crônico de múltiplos sistemas e órgãos (BRAGA, 2007).

Estudos mais recentes sugerem que pessoas com DF têm o metabolismo lipídico alterado (ADEGOKE; OKENIYI; AKINTUNDE, 2015; EMOKPAE; KULIYA-GWARZO, 2014; EMOKPAE; UADIA, 2012), possivelmente relacionado ao estado de inflamação crônica (HEBBEL; OSAROGIAGBON; KAUL, 2004). Estudo revelou que crianças com DF apresentam elevada frequência de dislipidemia, sendo a HDL-c baixa a inadequação mais observada e a hipertrigliceridemia mais frequente em crianças com hemoglobinopatia do tipo Hb SS (NOGUEIRA; MENDES, 2015). Além disso, soma-se o fato de o colesterol desempenhar relevante função na síntese da membrana celular, cuja contribuição lipídica é de 40%, parte em fosfolipídios e parte em colesterol. Assim, sugere-se que pessoas com DF e, portanto, com hemólise crônica e eritropoiese elevada, apresentam demanda aumentada desse nutriente e maior tendência a baixos níveis de colesterol sérico (NAOUM, 2005).

Os fenômenos envolvidos na fisiopatologia da DF levam ao maior gasto energético que, associado à ingestão calórica e proteica reduzida, resultam em elevado risco nutricional.

nal em idade precoce (BARDEN et al., 2002; HYACINTH; ADEKEYE; YILGWAN, 2013; SINGHAL et al., 2002; SOUZA et al., 2011; ZEMEL et al., 2007). Diante disso e da elevada frequência de desnutrição e atraso puberal, aventa-se que a demanda de micronutrientes também não é alcançada em crianças com DF (MATARATZIS; ACCIOLY; PADILHA, 2010), sendo os estudos sobre suplementação ainda discordantes (HYACINTH; ADEKEYE; YILGWAN, 2013).

O único trabalho realizado em pré-escolares brasileiras com DF revelou baixa frequência de deficiência de micronutrientes, à exceção da vitamina D. Os autores atribuíram o diagnóstico e tratamento precoce, com acompanhamento regular realizado por equipe multidisciplinar, como fator relevante nesse desfecho (NOGUEIRA; MENDES, 2015). Pesquisas internacionais relatam deficiências diversas, sendo o zinco (ZEMEL et al., 2002), o cálcio e a vitamina D (ROVNER et al., 2008), ferro (STETTLER et al., 2001), as vitaminas A (KAWCHAK et al., 2007), B12, B6 e ácido fólico (SEGAL et al., 2004) os elementos mais descritos na literatura pela sua relevante importância na fisiopatologia da doença, principalmente no crescimento, maturação sexual e óssea, imunidade e eritropoiese.

Diante disso, além da escassez de estudos sobre o tema na faixa etária pediátrica, a descrição do perfil lipídico, do estado antropométrico e do nível de micronutrientes séricos de crianças com DF pode contribuir para avaliar o prognóstico e, juntamente com outros marcadores e história clínica, nortear condutas nutricionais que visem reduzir os riscos de complicações e mortes.

DOENÇA FALCIFORME: CONCEITO, HISTÓRIA E EPIDEMIOLOGIA

A DF é uma das enfermidades genéticas e hereditárias mais prevalentes no mundo, reconhecida também pela sua elevada morbidade e letalidade. É definida pela presença da hemoglobina S em homozigose (Hb SS), denominada anemia falciforme (AF), ou em combinação com hemoglobinas variantes, como a hemoglobina C (Hb C), D (Hb D), talassemias, entre outras. Desse modo, DF é o termo genérico para um grupo de hemoglobinopatias em que predomina a Hb S (ANVISA, 2001; NAUOM, 1997; SALZANO, 1985).

De grande variabilidade fenotípica, a AF apresenta maior gravidade clínica e um pior prognóstico, tendo em vista que a maior concentração de Hb S intensifica a polimerização. De forma inversa, a presença da heterozigose ou da hemoglobina fetal (Hb F) persistentemente elevada confere proteção, pois essas condições (Hb SC, por exemplo) favorecem a ocorrência de menor percentual de Hb S (NAUOM, 1997).

Uma mutação no gene da globina beta da hemoglobina origina uma hemoglobina anormal, denominada Hb S, substituindo a hemoglobina normal A (Hb A). Tal substituição repercute em alterações físico-químicas que propiciam a formação da hemoglobina com formato de meia lua ou foice, dificultando a oxigenação dos tecidos e tendo diversas consequências, sendo a vaso-occlusão, a anemia hemolítica e a elevada vulnerabilidade às infecções, as manifestações clínicas mais comuns (ANVISA, 2001). Assim, a DF caracteriza-se

como uma doença crônica, com intercorrências agudas que podem, de forma imprevisível e em curto espaço de tempo, evoluir com gravidade e comprometimento multissistêmico, colocando em risco a vida do paciente (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2002).

A primeira publicação sobre a DF data de 1910, quando o médico James Bryan Herrick descreve quadro de anemia hemolítica crônica e de icterícia em um estudante negro, procedente da Ilha de Granada, no Caribe. Exame hematológico identificou as hemácias alongadas em forma de foice, eosinofilia e anemia crônica (BRASIL, 2013; HERRICK, 1910).

Em crianças, o primeiro relato ocorreu em 1911, por Sydenstricker. Mais tarde, uma pesquisa demonstrou o fenômeno da falcização eritrocitária, sugerindo a relação entre hipóxia e formação de eritrócitos em foice (KNOX-MACAULAY, 1992 apud VAN-DÚNEM, 2004). Em 1922, o termo inglês *sickel cell disease* – doença falciforme – foi usado pela primeira vez. Mason, autor do termo, observou características em comum entre as pessoas que apresentavam a doença: etnia negra, icterícia, fadiga, úlceras de membros inferiores, anemia grave, reticulocitose e eritrócitos falcizados no sangue periférico (NAOUM, 2001).

No Brasil, em 1947, o geneticista baiano Jessé Accioly, professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, atesta a presença da DF no Brasil, bem como constata seu mecanismo de herança genética a partir da observação de famílias afrodescendentes. À época, o pesquisador não dispunha de laboratório e equipamentos, e sua descoberta ocorreu em paralelo à mesma verificação feita pelo cientista norte-americano James Van Gúndia Neel (BRASIL, 2013; NEEL, 1949; SALZANO, 2000).

Doença originária da África, a DF chegou às Américas através da imigração forçada dos escravos. Atualmente, ainda é mais encontrada em africanos, em habitantes do Mediterrâneo e Índia. Nos Estados Unidos, é mais prevalente em hispânicos e negros oriundos do Caribe e das Américas Central e do Sul. Também está presente na Europa e em grandes áreas da Ásia. A elevada prevalência do gene da Hb S em diversas regiões da África e muitas partes do mundo deve-se à endemia de malária por *Plasmodium falciparum* ou à imigração de grupos de pessoas portadoras do gene Hb S (ANVISA, 2001; NAOUM, 1997; TORRES; BONINI-DOMINGOS, 2005).

A hipótese da malária suporta evidências de uma ação seletiva para a manutenção da Hb S, chamada de polimorfismo balanceado. Em áreas endêmicas, esta seleção ocorre porque indivíduos com traço falciforme (Hb AS) são relativamente resistentes ao *Plasmodium falciparum*, protozoário que passa parte do seu ciclo no interior do eritrócito e é adquirido através da picada do inseto *Anophele*. Indivíduos com Hb AA não têm resistência ao parasita e desenvolvem a malária, reduzindo sua capacidade reprodutiva. Pessoas com Hb SS podem ter certa resistência, mas coexistem os efeitos deletérios da doença que interferem na reprodução. Já os indivíduos com Hb AS têm menor chance de desenvolver a malária e não apresentam manifestações clínicas provenientes do traço falciforme, preservando intacta sua capacidade reprodutiva (NAOUM, 1997).

A DF é considerada um problema de saúde pública em diversas regiões do mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima o nascimento anual de 300.000 crianças com hemoglobinopatias (OMS, 2011).

No Brasil, cerca de 2.500 crianças, em cada ano, nascem com DF (LOBO et al., 2003; PINHEIRO et al., 2006), sendo sua distribuição geográfica bastante heterogênea. Observa-se maior prevalência da DF em regiões com maior proporção de antepassados negros, como o Nordeste, com maior predominância entre negros e pardos, também ocorrendo, em menor quantidade, entre caucasianos. O traço falciforme varia de 1,1 a 8-9% nas diversas regiões do Brasil, enquanto que a variação da AF é ainda maior: 2,2 a 172/ 100.000 habitantes (ANVISA, 2001; LERVOLINO et al., 2011).

No Estado do Rio de Janeiro, triagem neonatal realizada com 99.260 recém-nascidos encontrou 1:27 neonatos com traço falciforme (Hb AS) e 1:1.196 com DF (LOBO et al., 2003). Já na Bahia, entre os anos de 2007 e 2009, a triagem neonatal identificou 966 neonatos com DF, sendo 38,7% (374) em 2009, 32,2% (311) em 2008 e 29,1% (281) em 2007, 41,9% com a forma mais grave, a AF, e 34,7% com hemoglobinopatia SC (Hb SC). Dessa forma, a prevalência para AF foi de 1:1.435 e, para DF, foi de 1:601 nascidos vivos (AMORIM et al., 2010).

Estudos em diferentes regiões do Brasil também encontraram maior frequência das hemoglobinas S e C (ARAÚJO et al., 2004; BANDEIRA et al., 1999; DUCATTI et al., 2001; ORLANDO et al., 2000), sendo as hemoglobinopatias SS e SC os focos do presente trabalho, devido a maior prevalência e significado clínico em nosso meio (SOMMER et al., 2006).

De acordo com dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), de 2004 a 2011, a identificação de crianças com Hb SS vem aumentando, influenciada pela cobertura crescente do “Teste do Pezinho”. Números nacionais indicam que, em 2004, 58,9% dos recém-nascidos vivos foram triados para hemoglobinopatias, sendo 947 identificados com Hb SS. Em 2011, a cobertura foi de 73,41%, com 1.440 nascidos vivos triados com AF (BRASIL, 2012).

Com relação à morbimortalidade, a equipe que acompanhou, por 15 meses, 82 crianças desde a triagem neonatal, relatou 15 intercorrências clínicas (febre, crise vaso-oclusiva, infecções de vias aéreas superiores, síndrome mão-pé, sequestro esplênico), 7 internações e 15 crianças que necessitaram de hemotransfusão (LOBO et al., 2003).

Estudo conduzido em 1996 observou que 78% dos óbitos devido à AF ocorreram em jovens de até os 29 anos de idade e, destes, 37,5% tinham 9 anos ou menos de vida (ALVES, 1996).

Já pesquisa baseada nas informações do Sistema de Internações Hospitalares (SIH) do Sistema Único de Saúde (SUS), nos anos de 2000 a 2002, entre indivíduos com DF nos Estados da Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo, observou que 70% das internações ocorreram entre menores de 30 anos de idade, e, na Bahia, 50% dos óbitos se concentraram entre jovens de 20 a 29 anos. A taxa de óbito hospitalar foi de 2% na Bahia e, em São Paulo, houve alta frequência de óbitos entre crianças com menos de 4 anos, confirmando a elevada letalidade da doença (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005).

PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL PARA DOENÇA FALCIFORME

A história da triagem neonatal teve início na década de 50, porém, somente a partir dos anos 60, foi implementada em diversos países. Seu foco é diagnosticar e tratar indivíduos com doenças congênitas antes do surgimento das manifestações clínicas (BRASIL, 2003).

A elegibilidade de uma patologia para a triagem neonatal exige: fácil detecção laboratorial, com testes de identificação com elevada sensibilidade e especificidade, a doença não deve apresentar características clínicas em período neonatal, economicamente viável e logístico não somente para a triagem, mas também para o acompanhamento dos casos, as manifestações clínicas devem ser minimizadas ou eliminadas com o tratamento (BRASIL, 2003).

Através da Portaria nº 822/2001, o Ministério da Saúde instituiu, no âmbito do SUS, o PNTN, com acesso igualitário aos exames de triagem neonatal, popularmente conhecido como “Teste do Pezinho”, a todos os recém-nascidos brasileiros (BRASIL, 2001). A partir dessa portaria, o teste de triagem neonatal tornou-se direito de todo recém-nascido, sendo dever do Estado, dos pais e de toda a sociedade civil prover meios para o seu cumprimento (ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS DE SALVADOR, 2010).

O Estado pioneiro para a triagem neonatal foi São Paulo, em 1976, com o diagnóstico da Fenilcetonúria e, na década de 80, o Hipotireoidismo Congênito foi incluído. Somente a partir de 1990, o Programa de Triagem Neonatal passou a abranger todo o território nacional. Até então, não havia uma legislação única, sendo que alguns Estados brasileiros implementavam seus próprios programas (BRASIL, 2003; RAMALHO; MAGNA; PAIVA-E-SILVA, 2003).

Em junho de 2000, uma parceria entre a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Salvador e a Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB) iniciou a triagem neonatal para DF como programa de saúde pública, com cobertura do SUS. A partir da publicação da Portaria nº 822/2001, a APAE de Salvador foi credenciada como Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) da Bahia, em fase II, englobando a triagem para Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito e DF, e atendendo a crianças em todos os 417 municípios do Estado laboratorial (ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS DE SALVADOR, 2010).

O “Teste do Pezinho” é um exame de sangue colhido em papel-filtro, por meio de punção de calcanhar dos recém-nascidos com lanceta apropriada. Deve ser realizado, preferencialmente, entre o 3º e o 7º dia de nascimento para que o tratamento seja instituído o mais precocemente possível. As crianças que permanecerem internadas devem fazer a coleta no hospital. Os filtros passam por um período de secagem e são enviados através da Empresa Brasileira de Correios e Telégrafos para o SRNT, de Salvador, para análise laboratorial (ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS DE SALVADOR, 2010).

Os casos triados são reconvocados pelo serviço de busca ativa do SRTN para coleta de segunda amostra. A busca ativa é um setor destinado à localização imediata da criança com suspeita de doença, com o objetivo de confirmação diagnóstica e realização precoce do tratamento, evitando complicações e sequelas. As crianças com alterações confirmadas no “Teste do Pezinho” para DF são chamadas ao SRTN, onde são acompanhadas por equipe interdisciplinar composta por hematologista pediátrico, nutricionista, assistente social, odontólogo, médico geneticista e psicólogo (AMORIM et al., 2010).

O PNTN trouxe diversos benefícios às crianças com DF, pois propiciou maior sobrevida e melhor qualidade de vida, reduzindo a morbimortalidade em menores de 5 anos, principalmente pela instituição precoce da profilaxia medicamentosa, imunização e orientação dos cuidados gerais e sinais de alerta (RAMALHO; MAGNA; PAIVA-E-SILVA, 2003).

FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA FALCIFORME

Suporte físico da hemoglobina (Hb), o eritrócito é um elemento imprescindível no metabolismo aeróbico tecidual, cuja função principal consiste em transportar a Hb, protegendo-a de agentes e outros danos, bem como favorecendo o retorno à sua conformação adequada, quando houver alteração (NAOUM, 1997).

Na sua transição de reticulócito a eritrócito maduro, ainda na medula óssea, ocorre a expulsão do núcleo e de diversas organelas, acontecimento que confere ao eritrócito singularidades nos seus processos metabólicos, caracterizado por elevada atividade e eficiência para sua própria sobrevivência e garantia da função da Hb (NAOUM, 1997).

A capacidade de se ligar ao oxigênio (O_2), de forma reversível e frouxa, é a mais importante característica da Hb, pois permite a liberação do O_2 nos diversos tecidos. As cadeias que compõem a Hb são designadas de alfa, beta, gama e delta, que diferem entre si pela composição de aminoácido da porção polipeptídica (GUYTON; HALL, 2002).

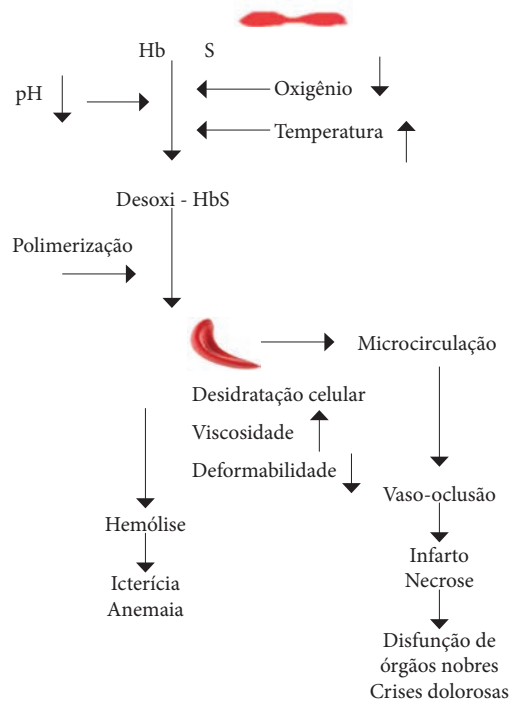
A Hb A é a combinação de duas cadeias alfa e duas cadeias gama. Em condições normais, como na Hb A, cada cadeia de Hb tem um grupo prostético heme contendo um átomo de ferro, sendo que cada Hb completa apresenta quatro átomos de ferro. Cada átomo de ferro liga-se a uma molécula de O_2 , totalizando o transporte de oito átomos de oxigênio por Hb. Todavia, a natureza das cadeias de Hb irá determinar a afinidade do ferro ao O_2 e, dessa forma, qualquer alteração das características físico-químicas da molécula de Hb acarretará anormalidades no transporte de O_2 aos órgãos e tecidos (GUYTON; HALL, 2002).

Os distúrbios hereditários da Hb humana, ou hemoglobinopatias hereditárias, são doenças geneticamente determinadas, cujas alterações ocorrem em genes estruturais que propiciam a formação da Hb com características bioquímicas diferentes das Hb normais, daí a denominação de Hb variantes (ORLANDO et al., 2000).

As Hb variantes ocorrem pela alteração no sequenciamento e estrutura de cada polipeptídeo, assim como nos genes responsáveis pela regulação quantitativa da síntese de polipeptídeos. A substituição de uma base nitrogenada por outra diferente determina a for-

mação da Hb bioquimicamente alterada. Assim, as hemoglobinopatias são caracterizadas pela presença de Hb variantes e talassemias, cujos principais achados clínicos são hemólise, policitemia, anemia ou falcização e cianose (NAOUM, 1997), conforme mostra a Figura 1 a seguir.

Figura 1 – Fisiopatologia da DF



A Hb S é gerada a partir da mutação no cromossomo 11, resultando na substituição de um ácido glutâmico (GLU) pela valina (VAL) na posição 6 da extremidade N-terminal, na cadeia β da globina (DI NUZZO; FONSECA, 2004). Essa substituição se deve à troca da base nitrogenada adenina (A) pela timina (T) (Figura 2 a seguir).

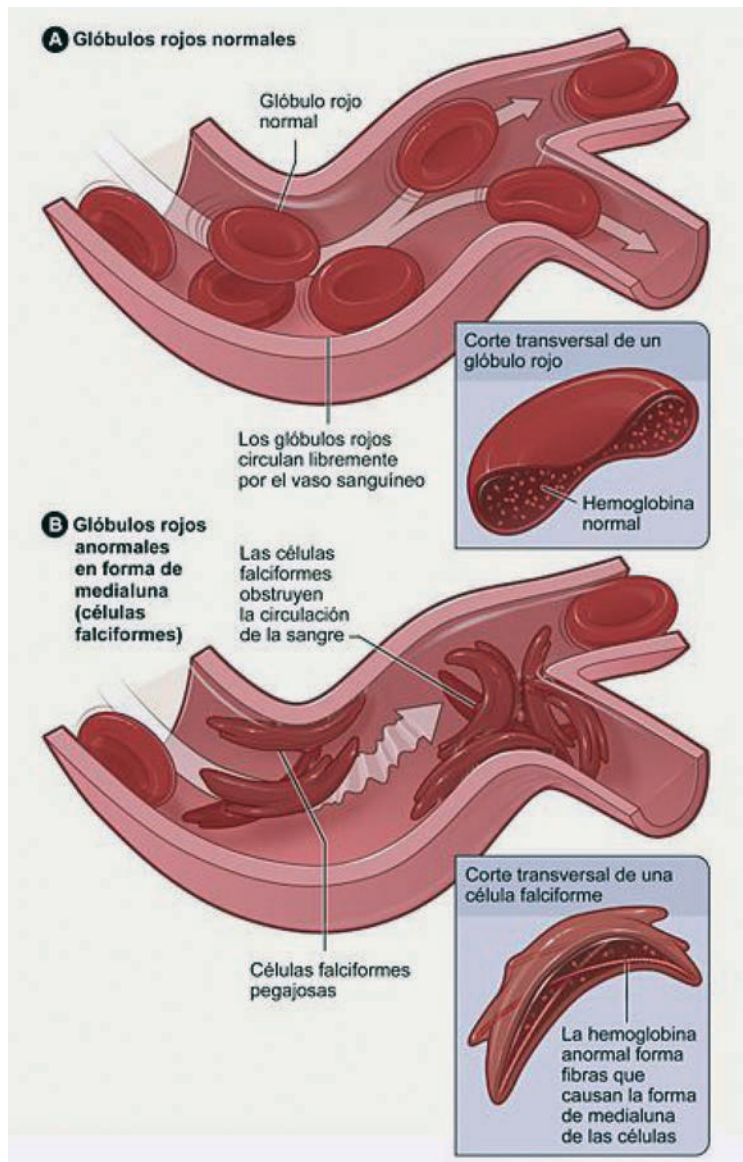
Figura 2 – Sequência de bases nitrogenadas e respectivos aminoácidos da globina A e S

Aminoácidos n ^{os}	5	6	7
Bases nitrogenadas da globina βA	CCT	GAG	GAG
Aminoácidos da globina βA	Pro	Glu	Glu
Bases nitrogenadas da globina βS	CCT	GTG	GAG
Aminoácidos da globina βS	Pro	Val	Glu

Fonte: Adaptada de Nauom (1997).

A mudança estrutural da molécula de Hb S favorece a polimerização, sob condições de baixo O_2 , bem como favorece a agregação de vários tetrâmeros de Hb S, gerando polímeros longos que alteram a morfologia eritrocitária, formando o afoiçamento da molécula (Figura 3).

Figura 3 – (A) Eritrócito normal na circulação sanguínea e corte transversal mostrando Hb normal. (B) Bloqueio da circulação por células e corte transversal de eritrócitos falcizados com Hb S



Fonte: Adaptada de US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute.

Vale destacar que o maior significado patológico da presença da Hb S se dá pela mudança do estado líquido e solúvel para o estado sólido e insolúvel, repercutindo na viscosidade sanguínea e toda cascata fisiopatológica da doença, conforme mostrado na Figura 1 (NAOUM, 1997).

O processo de falcização e polimerização da Hb S pode sofrer influência de fatores externos ao eritrócito, e sua descrição é importante para o entendimento da patogênese da DF:

- O₂: a concentração de O₂ é o aspecto mais importante no processo de falcização eritrocitária, pois somente a desoxi Hb S se polimeriza e, dessa forma, qualquer fator que possa estabilizar o estado de desoxi Hb S reduzirá substancialmente a sua afinidade pelo O₂, mantendo Hb S desoxigenada e perpetuando a polimerização.
- Concentração de Hb S: ocorre elevada formação de tetrâmeros agregados de Hb S na desoxi Hb S, aumentando a concentração de hemoglobina corpuscular média (HCM) e superando o limite de solubilidade da Hb S.
- Temperatura: o aumento da temperatura propicia a polimerização da Hb S.
- Outras Hb: moléculas de Hb S polimerizam com mais intensidade em presença de outras Hb S, assim como o inverso, ou seja, em presença de Hb Fetal ou Hb variantes, ocorre a inibição do processo polimerizante, variando de acordo com a natureza da Hb presente no meio (NAOUM, 1997).

Alterações hemodinâmicas, sob a influência, principalmente, da anemia crônica e vaso-oclusão, caracterizam a AF como a doença que mais aumenta o débito cardíaco em repouso, sendo considerada uma síndrome de alto débito. A vasodilatação periférica e a redução da viscosidade sanguínea são os principais mecanismos envolvidos. Já as modificações no fluxo sanguíneo na microcirculação ocorrem devido à rigidez das hemácias, favorecendo obstrução e isquemia (MARTINS et al., 1998).

Existem alguns eventos clínicos que são predominantes em determinadas faixas etárias, a exemplo da dactilite e asplenia funcional, manifestações quase limitadas às crianças com até 5 anos (Quadro 1 a seguir) (ZAGO; PINTO, 2007).

Quadro 1– Frequência de manifestações clínicas da DF, por faixa etária.
(0 = ausente ou raro; +++ = frequência máxima da complicação)

Manifestação	Idade	0 - 5 anos	5 - 15 anos	> 15 anos
Asplenia funcional		+++	±	0
Auto-esplenectomia		±	++	+++
Morte súbita por septicemia		+++	++	±
Sequestro esplênico		+++	++	±
Dactilite		+++	±	0
Síndrome torácica aguda		+++	++	+
AVC isquêmico		++	+	±
AVC hemorrágico		0	+	+++
Dor		+	++	+++
Cálculos biliares		0	±	+++
Necrose avascular		0	±	+++
Retinopatia		0	0	+++
Insuficiência renal		0	±	+++

Fonte: Adaptado de Zago e Pinto (2007)

Apesar de os fenômenos serem comuns na DF, observa-se uma grande heterogeneidade fenotípica, de formas extremamente graves e com evolução precoce ao óbito, às evoluções praticamente assintomáticas. Esse amplo espectro de manifestações clínicas ocorre devido fatores hereditários e adquiridos (ANVISA, 2001).

Dos fatores hereditários, ou genéticos, três apresentam maior repercussão na gravidade clínica: os níveis de Hb F, a coexistência de alfa-talassemia e o tipo de haplótipo associado aos gene da Hb S (ADORNO et al., 2008; ANVISA, 2001; STEINBERG, 2001).

A persistência da Hb F elevada é um dos fatores genéticos com maior influência positiva sobre a evolução clínica do indivíduo com DF, pois diminui a polimerização da desoxi Hb S. São encontradas mutações hereditárias em pessoas com DF, sendo seus níveis mais altos em comparação aos controles (AKINBAMI et al., 2015), bem como repercussão significativa na redução da frequência de crises álgicas (ANTWI-BOASIAKO et al., 2015).

Os fatores adquiridos, ou ambientais, referem-se aos aspectos socioeconômicos, que abrangem questões relativas à qualidade de moradia, alimentação, acesso aos serviços de saúde e uso regular das medicações (ANVISA, 2001).

HEMÓLISE

Dos fatores relacionados aos eritrócitos, o grau de hidratação celular tem relevante importância na crise hemolítica (MADIGAN, 2006 apud FIGUEIREDO, 2007). As alterações do volume eritrocitário ocasionam aumento da HCM, formando uma célula densa, com alta viscosidade, alta propensão à formação de desoxi Hb, baixa afinidade ao O₂ e menor sobrevida, mas conferem também menor deformabilidade. Logo, a vulnerabilidade à falcização eritrocitária é reduzida, com menor probabilidade de crise vaso-oclusiva. Em contrapartida, indivíduos com grande número de células densas têm maior grau de hemólise e anemia (FABRY; KAUL, 1991; STEINBERG, 2001).

As trocas iônicas são alteradas pela deformação eritrocitária e estas, por sua vez, afetam a permeabilidade celular, ocasionando lesões na membrana e redução da sobrevida celular. Após repetidas falcizações, mesmo com a restituição da oxigenação celular adequada, a célula perde sua capacidade de retornar à morfologia normal, sinalizando a necessidade de os macrófagos retirarem as células falcizadas da circulação (NAOUM, 1997).

Muitos outros fatores podem contribuir para o agravamento da anemia, como deficiência de Ácido fólico, esplenomegalia, crises aplásticas (mais incidentes nos primeiros anos de vida e relacionadas à infecção por parvovírus) e insuficiência renal. Porém, a causa principal da anemia em pessoas com DF é a menor sobrevida eritrocitária. Em geral, observa-se uma anemia moderada e crônica, com Hb acima de 7 g/dL, sem sintomatologia pronunciada devido à maior concentração intracelular de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), que facilita a liberação do O₂ nos tecidos (ZAGO; PINTO, 2007).

Como consequência de um estado de anemia crônica, em crianças e adolescentes, observam-se, respectivamente, anormalidades no crescimento infantil e atraso na maturação sexual (ZAGO; PINTO, 2007).

Estudo prospectivo e randomizado, conduzido por 2 anos em 94 crianças com AF, comparou a antropometria entre um grupo que realizou tratamento de transfusão sanguínea de longo prazo e outro grupo submetido ao tratamento padrão. Os autores encontraram aumento expressivo dos escores Z de peso para idade (P/I) e altura para idade (A/I) entre as crianças hemotransfundidas regularmente, sugerindo que a redução da hemólise, que resulta em diminuição do gasto energético e do catabolismo proteico, confere melhor crescimento às crianças com AF (WANG et al., 2005).

Pesquisa realizada em 4.348 adultos com DF, em 39.324 internamentos por complicações clínicas da doença, em cinco anos de análise, revelou que a transfusão de sangue no internamento reduziu a mortalidade desses pacientes, bem como diminuiu a taxa de readmissão em trinta dias (NOURAIE; GORDEUK, 2015), podendo influenciar indiretamente o estado nutricional desses indivíduos.

SEQUESTRO ESPLÊNICO AGUDO (SEA)

As crises de sequestração não têm etiologia definida e caracterizam-se pela contenção de eritrócitos no baço, aumento do tamanho do órgão e queda da Hb basal maior ou igual a 2 g/dL (BRUNIERA, 2007).

É um evento comum em crianças com AF, apresenta elevada chance de recidiva e alta letalidade. Estudo que analisou evolução clínica de 255 crianças com AF observou que 89 pacientes apresentaram 173 eventos de SEA, sendo 75% das ocorrências até 2 anos de idade e mais da metade (57,3%) com recorrência (REZENDE et al., 2009).

Atualização do tema revelou que a esplenectomia parcial reduziu a recidiva de SEA, no entanto, os autores não encontraram estudos potenciais que comprovassem a melhor sobrevida e redução da morbidade em pessoas com DF esplenectomizadas, total ou parcialmente. Os autores afirmaram a necessidade de estudos randomizados que comparem os riscos, benefícios, efeitos sobre a morbimortalidade e sobrevida, da esplenectomia *versus* transfusão sanguínea (OWUSU-OFORI; REMMINGTON, 2015).

Estudo que caracterizou a causa de morte em pessoas com DF diagnosticadas na triagem neonatal, entre 1998 e 2012, encontrou 193 mortes, das quais 76,7% ocorreram entre menores de 5 anos e 14% por SEA (SABARENSE et al., 2015).

CRISE VASO-OCCLUSIVA E DOR

O aumento da viscosidade sanguínea altera intensamente a circulação do sangue, pois os eritrócitos irreversivelmente falcizados têm maior capacidade de adesão ao endotélio vascular, não somente pela viscosidade elevada, mas também pelo aumento da concentração de fibrinogênio, como resposta aos processos inflamatórios. A estase decorrente da de-

posição de grande quantidade de eritrócitos falcizados na parede endotelial reduz a luz dos capilares, seguida de hipóxia tecidual, que favorece a formação de mais desoxi Hb e lesão dos órgãos. A má perfusão pode ocasionar necrose e fibrose, mais comum no baço e medula óssea, causando crises dolorosas (NAOUM, 1997).

O aumento da adesão provoca o surgimento de eventos inflamatórios, intensificados se houver necrose tecidual, seguidos de alterações na coagulação e deslocamento de macrófagos e granulócitos (ZAGO; PINTO, 2007).

Diversos mediadores imunológicos podem estar envolvidos na ocorrência e preservação do evento de vaso-oclusão e dor, como a Glicoproteína 1-6, a atranferrina 7, a Proteína C reativa, citocinas inflamatórias, como o Fator de Necrose Tumoral α (FNT α), entre outros (LOBO; MARRA; SILVA, 2007).

Correlacionado com a gravidade clínica e a morte precoce, o quadro doloroso impacta significativamente na qualidade de vida da criança com DF e seus cuidadores. Em geral, ocorre de forma inesperada e sem pródromos, mas também pode surgir após evento infeccioso, sugerindo que desidratação, febre e acidose podem precipitar a vaso-oclusão. Outras causas incluem o estresse emocional ou físico e a queda da temperatura (PLATT et al., 1991).

Como mostra o Quadro 1, dactilite ou síndrome mão-pé, síndrome torácica aguda e sequestro esplênico são complicações clínicas muito frequentes em crianças até 5 anos de idade e que cursam com crise algica (Quadro 2 a seguir).

Quadro 2 – Principais eventos clínicos associados às crises vaso-oclusivas na DF.

Intercorrência	Quadro clínico	Características especiais
Crise algica	- Início agudo - Em qualquer área do corpo - Imprevisível	- Recorrente - Grande variabilidade - Todas as idades
Dactilite	- Edema doloroso dorso das mãos e pés - Infarto simétrico (metacarpo e metatarso)	- Frequente na infância - Frequente como 1ª manifestação da doença
Inflamação aguda das articulações	- Edema - Dor articular - Inflamação - Infecção	- Acompanha o dactilite - Artrite séptica é rara
Síndrome torácica aguda	- Dor torácica - Febre - Taquipnéia - Hipóxia - Infiltração pulmonar - Infarto ou infecção	- Morbidade na infância - Mortalidade no adulto
Sequestro esplênico	- Dor no quadrante superior esquerdo - Palidez - Anemia aguda - Baço aumentado	- Choque hipovolêmico na criança - Raro e insidioso no adulto
Sequestro hepático	- Dor no quadrante superior direito - Anemia aguda - Fígado aumentado	- Mais frequente em adulto

Dor abdominal	- Icterícia - Colelitíase - Infarto mesentérico	- Pode ser manifestação inicial da síndrome torácica aguda
Priapismo	- Ereção dolorosa do pênis	- Agudo - Crônico e intermitente
Necrose avascular de fêmur ou úmero	- Dor constante e prolongada - Infarto ósseo	- Fisioterapia é útil para reduzir dor e manter função do membro afetado
Dor crônica neuropática	- Sem causa aparente - Espontânea - Lancinante	- Raramente lembrada em doença falciforme - Estado crônico de dor

Fonte: Adaptado de Lobo, Marra e Silva (2007).

Independentemente da causa da dor, sua frequência e intensidade irão refletir sobremaneira na rotina da criança, sendo incapacitante nas apresentações mais graves. Assim, a crise algica pode condicionar um estado de inapetência, com conseqüente redução da ingestão de líquidos, energia, proteínas e micronutrientes, muitos deles fundamentais para auxiliar no restabelecimento da saúde (SALVADOR, 2009).

Estudo que acompanhou a evolução clínica de 165 crianças triadas no SRTN de Salvador, com hemoglobinopatia do tipo Hb SS e Hb SC, com idade média de 7,23 (+7,71) meses no início do seguimento e tempo médio de acompanhamento de 39,95 (\pm 11,97) meses, relatou a crise algica como o evento mais frequente, correspondendo a 42,5% do total de complicações observadas. Foram registrados 501 eventos clínicos, sendo que a dor incidiu mais em pacientes com Hb SS (0,72 crise/paciente/ano) do que nos pacientes com Hb SC (0,30 crise/paciente/ano). Dactilite, sequestro esplênico e síndrome torácica aguda, eventos mais comuns na faixa etária analisada, contribuíram com 12,4%, 7,8% e 1,2%, respectivamente, das ocorrências (CALDAS et al., 2010).

INFECÇÕES E FEBRE

Entre menores de 5 anos com DF, a mortalidade tem frequência de 25 a 30%, sendo a maioria secundária às infecções, crises aplásticas e sequestro esplênico (INÍGUEZ et al., 2003).

Na primeira infância até os 5 anos de idade, observa-se a autoesplenectomia como conseqüência da congestão do baço por eritrócitos falcizados, que ocasionam infartos e trombose. Porém, antes desse processo, a capacidade fagocítica mediada por opsoninas e a produção de anticorpos já se apresentam bastante diminuídas, em função das frequentes agressões esplênicas, com atrofia do órgão, culminando em asplenia funcional do 6º ao 8º ano de vida. A diminuição da função do baço, principalmente da opsonização, favorece a ocorrência de muitos episódios de infecção (DI NUZZO; FONSECA, 2004; LOGGETTO et al., 1999).

Por outro lado, embora com limitação da amostra reduzida, coorte retrospectiva que comparou a ocorrência de infecções entre crianças esplenectomizadas (44 indivíduos com média de idade, no momento da esplenectomia, de 2,6 anos) e não esplenectomizadas (69

indivíduos com média de idade de 5,6 meses no início do acompanhamento), todas imunizadas com vacina pneumocócica conjugada, não encontrou diferença na frequência de infecções invasivas (MONACO JÚNIOR; FONSECA; BRAGA, 2015).

Nos eventos infecciosos, a falcização é estimulada pelo estado de hipóxia, acidose e desidratação, com liberação de citocinas inflamatórias e aumento da adesão endotelial e dos eritrócitos falcizados (DI NUZZO; FONSECA, 2004).

A hepatite pelo vírus C é mais prevalente na população com AF, acometendo 2 a 30% dos indivíduos, enquanto na população geral é de 3%, fato relacionado às hemotransfusões, especialmente para aqueles que receberam doações de sangue antes do *screening* sorológico para anticorpo anti-HCV (TORRES et al., 2003). Estudo mais recente realizado em Uganda revelou prevalência de hepatite C de 2,5% entre 244 crianças e adolescentes estudados, com maior frequência no grupo hemotransfundido (NAMASOPO; NDUGWA; TUMWINE, 2013).

A criança com AF tem risco de 30 a 100 vezes de infecção por pneumococo (LOGGETTO et al., 1999) e o *Haemophilus influenza b* também é bastante frequente até os 3 anos de idade (KNIGHT-MADDEN; SERJEANT, 2001; WARE, 1997). Estes dois agentes etiológicos têm relevância não somente na frequência, mas também na gravidade do quadro, principalmente em lactentes (BRINCKIS, 1999).

A síndrome torácica aguda é uma complicação infecciosa extremamente grave e com elevada frequência em pessoas com DF, sendo a segunda maior causa de internamentos, afetando todas as faixas etárias. Ocorre em virtude de infecção secundária de áreas enfartadas do parênquima pulmonar, com manifestações clínicas semelhantes às da pneumonia, como tosse, febre, dispneia e dor pleural (CLASTER; VICHINSKY, 2003).

A seps e a osteomielite por salmonela podem ocorrer pelo transporte gastrointestinal, através do rompimento da mucosa intestinal por isquemia vaso-oclusiva (NARCHI, 1999). Na gastroenterite aguda causada pela salmonela, sintomas de febre, vômitos, diarreia, dor abdominal e calafrios podem iniciar algumas horas após o consumo do alimento contaminado (WARE, 1997).

Como mostra o Quadro 1, a septicemia é uma complicação frequente até os 5 anos de vida, sendo a principal causa de morte entre lactentes com DF (MAGNUS et al., 1999). Evolui com febre alta, vômitos e toxemia, quando de etiologia pneumocócica, com pico de incidência entre 1 e 2 anos de idade (SCHUTZE et al., 2002).

Variando em gravidade, os pródromos incluem febre, mal-estar geral, dores e sintomas gastrointestinais e respiratórios, seguidos de redução do hematócrito e reticulocitopenia grave (BORSATO et al., 2000).

Caracterizados como estados hipermetabólicos, independentemente da coexistência de uma doença de base, os quadros infecciosos elevam a temperatura corporal, aumentando o metabolismo basal e a necessidade hídrica. A demanda energética aumenta em 13%, a cada grau de elevação da temperatura, acima de 37° centígrados. A perda de água pela transpiração, durante os eventos febris, aumenta a demanda de ingestão hídrica (WAITZ-

BERG, 1995). Além disso, em pessoas com DF, o estado de desidratação precipita ou aumenta o processo de falcização, pois influencia o volume intracelular eritrocitário (FIGUEIREDO, 2007).

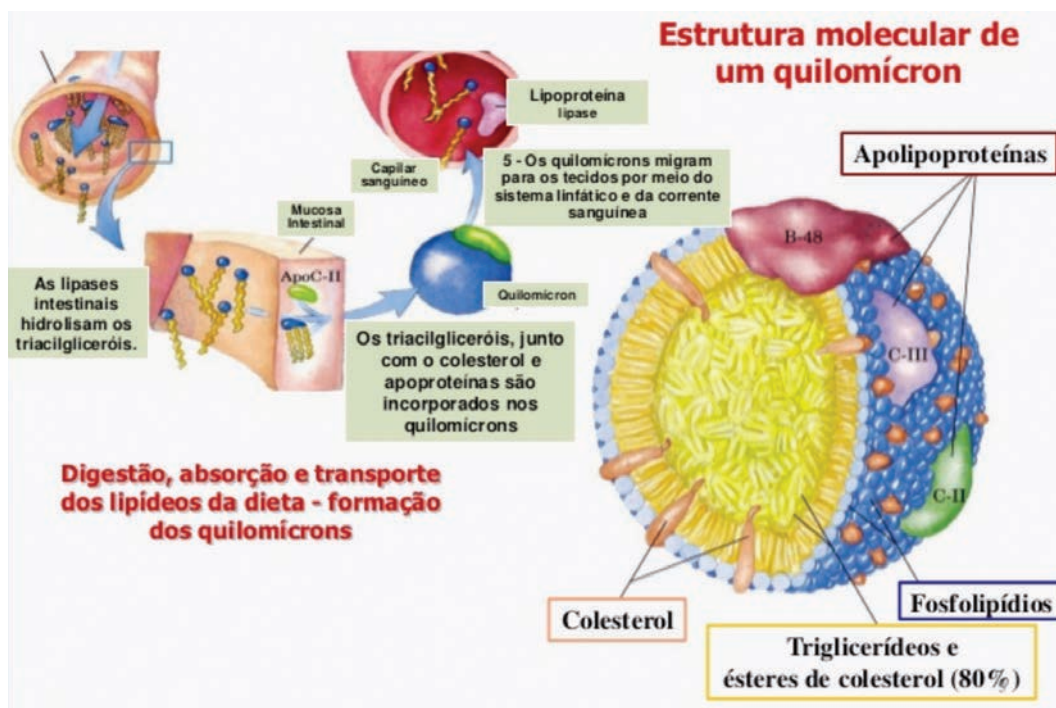
METABOLISMO LIPÍDICO E DOENÇA FALCIFORME

Os lipídios mais importantes na fisiologia humana são os fosfolipídios, o colesterol, os triglicerídios (TGs) e os ácidos graxos (AGs). Os fosfolipídios constituem a membrana celular. O colesterol é precursor de hormônios esteroidais, vitamina D e ácidos biliares, além de participar da formação da membrana celular e atuar na sua fluidez e na ativação de enzimas situadas na membrana. Os TGs são formados por três AGs ligados a uma molécula de glicerol e constituem o depósito energético de maior importância no organismo, localizado no tecido adiposo e muscular. Os AGs podem ser classificados de acordo com o número de carbonos e a presença da dupla ligação. A presença da dupla ligação e a sua quantidade diferenciam os AGs em saturados (sem dupla ligação), mono ou polinsaturados (uma ou mais duplas ligações). Na alimentação humana, os AGs saturados mais presentes são láurico, mirístico, esteárico e palmítico. O ácido oleico é o AG monoinsaturado mais consumido, enquanto o ômega 3 (*eicosapentaenoico*, *docosaexanoico* e linolênico) e ômega 6 (linoleico) são os AGs polinsaturados mais conhecidos (XAVIER et al., 2013).

O organismo humano obtém AGs para utilizar como fonte de energia de três formas: através da dieta, da mobilização de gorduras armazenadas em adipócitos e da síntese hepática, a partir de outro substrato e exportação para o órgão onde será utilizado. Órgãos como fígado, coração e músculos têm metade de suas necessidades energéticas supridas pelos triglicerídios (LEHNINGER; NELSON; COX, 2000).

Os sais biliares são substâncias anfipáticas, sintetizadas no fígado a partir do colesterol e armazenadas na vesícula biliar. Sua liberação no intestino delgado ocorre depois do consumo de uma refeição gordurosa, para formação de micelas compostas pelos sais biliares e triglicerídios, facilitando a ação das lipases hidrossolúveis na conversão de triglicerídios em monoglicerídios, diglicerídios, AGs livres e glicerol. Esses produtos se difundem para o interior dos enterócitos da mucosa interna e são agrupados, juntamente com as apolipoproteínas, na forma de agregados lipoproteicos denominados quilomícrons (LEHNINGER; NELSON; COX, 2000).

Estes são secretados pelas células intestinais para o sistema linfático e chegam à circulação pelo ducto torácico. As lipoproteínas lipases (LPL) encontram-se na superfície endotelial de capilares do tecido muscular e adiposo e agem na lipólise dos quilomícrons, com liberação de glicerol, AGs e colesterol não esterificado. Os AGs serão capturados por células musculares e adiposas, estas últimas, reservatórios de triglicerídios. Remanescentes de quilomícrons são utilizados pelos hepatócitos para formação de VLDL-c (lipoproteína de densidade muito baixa ou *very low density lipoprotein*) (XAVIER et al., 2013) (Figura 4 adiante).



Fonte: Portal Slide Share. Aula – Lipoproteínas.

Na via hepática, o transporte lipídico ocorre por meio da VLDL-c, IDL-c (lipoproteína de densidade intermediária ou *intermediary density lipoprotein*), LDL-c (lipoproteína de densidade baixa ou *low density lipoprotein*) e HDL-c (lipoproteína alta densidade ou *high density lipoprotein*). As LPLs, assim como nos quilomícrons, agem na hidrólise da VLDL-c, liberando triglicerídios nos diversos tecidos. A depleção da VLDL-c leva à sua remoção pelo fígado, originando a IDL-c e, em seguida, com o avanço do catabolismo, ocorre formação de LDL-c e HDL-c (XAVIER et al., 2013).

Substâncias geralmente hidrofóbicas no meio aquoso, o transporte e a solubilização dos lipídios são possíveis através da ligação às lipoproteínas. Estas são formadas de lipídios e proteínas denominadas apolipoproteínas (apos), cujas funções incluem formação intracelular de partículas lipoproteicas e como ligantes aos receptores das membranas (XAVIER et al., 2013). Para cumprir suas funções, as lipoproteínas concentram os lipídios não polares – éster de colesterol e TGs – em seu núcleo, circundados por uma única camada composta de proteínas específicas e lipídios não polares, como o colesterol não esterificado e os fosfolípidios. A camada única permite que a lipoproteína permaneça miscível no plasma (WYNGAARDEN; SMITH JUNIOR; BENNETT, 1993).

As lipoproteínas transportam TGs e colesterol de origem endógena e exógena. O excesso de energia ingerido nos alimentos é armazenado no tecido adiposo, principalmente na forma de TGs, e sua utilização ocorre entre as refeições, na forma de AGs livres. O coles-

terol pode ser obtido através da dieta ou sintetizado a partir de outras moléculas. O principal local de síntese do colesterol é o fígado, mas quantidade significativa também é formada no intestino. É transportado para tecidos extra-hepáticos, onde será utilizado na formação de membrana celular e hormônios esteroides (WYNGAARDEN; SMITH JUNIOR; BENNETT, 1993).

As lipoproteínas são classificadas em 2 grupos:

- Ricas em triglicerídios, maiores e de baixa densidade, representadas pelos quilomícrons, de origem intestinal, e VLDL-c, de origem hepática;
- Ricas em colesterol, que incluem as LDL-c e HDL-c.

Os quilomícrons, que são constituídos, em grande parte, por triglicerídeos, são as maiores e menos densas dentre as moléculas de lipoproteína. As partículas de HDL-c são substancialmente menores e mais densas, além de serem compostas, na maior parte, por colesterol éster (CE). Existem também as IDL-c e a lipoproteína Lp (a), resultantes da ligação entre a LDL-c e a apo (a), cuja função sugere vínculo com a formação e progressão da placa aterosclerótica, ainda em estudos complementares (XAVIER et al., 2013).

A taxa de formação de colesterol sofre influência do nível de colesterol celular, com regulação retroativa (*feedback*) e variações de acordo com a quantidade e atividade da 3-hidroxi-3-metilglutaril COA redutase (HMG COA redutase), enzima que catalisa a formação de mevalonato, etapa reguladora da biossíntese de colesterol (LEHNINGER; NELSON; COX, 2000).

Composta, principalmente, de colesterol e da apolipoproteína B100, e com conteúdo residual de triglicerídios, a LDL-c é capturada pelas células hepáticas ou periféricas por ação dos receptores LDL-R, sendo que o colesterol livre pode ser esterificado para armazenamento sob a ação da enzima colesterol aciltransferase (ACAT). A atividade da enzima HMG CoA redutase sobre o LDL-R é a principal reguladora da síntese hepática de LDL-c, sendo a expressão do receptor aumentada quando há queda do conteúdo intracelular de colesterol (XAVIER et al., 2013).

A HDL-c, cujo principal conteúdo proteico é de apo A-I e A-II, conduz o colesterol dos tecidos periféricos para o fígado. Este transporte reverso é possível pela ação do complexo *ATP binding cassette* A1 (ABC-A1), que facilita a extração do colesterol das células para HDL-c. Dessa forma, a HDL-c também favorece a proteção vascular contra a aterogênese através do estímulo à liberação de NO, inibição da fixação de moléculas de adesão e monócitos no endotélio e remoção de LDL-c oxidada (XAVIER et al., 2013).

A maior parte das apolipoproteínas e fosfolípidios que se tornarão HDL-c encontram-se na superfície dos quilomícrons e VLDL-c. A hidrólise do triglicerídeo, por ação da LPL em quilomícrons e VLDL-c, reduz o conteúdo lipídico destas partículas. Estes componentes de superfície são transferidos para a HDL-c, que capta o colesterol não esterificado em excesso e o fosfolípido nos tecidos periféricos através do ABC-A1 e da proteína transferidora

de fosfolipídio (PLTP), respectivamente. Ocorre, em seguida, a esterificação da HDL-c pela lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT), que é ativada pela apo A-I na superfície da HDL-c e esterifica o colesterol livre em colesterol-éster, transferido para o centro da molécula. Forma-se uma partícula de HDL₃-c maior e mais flutuante, que progride para uma partícula de HDL₂-c ainda maior. A apo A-II pode ser incorporada à partícula de HDL₂-c, destinada ao transporte de colesterol-éster para o fígado via proteína transferidora de colesterol-éster (CETP). Na superfície do fígado, a lipase hepática hidrolisa o fosfolipídio e o triglicerídeo da HDL₂-c, promovendo a diminuição do tamanho e da densidade que resulta na partícula de HDL₃-c e, em seguida, em partículas de HDL-c ainda menores. Parte da apo A-I é reciclada para reuso no processo (ROUHANI et al., 2008).

Além de desempenhar relevante função na proteção contra o desenvolvimento da doença coronariana, em relação às doenças crônicas, a HDL-c vem sendo mais estudada devido a sua ação anti-inflamatória, antitrombótica, vasodilatadora e de proteção contra a oxidação da LDL-c (LEANÇA et al., 2010).

A apo A-I é a principal apolipoproteína responsável pelo transporte reverso do colesterol, porém, mecanismos oxidativos podem causar danos que reduzem sua funcionalidade, conseqüentemente, prejudicando o processo de condução do colesterol periférico para metabolização hepática. Em doenças crônicas, os danos à apo A-I podem induzir as formas disfuncionais da proteína, adquirindo ação pró-inflamatória (pró-HDL-c). Os autores sugerem avaliar não somente a quantidade, mas, principalmente, a qualidade e funcionalidade da HDL-c, procedimento ainda não acessível na prática clínica em virtude de estudos divergentes. Modelos pré-clínicos incluem peptídeos que mimetizam as propriedades da apo A-I sobre o processo aterogênico (LEANÇA et al., 2010; NAMIRI-KALANTARI et al., 2015).

Diversos marcadores laboratoriais – como hepáticos, hemolíticos, plaquetários e do metabolismo lipídico, entre outros – vêm sendo associados à evolução clínica do paciente com DF, podendo contribuir como preditor de eventos clínicos (CERQUEIRA et al., 2010).

Hipocolesterolemia já foi relatada em diversos tipos de anemias hereditárias, dentre elas, a anemia falciforme e as talassemias (HALIOTIS, 1996; HARTMAN et al., 2002; PAPANASTASIOU; SEIXAS et al., 2010; SHALEV et al., 2007; SIOROKOU; YOKOYAMA et al., 2000; VANDERJAGT et al., 2002; ZORCA et al., 2010; WESTERMAN, 1975). As principais hipóteses sugeridas são: a necessidade aumentada do colesterol plasmático determinada pela maior renovação de lipídios formadores da membrana eritrocitária, em razão da hemólise crônica e menor sobrevivência das hemácias, e maior diluição do colesterol sérico por causa do aumento do plasma sanguíneo secundário aos baixos níveis de hematócrito e hemoglobina (NAOUM, 2005).

Estudo encontrou menores índices de colesterol total e LDL-c em adultos com DF de ambos os sexos, com significância estatística em comparação ao grupo-controle sem a doença (SHORES et al., 2003).

Em concordância, estudo realizado com pacientes adultos com AF, estáveis e em crise vaso-oclusiva, e com um grupo de comparação sem a doença revelou que indivíduos com

a doença apresentaram menores concentrações de colesterol total, LDL-c e HDL-c, comparados com o grupo-controle, e triglicerídeos com discreta elevação. Além disso, a pesquisa encontrou colesterol total e LDL-c reduzidos em indivíduos com a doença e em crise vaso-oclusiva, em comparação aos indivíduos doentes estáveis (AKINLADE et al., 2014).

Outro estudo que avaliou níveis de HDL-c e índices hematimétricos em indivíduos com DF, média de idade de 21 anos, demonstrou que aqueles indivíduos com HDL-c baixo apresentaram níveis reduzidos de contagem de leucócitos e hemácias, hematócrito e hemoglobina. Ademais, os autores observaram que 82,9% dos indivíduos com HDL-c reduzido tiveram necessidade de hemotransfusão, contra 48,6% dos indivíduos com HDL-c normal (EMOKPAE; KULIYA-GWARZO, 2014). Concordante, estudo que avaliou história clínica e HDL-c de crianças com DF também relatou que o grupo com HDL-c baixa sofreu mais transfusões sanguíneas (SEIXAS et al., 2010).

Discordando destes achados, estudo mais recente encontrou fraca associação entre marcadores hemolíticos e lipídicos em adultos com DF, sugerindo haver mais mecanismos, além da hemólise crônica e da maior eritropoiese, envolvidos na hipocolesterolemia observada nesses indivíduos (ATAGA et al., 2015).

Pesquisadores analisaram o perfil lipídico de crianças com doenças hematológicas, com alta e baixa atividade eritropoiética, e controles. No estudo, todas as crianças com doença de alta atividade eritropoiética apresentaram hipocolesterolemia, enquanto que nenhuma criança com doença hematológica de baixa eritropoiese apresentou a deficiência (SHALEV et al., 2007).

REPERCUSSÕES DA DOENÇA FALCIFORME SOBRE O ESTADO NUTRICIONAL

Estado antropométrico

Considerando a maior prevalência da doença na população afrodescendente, em geral pertencente a estratos sociais menos favorecidos, os aspectos socioeconômicos constituem fortes determinantes de efeitos adversos no estado nutricional e níveis de hemoglobina dessas crianças (ANIMASAHUN et al., 2011).

Nesse contexto, a nutrição é discutida na literatura como um fator relevante no prognóstico da criança com DF. A elevada morbidade leva à maior frequência de internações, com conseqüente redução da ingestão energética e de micronutrientes, expondo a criança ao risco nutricional em idade precoce e seus efeitos deletérios na evolução clínica da doença (MATARATZIS; ACCIOLY; PADILHA, 2010).

Estudo revela que crianças com DF nascem com estatura normal, porém, apresentam queda significativa no padrão de crescimento, com baixa velocidade de ganho de peso e estatura, atraso na idade óssea, desnutrição e piores níveis séricos de zinco (ANTUNES; BRANDÃO NETO; SILVA, 2009).

Nos primeiros anos de vida, o aleitamento materno (AM) apresenta papel importante na proteção da criança com DF. Além dos seus aspectos nutricionais e psicológicos, destacam-se suas propriedades imunológicas, que conferem a defesa contra diarreias, otites, infecções respiratórias, atopias, sarampo, meningites por *H.influenzae*, sepse, enterocolite necrozante e outras doenças infecciosas (BRASIL, 2002).

Tais efeitos foram observados em trabalho que investigou a história de AM e o estado nutricional de crianças com hemoglobinopatia do tipo Hb SC e Hb SS, acompanhadas desde o diagnóstico neonatal. Os autores encontraram crianças eutróficas, em relação ao indicador P/A, com tempo de AM quase quatro vezes maior que as desnutridas (NOGUEIRA et al., 2015).

Em 2002, pesquisa realizada nos Estados da Bahia, Rio de Janeiro e São Paulo revelou que 44,7% das pessoas com DF internadas pelo SUS tinham até 10 anos de idade e tiveram entre 4 e 5 dias de internação hospitalar. O período de permanência hospitalar foi considerado curto, mas os autores atribuíram ao fato de vaso-oclusão ser o evento clínico mais frequente, tendo tempo médio de resolução de cinco dias (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005).

Entretanto, o período de readmissão encontrado em 17% dos pacientes com DF foi de 30 dias, sendo proporcionalmente relacionado ao aumento da idade e à crise algica como motivo da admissão anterior (SOBOTA et al., 2012).

Assim, principalmente em grupos de indivíduos com doenças crônicas que cursam com manifestações clínicas agudas, fatores como frequência de adoecimento, internações, tempo de internação, grau de gravidade, entre outros, podem interferir negativamente no estado nutricional, tendo em vista a redução no consumo alimentar (MALINAUSKAS et al., 2000).

Em população pediátrica saudável, análise da evolução ponderal de 52 crianças entre 0 e 10 anos de idade, 63,4% da amostra com até 4 anos, admitidas numa unidade de internação hospitalar por causas diversas, relatou que apenas 29 dessas crianças apresentaram evolução ponderal positiva e o tempo de permanência hospitalar foi maior entre as crianças com pior grau de desnutrição, sem que esse período tenha contribuído para melhorar sua condição nutricional inicial (FERREIRA; FRANÇA, 2002).

A desnutrição intra-hospitalar é uma preocupação constante e crescente, atinge cerca de 30 a 50% das pessoas hospitalizadas, em todas as faixas etárias, contribuindo para o aumento da morbimortalidade. As mudanças nas preparações, nos hábitos alimentares e nos horários das refeições contribuem substancialmente para aumentar o risco nutricional (GARCIA, 2006; PÉREZ et al., 2002).

O índice de resto-ingestão é utilizado para avaliar a adequação das refeições oferecidas em unidades de alimentação e nutrição a populações enfermas ou saudáveis. Sua análise aponta inadequações, desde aspectos relativos à palatabilidade até o porcionamento, sendo que quanto maior o índice resto-ingestão, menor a satisfação dos comensais. Com base neste índice, estudos realizados em populações enfermas, revelam valores acima de 30%, sugerindo possíveis inadequações no planejamento ou execução do cardápio (SOUSA;

GLORIA; CARDOSO, 2011). O valor máximo aceitável do índice de resto-ingestão nestas populações é de 20% (CASTRO; OLIVEIRA; SILVA, 2003).

Tendo em vista que a desnutrição intra-hospitalar é um evento frequente, sugere-se o quanto essa condição influencia o estado nutricional de indivíduos com DF. Porém, mesmo em períodos sem complicações clínicas, a criança com DF apresenta o metabolismo acelerado em função, principalmente, da intensa eritropoiese, com requerimentos de caloria, proteína e micronutrientes aumentados (SINGHAL et al., 2002).

Ademais, estudo que mediu a necessidade energética de adolescentes com DF e sem a doença, através do método de calorimetria indireta, revelou que as equações para cálculo das necessidades energéticas em repouso para essa faixa etária não podem ser aplicadas aos indivíduos com DF, pois subestimam em 10 a 15% a taxa de metabolismo basal dos adolescentes com DF. Os autores sugeriram que o maior *turnover* proteico, associado ao elevado débito cardíaco e à hemólise crônica são os principais fatores que contribuem para o acréscimo energético (BUCHOWSKI et al., 2002). Outro estudo revelou que o aumento da demanda metabólica é independente da ocorrência de crise, sendo a existência da doença suficiente para determinar a elevação em 10,5% das necessidades calóricas de jovens com DF (BARDEN et al., 2000).

Ratificando estes achados, diversos estudos confirmam o déficit de peso e altura (BARDEN et al., 2000; SILVA; VIANA, 2002; SOUZA et al., 2011) e anormalidades na composição corporal entre crianças e adolescentes com DF (BARDEN et al., 2002).

Por outro lado, a transição epidemiológica da população mundial, com aumento expressivo do excesso de peso e redução da desnutrição vem influenciando também o estado antropométrico desses crianças. Estudos realizados na década de 80 e 90 indicavam o déficit de peso e altura como um achado comum, enquanto o excesso de peso era pouco observado ou ausente (SILVA; VIANA, 2002; STEVENS et al., 1986). Pesquisas mais recentes indicam uma frequência de excesso de peso maior que desnutrição, principalmente em crianças entre 2 e 3 anos de idade e com hemoglobinopatia do tipo Hb SC (NOGUEIRA et al., 2015) e autores sinalizam a necessidade de iniciar um trabalho de educação nutricional com cuidadores e pacientes com DF, focando na prevenção da obesidade (EKE et al., 2015). Alterações do padrão de consumo alimentar, frutos de mudanças econômicas, sociais, demográficas e culturais (COUTINHO; GENTIL; TORAL, 2008), favorecem a ingestão de alimentos de baixa qualidade nutricional, fato também demonstrado em crianças com DF (MAGALHÃES, 2009).

MICRONUTRIENTES

Zinco

Retardo de crescimento e maturação sexual, imunodepressão e comprometimento cognitivo são algumas das manifestações clínicas resultantes da deficiência de zinco. Geralmente, é secundária às síndromes desabsortivas ou doenças crônicas, como a doença falciforme, hepatopatas e nefropatas, entre outras (PRASAD, 2013).

O primeiro relato de deficiência de zinco em adulto com AF foi feito em 1975, evidência bioquímica encontrada em concentrações no plasma, eritrócitos, cabelo, linfócitos e granulócitos, além da baixa atividade de enzimas zinco-dependentes (PRASAD et al., 1975). Embora com diversas limitações, estudos sugerem que a suplementação de zinco em indivíduos com DF pode melhorar o crescimento e a maturação sexual, bem como repercutir na redução da frequência de infecções, crises vaso-oclusivas e internações (PRASAD, et al., 1999; PRASAD, COSSACK, 1984; ZEMEL et al., 2002).

Magnésio

O magnésio é o segundo cátion intracelular mais abundante, sendo cofator da adenosina trifosfato (ATP), participando de cerca de trezentas reações enzimáticas (REIS; VELLOSO; REYES, 2002).

Autores sugerem que a redução do magnésio intracelular pode levar à desidratação eritrocitária, favorecendo a falcização e os eventos vaso-oclusivos (ALTURA et al., 2002). Com base nestas hipóteses, autores testaram a suplementação oral de magnésio por quatro semanas e acompanharam 17 pacientes com AF por seis meses, em um estudo aberto e não cego. Os autores encontraram efeitos positivos nos índices hematimétricos e no número de crises algicas, no período de estudo, mas a eficácia terapêutica do magnésio não deve ser empregada devido às limitações do estudo (DE FRANCESCHI et al., 2000).

Divergindo do estudo anterior, trabalho recente, randomizado, duplo cego e placebo controlado não encontrou efeito da administração de magnésio intravenoso em 204 indivíduos de 4 a 21 anos com DF em crise vaso-oclusiva. Apesar do seu efeito vasodilatador e anti-inflamatório, com possível ação sobre crises algicas, isso não foi observado sobre o tempo de internamento e uso de opiáceos, bem como não repercutiu melhoria na qualidade de vida desses indivíduos (BROUSSEAU et al., 2015).

Comparação entre densidade mineral óssea e níveis séricos dos marcadores de metabolismo ósseo, incluindo magnésio, em 60 adultos com DF estáveis e controles pareados por etnia, concluiu que o baixo magnésio sérico pode contribuir na redução da densidade mineral óssea nos indivíduos com DF, mas outros fatores, como diminuição na produção hormonal da paratireoide e aumento do metabolismo ósseo, têm influência. Ainda assim, os autores sugerem que a dosagem de magnésio sérico entre na rotina de acompanhamento de pessoas com DF (ELSHAL et al., 2012).

Estudos com dosagem de magnésio sérico em crianças são escassos. Em 2005, trabalho que avaliou níveis séricos de magnésio, fósforo e cálcio em crianças com AF e controles pareados encontrou normomagnesemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia no grupo com a doença. Os autores sugeriram que mais estudos sejam realizados, tendo em vista as hipóteses de déficit desses micronutrientes em crianças com AF (OLADIPO et al., 2005).

Cálcio

Todo o cálcio necessário para manter o organismo humano é proveniente de fontes dietéticas. Seu consumo adequado é fundamental para o completo crescimento e maturação dos ossos, principalmente até os vinte anos de idade, quando ocorre o pico de aquisição de massa óssea, com incorporação de 90% do total de cálcio orgânico. A deposição dos 10% restantes ocorrerá até trinta e cinco anos de idade (LERNER et al., 2000).

Por sua relevante importância no metabolismo ósseo, a ingestão deficiente pode reduzir a mineralização óssea e contribuir para retardo de crescimento de crianças com DF (MATARATZIS; ACCIOLY; PADILHA, 2010). Nos dois trabalhos encontrados, o consumo dietético de cálcio foi abaixo da ingestão adequada para a idade entre crianças e adolescentes (ROVNER et al., 2008).

Vitamina D

Os estudos que avaliam os efeitos da vitamina D sobre a DF são divergentes, mas a deficiência da vitamina é relatada na maioria dos estudos (GARRIDO et al., 2012; OSUNKWO et al., 2011; ROVNER et al., 2008).

Em adultos jovens com AF, média de idade de 29 anos, e em grupo-controle sem doença, pareado, encontrou-se densidade mineral óssea baixa em 58% dos indivíduos com AF, enquanto que o grupo-controle teve frequência de 3%. Os autores associaram os resultados, entre outros fatores, aos baixos níveis de vitamina D sérica e não verificaram aspectos relacionados à adequação no consumo de cálcio (GARADAH et al., 2015).

Trabalho avaliou o efeito da suplementação de vitamina D no pré-operatório de circuncisão de 58 meninos com DF. Os autores encontraram efeito positivo e significância estatística para o grupo composto por 29 crianças que receberam 400 U.I. por dia de vitamina D, durante os seis meses anteriores ao procedimento. A suplementação reduziu o intervalo entre a cirurgia e a solicitação de analgesia, bem como a quantidade de drogas utilizada por dia. O grupo suplementado também apresentou menor frequência de complicações pós-operatórias (SHAMS; HAMED; ZAKARIA, 2014).

Ensaio clínico randomizado foi realizado com 46 indivíduos com AF previamente diagnosticados com baixa vitamina D 25 hidróxi, idade entre 7 e 21 anos. Os participantes foram divididos em um grupo que recebeu suplementação de 200 U.I. de vitamina D e 500 mg de cálcio por seis meses e outro grupo-placebo. Apesar da amostra reduzida, os resultados indicaram relação inversa entre os níveis de vitamina D e frequência de crises dolorosas, além de melhorias da qualidade de vida dos pacientes com suficiência da vitamina, medido através do escore de domínio físico (OSUNKWO et al., 2012).

Os dois últimos estudos citados apresentam algumas limitações que enfraquecem seus resultados e não apoiam a suplementação em crianças com DF, mas indicam a necessidade de mais ensaios.

Vitamina B12

A B12, ou cianocobalamina, é cofator das enzimas que participam do metabolismo da homocisteína, sendo sua deficiência associada aos quadros de hiper-homocisteinemia, predispondo o indivíduo a danos cardíacos e neurológicos (PANIZ et al., 2005).

Estudo em crianças com AF e controles sem a doença avaliou os níveis de B6, B12 e Ácido fólico. Os autores encontraram níveis de B6 inferiores no grupo com AF, sendo que a ingestão alimentar dessas crianças foi similar ao consumo do grupo-controle. Já Ácido fólico e B12 não apresentaram diferenças entre os dois grupos. Este estudo teve a limitação de amostra bastante reduzida (17 crianças com AF e 11 controles) (SEGAL et al., 2004).

As 70 crianças e adolescentes com AF avaliados em estudo sobre Ácido fólico e B12 tiveram ingestão dietética satisfatória de B12, mas 57% apresentaram baixo consumo alimentar de folato. Os autores encontraram folato dietético reduzido e contagem de eritrócitos baixa em 15% dos indivíduos analisados e apenas 3% tinham níveis séricos reduzidos de vitamina B12 (KENNEDY et al., 2001).

Apesar de mais jovens, indivíduos com DF tiveram maior frequência de deficiência de B12 e nível sérico da vitamina menor que os controles. Além disso, entre os indivíduos com baixa concentração de B12, nenhum com DF apresentou manifestação neurológica, enquanto 9 dos 11 sujeitos sem a doença tinham sintoma neurológico associado à carência de B12 (KAMINENI et al., 2006).

Entretanto, estudo mais recente concluiu que a dosagem de vitamina B12 sérica não pode ser parâmetro único para diagnosticar deficiência da vitamina, tendo em vista que a suplementação com Ácido fólico e o uso de hidroxiureia podem mascarar a concentração da vitamina. Assim, o estudo também avaliou Ácido fólico, homocisteína, ácido metilmalônico (MMA), o anticorpo antifactor intrínseco, anticorpo *Helicobacter pylori* e gastrina. Foram encontrados 2/29 (6,9%) pacientes com DF e deficiência de B12 e 2/57 (3,5%) pacientes sem a doença e com critérios do déficit da vitamina (AJAYI et al., 2013).

Ácido fólico

Pessoas com DF têm aumento de três a quatorze vezes da eritropoiese devido à meia vida reduzida do eritrócito, repercutindo em maior demanda de nutrientes. Um dos mais importantes elementos na fisiopatologia da DF é o ácido fólico (B9), em virtude de seu envolvimento em diversas etapas do metabolismo proteico bem como na síntese do ácido ribonucleico e desoxirribonucleico. A deficiência subclínica de ácido fólico pode não causar alterações hematológicas, mas níveis reduzidos se relacionam ao aumento da homocisteína, um dos fatores que predis põem ao dano endotelial, podendo precipitar a cascata fisiopatológica da doença (VAN DER DIJS et al., 1998).

Autores encontraram consumo alimentar baixo de ácido fólico entre crianças e adolescentes com DF (KAWCHAK et al., 2007; KENNEDY et al., 2001). Estudo demonstrou

redução na incidência de dactilite entre crianças com AF que fizeram suplementação de ácido fólico (RABB et al., 1983).

No Brasil, a suplementação regular e contínua de ácido fólico é recomendada para todos os indivíduos com DF, em todas as faixas etárias, e deve ser iniciada mais precocemente possível (ANVISA, 2001).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A qualidade de vida de crianças com DF melhorou sobremaneira com o diagnóstico e tratamento precoce, a partir da implementação do programa nacional de triagem neonatal, possivelmente impactando na expectativa de vida dos indivíduos. Existem muitos avanços no conhecimento sobre o efeito da alimentação no prognóstico da doença, entretanto questões relativas aos subfenótipos da DF, às mudanças no padrão de alimentação e consumo e suas repercussões sobre o estado nutricional de crianças com DF ainda precisam ser elucidadas, principalmente aquelas envolvidas na elevada frequência de dislipidemia entre essas crianças em idade precoce.

REFERÊNCIAS

- ADEGOKE, S. A.; OKENIYI, J. A. O.; AKINTUNDE, A. A. Electrocardiographic abnormalities and dyslipidaemic syndrome in children with sickle cell anaemia. *Cardiovasc. J. Afr*, Durbanville, v. 26, p. 1-6, 2015.
- ADORNO, E. V. et al. Clinical and molecular characteristics of sickle cell anemia in the northeast of Brazil. *Genet. Mol. Biol.*, Ribeirão Preto, v. 31, p. 621-625, 2008.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. Brasília: ANVISA, 2001. 142p.
- AJAYI, O. I. et al. Cobalamin status in sickle cell disease. *Int. J. Lab. Hematol.*, Oxford, v. 35, n. 1, p. 31-37, Feb. 2013.
- AKINBAMI, A. O. et al. Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin Caused by Single Nucleotide Promoter Mutations in Sickle Cell Trait and Hb SC Disease. *Hemoglobin.*, New York, v. 15, p. 1-2, Sept. 2015.
- AKINLADE, K. S. et al. Defective lipid metabolism in sickle cell anaemia subjects in vaso-occlusive crisis. *Niger. Med. J.*, Lagos, v. 55, n. 5, p. 428-431, Sept./Oct. 2014.
- ALTURA, R. A. et al. Hydroxyurea therapy associated with declining serum levels of magnesium in children with sickle cell anemia. *J. Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 140, n. 5, p. 565-569, 2002.
- ALVES, A. L. Estudo de mortalidade de anemia falciforme. *Inf. Epidemiol. SUS*, Brasília, v. 5, n. 4, p. 45-53, 1996.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Section on Hematology/Oncology, Committee on Genetics. Health supervision for children with sickle cell disease. *Pediatrics*, Evanston, v. 109, n. 3, p. 526-535, 2002. Disponível em: <<http://www.pediatrics.org.htm>>. Acesso em: 15 set 2014.
- AMORIM, T. A. et al. Avaliação do programa de triagem neonatal da Bahia entre 2007 e 2009 – as lições da doença falciforme. *Gaz. Med. Bahia*, Salvador, v. 80, n. 3, p. 10-13, ago./out. 2010.
- ANIMASAHUN, B. A. et al. The influence socioeconomic status on the hemoglobin level and anthropometry of sickle cell anemia patients in steady state at the Lagos University Teaching Hospital. *Niger. J. Clin. Pract.*, v. 14, n. 4, p. 422-427, Oct./Dec. 2011.
- ANTUNES, M. F. R.; BRANDÃO NETO, J.; SILVA, C. A. B. Avaliação nutricional e desenvolvimento pondo estatural de crianças falcêmicas no Nordeste do Brasil. *Rev. Bras. Promoç. Saúde*, Fortaleza, v. 22, n. 3, p. 187-193, 2009.
- ANTWI-BOASIAKO, C. et al. Sickle Cell Disease: Reappraisal of the Role of Foetal Haemoglobin Levels in the Frequency of Vaso-Occlusive Crisis. *Ghana Med. J.*, Accra, v. 49, n. 2, p. 102-106, June 2015.

ARAÚJO, M. C. P. E. et al. Prevalência de hemoglobinas anormais em recém-nascidos da cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, p. 123-128, 2004.

ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS DE SALVADOR. **Manual de Práticas do Programa de Triagem Neonatal na Bahia**. 2. ed. Salvador: APAE, 2010.

ATAGA, K. I. et al. Association of pro-inflammatory high density lipoprotein cholesterol with clinical and laboratory variables in sickle cell disease. **Hematology**, Washington, v. 20, n. 5, p. 289-296, June 2015.

BANDEIRA, F. M. G. C. et al. Características de recém-nascidos portadores de hemoglobinas "S" detectados através de triagem em sangue de cordão umbilical. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 75, p. 167-171, 1999.

BARDEN, E. M. et al. Body composition in children with sickle cell disease. **Am. J. Nutr.**, n. 76, p. 218-25, 2002.

BARDEN, E. M. et al. Total and resting energy expenditure in children with sickle cell disease. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 136, p. 73-79, 2000.

BORSATO, M. L. et al. Crise aplástica da anemia falciforme condicionada pelo parvovírus B19. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 76, n. 6, p. 458-460, 2000.

BRAGA, J. A. P. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 233-238, jul./set. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=27777>. Acesso em: 11 dez. 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de Educação em Saúde. **Autocuidado na Doença Falciforme**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. v. 1. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <http://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_educacao_saude_volume1.pdf>. Acesso em: 2 maio 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. **Doença Falciforme: atenção e cuidado: a experiência brasileira: 2005-2010**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Triagem neonatal para doença falciforme em todo o país**. 1 de dezembro de 2012. Disponível em: <http://www.cehmob.org.br/wp-content/uploads/2014/08/seminario_Triagem_neonatal.pdf>. Acesso em: 10 maio 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS n.º 822/ GM, em 6 de junho de 2001. Instituição do Programa Nacional de Triagem Neonatal, no âmbito do Sistema Único de Saúde, para fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, fibrose cística e hemoglobinopatias. Brasília (DF), 2001.

BRICKS, L. F. Vacina anti-pneumocócica: eficácia em diferentes grupos de risco e recentes avanços no desenvolvimento de uma vacina mais imunogênica atualização. **J. Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 70, p. 75-81, 1994.

BROUSSEAU, D. C et al. A multicenter randomized controlled trial of intravenous magnesium for sickle cell pain crisis in children. **Blood**, Washington, v. 126, n. 14, p. 1651-1657, Oct. 2015.

BRUNIERA, P. Crise de sequestro esplênico na doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 259-261, 2007.

BUCHOWSKI, M. S. et al. Equation to estimate resting energy expenditure in adolescents with sickle cell anemia. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 76, n. 6, p. 1335-1344, 2002.

CALDAS, P. et al. Eventos clínicos e fatores associados em uma *coorte* de crianças com Doença Falciforme. **Gaz. Méd. Bahia**, Salvador, v. 80, n. 3, p. 14-19, ago./out. 2010.

CASTRO, M. D. A. S.; OLIVEIRA, L. F.; SILVA, L. P. R. B. Resto-Íngesta e aceitação de refeições em uma Unidade de Alimentação e Nutrição. **Hig. Aliment.**, São Paulo, v. 17, n. 114/115, p. 24-28, 2003.

CERQUEIRA, B. A. V. et al. Associação de marcadores laboratoriais ao perfil clínico em pacientes com anemia falciforme de Salvador, Bahia. **Gaz. Méd. Bahia**, Salvador, v. 80, n. 3, p. 24-28, 2010.

CLASTER, S.; VICHINSKY, E.P. Managing sickle cell disease. **BMJ**, London, v. 327, p. 1151-1155, 2003.

COUTINHO, J. G.; GENTIL, P. C.; TORAL, N. A. desnutrição e obesidade no Brasil: o enfrentamento com base na agenda única da nutrição. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, supl. 2, p. S332-S340, 2008.

DE FRANCESCHI, L. et al. Oral magnesium pidolate: effects of long-term administration in patients with sickle cell disease. **Br. J. Haematol.**, Oxford, v. 108, n. 2, p. 284-289, Feb. 2000.

- DI NUZZO, D. V. P.; FONSECA, S.F. Anemia falciforme e infecções. *J. Pediatr*, Rio de Janeiro, v. 80, n. 5, p. 347-354, 2004.
- DUCATTI, R. P. et al. Investigação de hemoglobinopatias em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos do Hospital de Base de São José do Rio Preto. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São Paulo, v. 23, p. 23-29, 2001.
- EKE, B.O.E. et al. Obesity in preschool-aged children with sickle cell anemia: emerging nutritional challenge in a resource limited setting. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, London, v. 32, n. 6, p. 390-398, 2015.
- ELSHAL, M. F. et al. The association of bone mineral density and parathyroid hormone with serum magnesium in adult patients with sickle-cell anaemia. *Arch. Med. Sci.*, London, v. 8, n. 2, p. 270-276, 2012.
- EMOKPAE, A. M.; KULIYA-GWARZO, A. The Influence of Decreased Levels of High Density Lipoprotein Cholesterol on Hematological Indices in Sickle Cell Disease Patients. *Ann.Med. Health Sci. Res.*, v. 4, n. 2, p. 157-161, Mar./Apr. 2014.
- EMOKPAE, M. A.; UADIA, P. O. Association of oxidative stress markers with atherogenic index of plasma in adult sickle cell nephropathy. *Anemia*, [s. l], v. 2012, p. 5, 2012.
- FABRY, M. E.; KAUL, D. K. Sickle cell vaso-occlusion. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 5, p. 375-398, 1991.
- FERREIRA, H.S.; FRANÇA, A.O.S. Evolução do estado nutricional de crianças submetidas à internação hospitalar. *J. Pediatr*, Rio de Janeiro, v. 78, n. 6, p. 491-496, 2008.
- FIGUEIREDO, M. S. Fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da anemia falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 215-257, 2007.
- GARADAH, T. S. et al. Predictors of Abnormal Bone Mass Density in Adult Patients with Homozygous Sickle-Cell Disease. *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes*, Nova Zelândia, v. 8, p. 35-40, 2015.
- GARCIA, R. W. D. A dieta hospitalar na perspectiva dos sujeitos envolvidos em sua produção e em seu planejamento. *Rev. Nutr.*, Campinas, v. 19, n. 2, p. 129-144, 2006.
- GARRIDO, C. et al. J. Status of vitamin D in children with sickle cell disease living in Madrid, Spain. *Eur. J. Pediatr.*, Heidelberg, v. 171, p. 1793-1798, 2012.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Tratado de fisiologia médica. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- HARTMAN, C. et al. Hypocholesterolemia in children and adolescents with β -thalassemia intermedia. *J. Pediatr*, Rio de Janeiro, n. 141, p. 543-547, 2002.
- HEBBEL, R. P.; OSAROGIAGBON, R.; KAUL, D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. *Microcirculation*, New York, v. 11, p. 129-151, 2004.
- HERRICK, J. B. Peculiar, elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch. Intern. Med.*, Chicago, v. 5, p. 517-521, 1910.
- HYACINTH, H. I.; ADEKEYE, O. A.; YILGWAN, C.S. Malnutrition in sickle cell anemia: implications for infection, growth, and maturation. *J. Soc. Behav. Health Sci.*, Estados Unidos, v. 7, n. 1, Jan. 2013.
- INÍGUEZ, E.D. et al. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto. *An. Pediatr.*, Barcelona, v. 58, p. 146-155, 2003.
- KAMINENI, P. et al. Low cobalamin levels in African Americans with and without sickle cell disease. *J. Natl. Med. Assoc.*, New York, v. 98, n. 3, p. 352-356, Mar. 2006.
- KAWCHAK, D.A. et al. Adequacy of dietary intake declines with age in children with sickle cell disease. *J. Am. Diet. Assoc.*, v. 107, n. 5, p. 843-848, 2007.
- KENNEDY, T. S. et al. Red blood cell folate and serum vitamin B12 status in children with sickle cell disease. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, New York, v. 23, n. 3, p. 165-169, 2001.
- KNIGHT-MADDEN, J.; SERJEANT, G. R. Invasive pneumococcal disease in homozygous sickle cell disease: Jamaican experience 1973-1997. *J. Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 138, p. 65-70, 2001.
- LEANÇA, C. C. et al. HDL: the yin-yang of cardiovascular disease. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 54, n. 9, p. 777-784, 2010.
- LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. Princípios de Bioquímica. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2000. 839 p.
- LERNER, B. R. et al. consumption of calcium by adolescents from public schools em Osasco, São Paulo, Brazil. *Rev. Nutr.*, Campinas, v. 13. n. 1, p. 57-63, Jan./Apr. 2000.

- LERVOLINO, L.G. et al. Prevalence of sickle cell disease and sickle cell trait in national neonatal screening studies. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São Paulo, v. 33, p. 49-54, 2011.
- LOBO, C. L. et al. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. *Pan Am. J. Public. Health.*, Washington, v. 13, n. 2/3, p. 154-159, 2003.
- LOBO, C.; MARRA, V. N.; SILVA, R. M. G. Crises dolorosas na doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 247-258, 2007.
- LOGGETTO, S. E. et al. Alterações imunológicas em pacientes com anemia falciforme. *Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.*, Fortaleza, v. 22, p. 77-82, 1999.
- LOUREIRO, M. M.; ROZENFELD, S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. *Rev. Saúde Pública.*, São Paulo, v. 39, n. 6, p. 943-949, 2005.
- MAGALHÃES, M. M. G. S. Estado nutricional de pacientes com Anemia Falciforme. 2009. 104 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Sergipe, Aracajú, 2009. Disponível em: <http://btdt.ufs.br/tde_arquivos/15/TDE-2010-07-13T164422Z-291/Publico/MARTA_MARIA_GALVAO_SOUSA_MAGALHAES.pdf>. Acesso em: 22 mar. 2014.
- MAGNUS, S. A. et al. Recurrent infections in homozygous sickle cell disease. *Arch. Dis. Child.*, London, v. 80, n. 6, p.537-541, 1999.
- MALINAUSKAS, B. M. et al. Impacto f acute illness on nutritional status of infants young children with sickle cell disease. *J. Am. Diet. Assoc.*, Chicago, v. 100, p. 330-334, 2000.
- MARTINS, W. A. et al. Alterações cardiovasculares na anemia falciforme. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 70, n. 5, p. 365-370, 1998.
- MATARATZIS, P. S. R.; ACCIOLY, E.; PADILHA, P. C. Deficiências de micronutrientes em crianças e adolescentes com anemia falciforme: uma revisão sistemática. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 247-256, 2010.
- MONACO JÚNIOR, C. P.; FONSECA, P. B. B; BRAGA, J. A. P. Infectious complications after surgical splenectomy in children with sickle cell disease. *Rev. Paul. Pediatr.*, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 150-153, 2015.
- NAMASOPO, S. O. M.; NDUGWA, C.; TUMWINE, J. K. Hepatitis C and blood transfusion among children attending the Sickle Cell Clinic at Mulago Hospital, Uganda. *Afr. Health Sci.*, Kampala, v. 13, n. 2, p. 255-260, 2013.
- NAMIRI-KALANTARI, R. et al. The dual nature of HDL: Anti-Inflammatory and pro-Inflammatory. *Biofactors.*, Oxford, v. 6, n. 3, p. 153-159. May 2015. DOI: 10.1002/biof.1205.
- NAOUM, F. A. Alterações do perfil lipídico nas anemias. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São Paulo, v. 27, n. 3, p. 223-226, 2005.
- NARCHI, H. F. R. C.P. Primary sternal osteomyelitis in children with sickle cell disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, v. 18, p. 940-942, 1999.
- NAUOM, P. C. Hemoglobinopatias e Talassemias. São Paulo: Sarvier, 1997. 171 p.
- NAUOM, P. C. Distribuição geográfica das hemoglobinopatias. In: NAOUM, P. C (Ed.). *Hemoglobinopatias e talassemias*. São Paulo: Sarvier, 2001. p. 137-143.
- NEEL, J. V. The inheritance of sickle cell anemia. *Science*, [s. l], v. 110, p. 64-66, 1949.
- NOGUEIRA, Z. D. et al. Aleitamento materno e perfil antropométrico de crianças com doença falciforme acompanhadas em serviço de referência em triagem neonatal. *Rev. Paul. Pediatr.*, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 154-159, 2015.
- NOGUEIRA, Z. D.; MENDES, C. M. C. Perfil lipídico de crianças com doença falciforme. 2015. 80f. Dissertação (Mestrado)- Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2015.
- NOURAIE, M.; GORDEUK, V. R. Blood transfusion and 30-day readmission rate in adult patients hospitalized with sickle cell disease crisis. *Transfusion.*, Philadelphia, v. 55, n. 5, p. 2331-2338, Oct. 2015.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Drepanocitosis y outras hemoglobinopatias.2011. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs308/es/>>. Acesso em: 20 nov. 2014.
- OLADIPO, O. O. et al. Serum magnesium, phosphate and calcium in Nigerian children with sickle cell disease. *West Afr. J. Med.*, Lagos, v. 24, n. 2, p. 120-123, Apr./June 2005.
- ORLANDO, G. M. et al. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciada. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São Paulo, v. 22, n. 2, p. 111-121, 2000.

- OSUNKWO, I. et al. Vitamin D deficiency and chronic pain in sickle cell disease. *Br. J. Haematol.*, Oxford, v. 153, p. 529-540, 2011.
- OWUSU-OFORI, S.; REMMINGTON, T. Splenectomy versus conservative management for acute sequestration crises in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, [s. l.], v. 9, 2015.
- PANIZ, C. et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Rio de Janeiro, v. 41, n. 5, p. 323-334, out. 2005.
- PAPANASTASIOU, D. A.; SIOROKOU, T.; HALIOTIS, F. A. β -thalassaemia and factors affecting the metabolism of lipids of lipids and lipoproteins. *Haematologia*, Budapest, v. 27, p. 143-153, 1996.
- PÉREZ, J. I. U. et al. Detección precoz y control de la desnutrición hospitalaria. *Nutr. Hosp.*, Madrid, v. 17, n. 3, p. 139-146, 2002.
- PINHEIRO, L. S. et al. Prevalência de hemoglobina S em recém-nascidos de Fortaleza: importância da investigação neonatal. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro, v. 28, n. 2, p. 122-125, 2006.
- PLATT, O. S. et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 325, n. 1, p. 11-16, 1991.
- PORTAL SLIDE SHARE. *Aula Lipoproteínas*. Disponível em: <<http://pt.slideshare.net/MirleyMoreira/aula-dislipidemias-profa-mirian-24302665>>. Acesso: 11 nov. 2014.
- PRASAD, A. S. Discovery of Human Zinc Deficiency: Its Impact on Human Health and Disease. American Society for Nutrition. *Adv. Nutr.*, New York, v. 4, p. 176-190, 2013.
- PRASAD, A. S.; COSSACK, Z. T. Zinc supplementation and growth in sickle cell disease. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v. 100, p. 367-371, 1984.
- PRASAD, A. S. et al. Effect of zinc supplementation on incidence of infections and hospital admissions in sickle cell disease (SCD). *Am. J. Hematol.*, New York, v. 61, p. 194-202, 1999.
- PRASAD, A. S. et al. Zinc deficiency in sickle cell disease. *Clin. Chem.*, New York, v. 21, p. 582-587, 1975.
- RABB, L. M. et al. A trial of folate supplementation in children with homozygous sickle cell disease. *Br. J. Haematol.*, Oxford, v. 54, n. 4, p. 589-594, 1983.
- RAMALHO, A. S.; MAGNA, L. A.; PAIVA-E-SILVA, R. B. A Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 19, p. 1195-199, 2003.
- REIS, M.A.B.; VELLOSO, L. A.; REYES, F. G. R. Alterações do metabolismo da glicose na deficiência de magnésio. *Rev. Nutr.*, Campinas, v. 15, n. 3, p. 333-340, set./dez. 2002.
- REZENDE, P. V. et al. Acute splenic sequestration in a cohort of children with sickle cell anemia. *J. Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 85, n. 2, p. 163-169, 2009.
- ROUHANI, N. et al. HDL composition regulates displacement of cell surface-bound hepatic lipase. *Lipids*, Champaign, v. 43, p. 793-804, 2008.
- ROVNER, A. J. et al. High risk of vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. *J. Am. Diet. Assoc.*, Chicago, v. 108, n. 9, p. 1512-1516, 2008.
- SABARENSE, A. P. et al. Characterization of mortality in children with sickle cell disease diagnosed through the Newborn Screening Program. *J. Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 91, n. 3, p. 242-247, 2015.
- SALVADOR. Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Atenção e Promoção da Saúde. Programa de Atenção às Pessoas com Doença Falciforme. *Manual de Nutrição na Doença Falciforme*. Salvador/Ba, 2009.
- SALZANO, F. M. Incidence, effects, and management of sickle cell disease in Brazil. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, New York, v. 7, p. 240-424, 1985.
- SALZANO, F. M.; NEEL, James V. and Latin America - or how scientific collaboration should be conducted. *Genet. Mol. Biol.*, Ribeirão Preto, v. 23, n. 3, p. 557-561, 2000.
- SCHUTZE, G. E. et al. Invasive pneumococcal infections in children with asplenia. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, Baltimore, v. 21, n. 4, p. 278-282, Apr. 2002.
- SEGAL, J. B. et al. Concentrations of B vitamins and homocysteine in children with sickle cell anemia. *South Med. J.*, Birmingham, v. 97, n. 2, p. 149-155, 2004.
- SEIXAS, O. M. et al. Levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) among children with steady-state sickle cell disease. *Lipids Health Dis.*, London, n. 9, p. 91, 2010.

- SHALEV, H. et al. Hypocholesterolemia in chronic anemias with increased erythropoietic activity. *Am. J. Hematol.*, New York, v. 82, n. 3, p. 199-202, 2007.
- SHAMS, T.; HAMED, A. W.; ZAKARIA, O. Effect of prophylactic vitamin D on anesthetic outcome in children with sickle cell disease. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.*, New Delhi, v. 30, n. 1, p. 20-24, Jan./Mar. 2014.
- SHORES, J. et al. Reduced cholesterol levels in african-american adults with sickle cell disease. *J. Nat. Med. Assoc.*, New York, v. 95, n. 9, Sept. 2003.
- SILVA, C. M.; VIANA, M. B. Growth deficits in children with sickle cell disease. *Arch. Med. Res.*, México, v. 33, n. 3, p. 308-312, 2002.
- SINGHAL, A. et al. Energy intake and resting metabolic rate in preschool Jamaican children with homozygous sickle cell disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 75, n. 6, p. 1093-1097, June 2002.
- SOMMER, C. K. et al. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: experiência de um ano na rede de saúde pública do Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 22, n. 8, p. 1709-1714, 2006.
- SOBOTA, A. et al. Thirty-day readmission rates following hospitalization for pediatric sickle cell crisis at freestanding children's hospitals: risk factors and hospital variation. *Pediatr. Blood Cancer*, Hoboken, v. 58, n. 1, p. 61-65, 2012.
- SOUSA, A. A de.; GLORIA, M. de S.; CARDOSO, T. S. Aceitação de dietas em ambiente hospitalar. *Rev. Nutr.*, Campinas, v. 24, n. 2, p. 287-294, mar./abr. 2011.
- SOUZA, K. C. M. et al. Baixa estatura e magreza em crianças e adolescentes com doença falciforme. *Rev. Nutr.*, Campinas, v. 24, n. 6, p. 853-862, nov./dez. 2011.
- STEINBERG, M. H. Modulation of fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Hemoglobin.*, New York, v. 25, n. 2, p. 195-211, 2001.
- STETTLER, N. et al. Iron status of children with sickle cell disease. *JPEN J. Parenter Enteral Nutr.*, Baltimore, v. 25, n. 1, p. 36-38, 2001.
- STEVENS, M. C. et al. Prepubertal growth and skeletal maturation in children with sickle cell disease. *Pediatrics.*, Evanston, v. 78, n. 1, p. 124-132, 1986.
- TORRES, F. R.; BONINI-DOMINGOS, C. R. Hemoglobinas humanas – hipótese malária ou efeito materno. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São Paulo, v. 27, n.1, p.53-60, 2005.
- TORRES, M. C. M. R. et al. Hepatitis C virus infection in a Brazilian population with sickle-cell anemia. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, Ribeirão Preto, v. 36, n. 3, p. 323-329, 2003.
- US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. **Que es la enfermedad de células falciformes?** Disponível em: <<http://www.nhlbi.nih.gov/health-spanish/health-topics/temas/sca>>. Acesso em: 11 nov. 14.
- VAN DER DIJS, F. P. et al. Elevated homocysteine levels indicate suboptimal folate status in pediatric sickle cell patients. *Am. J. Hematol.*, New York, v. 59, n. 3, p. 192-198, 1998.
- VANDERJAGT, D. J. et al. Hypocholesterolemia in Nigerian children with sickle cell disease. *J. Trop. Pediatr.*, v. 48, n. 3, p. 156-161, June 2002.
- VAN-DÚNEM, J. C. V. D. **Anemia falciforme em crianças internadas no Hospital Pediátrico de Luanda – Angola (1997-2002): um estudo de coorte.** 2004. 102 f. Dissertação (Mestrado) - Colegiado do Curso de Mestrado em Saúde Materno Infantil do Instituto Materno Infantil de Pernambuco, IMIP. Recife, 2004. Disponível em: <http://www.imip.org.br/site/ARQUIVOS_ANEXO/Joaquim_Carlos_Vicente_Dias_Van-Dunem;05101020;20061206.pdf>. Acesso em: 19 ago. 2015.
- WAITZBERG, D. L. **Nutrição enteral e parenteral na prática clínica.** 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1995. 115 p.
- WANG, W. C. et al. Effect of long-term transfusion on growth in children with sickle cell anemia: results of the STOP trial. *J. Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 147, n. 2, p. 244-247, Aug. 2005.
- WARE, R. E. Salmonella infection in sickle cell disease: a clear and present danger. *J. Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 130, n. 3, p. 350-351, Mar. 1997.
- WESTERMAN, M. P. Hypocholesterolemia and anemia. *Br. J. Haematol.*, Oxford, v. 31, p. 87-94, 1975.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Update on the progress of haemoglobinopathies control. Report of the 3rd and 4th Annual Meetings of the WHO Working Group for the Community Control of Hereditary Anemias. Bangkok: WHO; 1985. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/handle/10665/59294>>. Acesso em: 15 abr. 2014.

WYNGAARDEN, J. B.; SMITH JUNIOR., L. H.; BENNETT, J. C. **Tratado de Medicina Interna**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p. 1102-1109. v. 1, parte 14, cap. 172.

XAVIER, H. T. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 101, n. 4, supl. 1, p. 1-22, 2013.

YOKOYAMA, M. et al. Low serum lipids suggest severe bone marrow failure in children with aplastic anemia. **Pediatr. Int.**, Carlton, v. 42, n. 6, p. 613-619, Dec. 2000.

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 207-214, 2007.

ZEMEL, B. S. et al. Effects of delayed pubertal development, nutritional status, and disease severity on longitudinal patterns of growth failure in children with sickle cell disease. **Pediatr. Res.**, Baltimore, v. 61, n. 5, p. 607-613, 2007.

ZEMEL, B. S. et al. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 75, n. 2, p. 300-307, 2002.

ZORCA, S. et al. Lipid levels in sickle-cell disease associated with haemolytic severity, vascular dysfunction and pulmonary hypertension. **Br. J. Haematol.**, Oxford, v. 149, n. 3, p. 436-445, May 2010.

SOBRE OS AUTORES

PÓS-GRADUADOS E PÓS-GRADUANDOS

Ângela Rodrigues Gifoni

Graduada em Medicina – UFC

Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Camila Souza Alves Cosmo

Graduada em Medicina – UFBA

Mestre em Medicina e Saúde – UFBA

Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Christianne Sheilla Leal Almeida Barreto

Graduada em Odontologia – UFBA

Mestre em Odontologia Legal e Deontologia – UNICAMP

Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Professora Assistente do Departamento de Saúde – Universidade Estadual de Feira de Santana – UEFS

Conceição Silva Oliveira

Graduada em Fonoaudiologia – UFBA

Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Eduardo Gomes Ferraz

Graduado em Odontologia – UFBA

Mestre em Odontologia – UFBA

Doutor em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Joaquim Custódio da Silva Junior

Graduado em Medicina – UFBA

Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Doutorando em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Kaliane Rocha Soledade Marques

Graduada em Odontologia – UEFS

Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Laise Cedraz Pinto

Graduação em Nutrição – UNIME

Mestre em Ciência de Alimentos – UFBA

Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Leila Brito de Queiroz Ribeiro

Graduada em Odontologia – UFBA

Mestre em Imunologia – UFBA

Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Lorena Marcelino Cardoso

Graduada em Odontologia – UFBA

Mestrado em Mestrado Profissionalizante Lasers em Odontologia – USP

Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Luciana Soares de Andrade Freitas Oliveira

Graduada em Odontologia – UFBA

Mestre em Odontologia – UFBA

Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Mauricio de Souza Campos

Graduado em Bacharelado Interdisciplinar em Saúde – UFBA

Graduado em Direito – UCSal

Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Doutorando em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Milena Barreto de Arruda Cabral

Graduada em Odontologia – UFBA

Mestre em Odontologia – UFBA

Doutoranda em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Renata de Assis Fonseca Santos Brandão

Graduada em Fonoaudiologia – Faculdades Metodistas Integradas Izabela Hendrix

Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Doutoranda em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Ricardo Henrique de Sousa Araújo

Graduado em Medicina – UFPB

Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Doutor em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Rivail Almeida Brandão Filho

Graduado em Odontologia – UFBA

Mestre em Odontologia – UFBA

Doutor em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Tatiane de Oliveira Teixeira

Graduada em Odontologia – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMS

Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Zeni Drubi Nogueira

Graduada em Nutrição – UFBA

Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

Doutoranda em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA

PROFESSORES PARTICIPANTES

Adelmir Souza-Machado

Graduado em Medicina – UFBA
Mestre em Medicina e Saúde – UFBA
Doutor em Medicina e Saúde – UFBA
Professor Adjunto de Anatomia. Instituto de Ciências da Saúde – UFBA
Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos – UFBA

Camila Alexandrina Viana de Figueiredo

Graduada em Farmácia – UFPB
Doutora em Farmacologia – UNICAMP
Professora Adjunta de Farmacologia. Instituto de Ciências da Saúde – UFBA
Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos – UFBA

Carlos Maurício Cardeal Mendes

Graduado em Medicina – UFBA
Doutorado em Saúde Coletiva – UFBA
Professor Pesquisador. Instituto de Ciências da Saúde – UFBA
Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos – UFBA

Crésio de Aragão Dantas Alves

Graduado em Medicina – UFBA
Doutor em Medicina e Saúde – UFBA
Professor Associado de Pediatria. Faculdade de Medicina – UFBA
Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos – UFBA

Eduardo Pondé de Sena

Graduado em Medicina – UFBA
Mestre em Medicina e Saúde – UFBA
Doutor em Medicina e Saúde – UFBA
Professor Associado de Farmacologia. Instituto de Ciências da Saúde – UFBA
Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos – UFBA

Helton Estrela Ramos

Graduado em Medicina – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP
Doutor em Medicina (Endocrinologia Clínica) – UNIFESP
Professor Adjunto de Fisiologia. Instituto de Ciências da Saúde – UFBA
Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos – UFBA

Irismar Reis de Oliveira

Graduado em Medicina – UFBA
Livre Docente – UFBA
Professor Titular de Psiquiatria. Faculdade de Medicina – UFBA.
Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos – UFBA

Isaac Suzart Gomes Filho

Graduado em Odontologia – UFBA
Mestre em Odontologia (Periodontia) – USP
Doutor em Odontologia (Periodontia) – USP
Professor Titular de Odontologia – UEFS
Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos – UFBA

Luciana Rodrigues Silva

Graduada em Medicina – UFBA

Mestre em Medicina e Saúde – UFBA

Doutora em Medicina e Saúde – UFBA

Professora Titular de Pediatria. Faculdade de Medicina – UFBA

Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos – UFBA

Maria Betânia Pereira Toralles

Graduada em Medicina – UFBA

Mestre em Medicina e Saúde – UFBA

Doutora em Medicina e Saúde – UFBA

Professora Titular de Endocrinologia. Faculdade de Medicina – UFBA

Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos – UFBA

Maria Isabel Schinoni

Graduado em Medicina. Universidad de Buenos Aires – UBA

Mestre em Medicina e Saúde – UFBA

Doutora em Medicina e Saúde – UFBA

Professora Adjunta de Bioquímica. Instituto de Ciências da Saúde – UFBA

Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos – UFBA

Paulo Sérgio Flores Campos

Graduado em Odontologia – UFBA

Mestre em Odontologia – UFBA

Doutor em Odontologia – USP

Professor Titular de Radiologia. Faculdade de Odontologia – UFBA

Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos – UFBA

Roberto Paulo Correia de Araújo – Organização

Graduado em Odontologia – UFBA

Livre Doutor em Odontologia – UGF

Professor Titular de Bioquímica Oral. Instituto de Ciências da Saúde – UFBA

Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos – UFBA

Songeli Menezes Freire

Graduada em Farmácia Doutora em Imunologia

Doutorado em Imunologia. Universidad de Buenos Aires – UBA

Professora Adjunta de Biossegurança e de Bioética – UFBA

Docente Colaborador do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos – UFBA

COLABORADORES

Abraão Fontes Baptista

Graduado em Fisioterapia – Instituto Brasileiro de Medicina de Reabilitação, IBMR
Mestrado em Ciências Morfológicas – UFRJ
Doutorado em Ciências Morfológicas – UFRJ
Professor Adjunto da Anatomia. Instituto de Ciências da Saúde – UFBA

André Carvalho Caribé de Araújo Pinho

Graduado em Medicina – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP
Mestre em Medicina e Saúde – UFBA
Doutora em Medicina e Saúde – UFBA
Professor de Psiquiatria. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

Daysi Maria de Alcântara Jones

Graduada em Medicina – UFBA
Mestre em Medicina e Saúde – UFBA
Doutora em Medicina e Saúde – UFBA
Professora Adjunta de Endocrinologia. Faculdade de Medicina – UFBA

Iêda Margarida Crusoé Rebello

Mestre em Odontologia – UFBA
Doutora em Odontologia – UFPB/UFBA
Professora Associada de Radiologia. Faculdade de Medicina – UFBA

Lucas de Castro Quarantini

Graduado em Medicina – UFBA
Mestre em Medicina e Saúde – UFBA
Doutor em Psiquiatria e Psicologia Médica – UNIFESP
Professor Adjunto de Psiquiatria. Faculdade de Medicina – UFBA

Marielza Fernández Veiga

Graduada em Medicina
Doutora em Ciências Biológicas (Biologia Molecular) – UNIFESP
Médica do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos – UFBA

Simone Seixas da Cruz

Graduada em Odontologia – UEFS
Mestre em Saúde Coletiva – UFBA
Doutora em Saúde Coletiva – UFBA
Professora Adjunta de Epidemiologia – UFRB

Tarciana Vieira da Costa

Graduada em Medicina – UFPB
Doutora em Gastroenterologia Clínica – USP
Professora de Clínica Médica do Internato da Faculdade de Medicina Nova Esperança

Viviane Almeida Sarmento

Graduada em Odontologia – UFBA
Mestre em Odontologia – UFBA
Doutora em Odontologia (Estomatologia Clínica) – PUCRS
Professora Associada de Radiologia e Estomatologia. Faculdade de Odontologia – UFBA

COLOFÃO

Formato	<i>20 x 27 cm</i>
Tipologia	<i>Minion Pro / Life BT</i>
Papel	<i>Fosco Imune 90 g/m² (miolo) Triplex Imune 350 g/m² (capa)</i>
Impressão e Acabamento	<i>Egba</i>
Tiragem	<i>300 exemplares</i>

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

O Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas tem como objetivo permanente formar docentes, através do seu Curso de Mestrado, e pesquisadores, através do seu Doutorado, assegurando-lhes as condições essenciais à construção e reconstrução do conhecimento científico e tecnológico inovador em ambientações e espaços acadêmicos propícios ao estudo dos processos biológicos e moleculares que envolvem os órgãos e sistemas, numa perspectiva inter e multidisciplinar.

Tem como foco o desenvolvimento de recursos humanos especializados voltados ao entendimento contemporâneo do estado de saúde em seus múltiplos aspectos, e ao encaminhamento de possíveis soluções para os distúrbios que comprometem a homeostasia. Constitui este Programa a área de concentração denominada Estudo Integrado dos Órgãos e Sistemas e as seguintes linhas de pesquisa: Processos Biológicos dos Órgãos e Sistemas, Processos Metabólicos e de Defesa dos Órgãos e Sistemas, Biointervenção para Promoção da Saúde, Modulação dos Órgãos e Sistemas por Agentes Físicos, Químicos e Biológicos e Educação para Promoção da Saúde.



fapesb



Fundação de Amparo
à Pesquisa do Estado da Bahia

