

ODONTOTOLOGIA

Elisângela de Jesus Campos

Roberto Paulo Correia de Araújo

(Org.)

Temas relevantes v.2

**ODONTOLOGIA:
TEMAS RELEVANTES
v.2**



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Reitor

Naomar Monteiro de Almeida Filho

Vice-Reitor

Francisco José Gomes Mesquita

EDITORA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Diretora

Flávia Goullart Mota Garcia Rosa

Conselho Editorial

Titulares

Ângelo Szaniecki Perret Serpa

Caiuby Alves da Costa

Charbel Ninõ El-Hani

Dante Eustachio Lucchesi Ramacciotti

José Teixeira Cavalcante Filho

Maria do Carmo Soares Freitas

Suplentes

Alberto Brum Novaes

Antônio Fernando Guerreiro de Freitas

Armando Jorge de Carvalho Bião

Evelina de Carvalho Sá Hoisel

Cleise Furtado Mendes

Maria Vidal de Negreiros Camargo

ELISÂNGELA DE JESUS CAMPOS
ROBERTO PAULO CORREIA DE ARAÚJO
(Org.)

**ODONTOLOGIA:
TEMAS RELEVANTES
v.2**

Salvador
EDUFBA
2009

Copyright © 2009 Editora da Universidade Federal da Bahia

É permitida a reprodução de partes desta publicação, desde que citada a fonte.

Capa e Arte-final: Rodrigo Oyarzábal Schlabitz
Projeto gráfico e Editoração eletrônica: Max José Pimenta Lima
Revisão de texto: Vera Rollemberg
Normalização bibliográfica: Isnaia Veiga Santana

Sistema de Bibliotecas - UFBA

Campos, Elisângela de Jesus.

Odontologia : temas relevantes / Elisângela de Jesus Campos, Roberto Paulo
Correia de Araújo. - Salvador : EDUFBA, 2009.

v. 2

ISBN 978-85-232-0599-7

1. Odontologia. 2. Odontologia - Pesquisa. I. Araújo, Roberto Paulo Correia de.
II. Título.

CDD - 617.6

EDUFBA
Rua Barão de Jeremoabo, s/n, Campus de Ondina
40170-115 – Salvador – Bahia
Tel.: (71) 3263 6160 / 6164
E-mail: edufba@ufba.br
www.edufba.ufba.br

Colaboradores

Adna Conceição Barros

Professora Substituta de Patologia – UFBA; Cirurgiã-dentista da Prefeitura da Camaçari, Bahia; Mestre em Odontologia – UFBA.

Andréa de Almeida Santos

Professora de Substituta de Endodontia – Faculdade de Odontologia. UFBA. Especialista em Endodontia – UFBA; Mestre em Ciências Morfológicas – UFRJ.

Bárbara Mayoral Pedroso Weyll

Especialização em Endodontia (em curso) – UFBA; Mestre em Odontologia – UFBA.

Caliandra Pinto Araújo

Professora Substituta de Fisiologia Humana – UEFS. Feira de Santana, Bahia; Especialização em Endodontia (em curso) – UFBA; Mestre em Odontologia – UFBA.

Cátia Maria Guanaes Silva

Professora de Cirurgia II - Faculdade de Odontologia. UFBA; Coordenadora da Disciplina Oncologia Bucal - Faculdade de Odontologia. UFBA; Vice-coordenadora do Serviço de Odontologia - Hospital Aristides Maltez; Mestre em Odontologia – UFBA.

Christiano Oliveira

Especialista em Radiologia Odontológica e Imaginologia – UFBA; Mestre em Odontologia – UFBA; Doutorando em Estomatologia – USP.

Danilo Barral de Araújo

Professor Assistente de Bioquímica – Instituto de Ciências da Saúde. UFBA; Mestre em Odontologia – UFBA; Doutorando em Medicina e Saúde – UFBA.

Flávio Augusto Aquino Carvalho

Professor de Prótese Dental e Clínica Integrada - FCBS/FEJAL - Maceió-Al; Especialista em Prótese Dental – USP; Mestre em Odontologia – UFBA.

George Oliveira

Professor Assistente de Bioquímica – Instituto de Ciências da Saúde. UFBA; Mestre em Medicina - UFBA.

Gleicy Gabriela Vitória Spinola Carneiro;

Atualização em Buco-maxilo-facial - CEBEQ. Bahia; Atualização em Implantodontia – SESI. Feira de Santana. Bahia; Mestre em Odontologia – UFBA.

Larissa Dantas Fracassi

Mestre em Odontologia – UFBA.

Leonardo Assis Costa

Professor Assistente de Odontologia – FBDC. Bahia; Especialização em Periodontia – ABO BA; Mestre em Odontologia – UFBA.

Letícia Oliveira Saraiva

Cirurgiã-dentista - Marinha do Brasil; Especialista em Dentística – ABO BA; Mestre em Odontologia – UFBA.

Lúcio Costa Safira Andrade

Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucamaxilofacial - Hospital Santo Antônio; Mestre em Odontologia – UFBA.

Maíra Dias Sampaio

Cirurgiã-dentista do Programa PSF - Prefeitura de Miguel Calmon, Bahia; Coordenadora do Curso de Atualização em Prótese Dental – CENO. Salvador, Ba; Coordenadora do Curso de Atualização em Prótese Dental – IFAP. Feira de Santana, Ba; Mestre em Odontologia – UFBA.

Manoela Maia

Professora do Núcleo de Reabilitação Oral – UNIME; Professora Substituta de Prótese Parcial Fixa II – UFBA; Especialista em Prótese Dental – ABO BA; Pós-graduada em Prótese sobre Implantes e Carga Imediata – Instituto Odontológico de Cirurgia e Prótese. Bauru, São Paulo; Mestre em Odontologia - UFBA .

Margareth Rezende dos Santos Muniz

Especialista em Endodontia - USP ; Mestre em Odontologia – UFBA.

Ramon Santos El Bachá

Professor Adjunto de Bioquímica – Instituto de Ciências da Saúde. UFBA; Doutor em Farmacologia - Universidade de Nanci. França; Mestre em Bioquímica - UFPE

Roberto Paulo Correia de Araújo

Professor Associado de Bioquímica – Instituto de Ciências da Saúde. UFBA; Professor do Programa de Pós-graduação em Odontologia – UFBA; Professor Titular de Bioquímica – Universidade Católica do Salvador. Bahia; Editor Científico da Revista de Ciências Médicas e Biológicas (ISSN 1677-5090)
Avaliador Institucional. INEP/MEC; Livre Docente em Odontologia - UGF. Rio de Janeiro

Rosângela Rabelo

Professora de Farmacoterapia Odontológica – UFBA; Cirurgiã-dentista – SASAB BA; Especialista em Saúde Pública – UFBA; Especialista em Vigilância Sanitária pela Escola Nacional de Saúde Pública – FIOCRUZ. Recife, PE; Especialista em Ensino de Pessoal de Enfermagem – UESF. Feira de Santana, BA; Mestre em Odontologia – UFBA.

Robson Gonçalves de Mendonça

Especialista em Implantodontia – ABO-BA; Mestre em Odontologia – UFBA; Professor Assistente de Clínica Odontológica – UEFS. Bahia; Professor Assistente de Cirurgia e Propedêutica Clínica – UNIME. BA.

Rose Ana Rios David

Professora Adjunto - Escola de Enfermagem. UFBA; Líder do Grupo de Pesquisa em Atividades Hiperbáricas – CNPQ; Vice-presidente do Capítulo Brasileiro da Undersea Hyperbaric Medical Society; Doutora em Enfermagem - UFRJ

Sandra Maria Ferraz Mello

Professora de Clínica Integrada – UNIME; Especialista em Gerontologia - UCSAL
Mestranda em Odontologia – UFBA.

Tiago Cunha

Professor de Prótese Dentária – UNIME; Especialista em Prótese sobre implantes – ABO BA; Mestre em Odontologia – UFBA.

Sumário

Apresentação

A oxigenoterapia hiperbárica na odontologia: conceitos e aplicações em pacientes irradiados submetidos a implantes dentários 11

Maíra Dias Sampaio

Manoela Rejane Maia Ferreira

Rose Ana Rios David

Colesterol e estatinas 31

Leticia Oliveira Saraiva

Rosângela Góes Rabelo

Roberto Paulo Correia de Araújo

Ácidos graxos poliinsaturados essenciais 55

Christiano Oliveira

George Oliveira

Larissa Dantas Fracassi

Roberto Paulo Correia de Araújo

Vitamina D: uma abordagem molecular 75

Adna Conceição Barros

Danilo Barral de Araújo

Roberto Paulo Correia de Araújo

Hemoglobinopatias 99

Leticia Oliveira Saraiva

Lúcio Costa Safra Andrade

Síndrome de Lesch-Nyhan: estudo de revisão 111

Rosângela Góes Rabelo

Sandra Maria Ferraz Mello

Tiago de Morais Alves da Cunha

Roberto Paulo Correia de Araújo

Aspectos microbiológicos e imunológicos da candidose bucal 127

Adna Conceição Barros

Tiago de Morais Alves da Cunha

Fatores de risco cardiovascular 141

Flávio Augusto Aquino Carvalho

Margareth Rezende dos Santos Muniz

Fenilcetonúria 163

Flávio Augusto Aquino Carvalho

Gleicy Gabriela Vitória Spinola Carneiro

Roberto Paulo Correio de Araújo

Proteínas morfogenéticas ósseas e suas aplicações em odontologia	177
<i>Cátia Maria Guanaes Silva</i> <i>Christiano Oliveira</i> <i>Roberto Paulo Correia de Araújo</i>	
Aspartame: um adoçante sintético	187
<i>Caliandra Pinto Araújo</i> <i>Daniilo Barral de Araújo</i> <i>Roberto Paulo Correia de Araújo</i>	
Estresse oxidativo e ação dos agentes antioxidantes na aterosclerose	209
<i>Cátia Maria Guanaes Silva</i> <i>Maíra Dias Sampaio</i> <i>Ramon dos Santos El-Bachá</i> <i>Roberto Paulo Correia de Araújo</i>	
Biomateriais: aplicabilidade do osso bovino	235
<i>Gleicy Gabriela Vitória Spinola Carneiro</i> <i>Letícia Oliveira Saraiva</i> <i>Robson Gonçalves de Mendonça</i> <i>Roberto Paulo Correia de Araújo</i>	
A dor na doença de Alzheimer	251
<i>Maíra Dias Sampaio</i> <i>Rosângela Góes Rabelo</i>	
Produtos naturais mais utilizados em odontologia	267
<i>Bárbara Mayoral Pedroso Welly</i> <i>Caliandra Pinto Araújo</i>	
Instrumentos de avaliação da dor x idade	283
<i>Leonardo Assis Costa</i> <i>Sandra Maria Ferraz Mello</i>	
Tratamento endodôntico: aspectos bioquímicos e morfológicos	299
<i>Andréa de Almeida Santos</i> <i>Roberto Paulo Correia de Araújo</i>	

Apresentação

O fomento à ciência, tradicionalmente, abrange estratégias de fortalecimento de grupos de pesquisadores e de seus integrantes, em um ambiente de partilha de conhecimento que, devidamente nutrido, contribui para a formação dos sujeitos e para a qualidade dos trabalhos desenvolvidos. Nesse entendimento, é com prazer que, como representante da Fundação de Amparo à Ciência do Estado da Bahia, apresento o segundo volume do livro *Odontologia: Temas Relevantes*. A obra é fruto do trabalho de professores em parceria com seus alunos, sendo, portanto, duplamente formativa. Em primeiro momento, no processo de elaboração dos textos, professores e alunos partilham suas abordagens de exposição do conhecimento construído, formando o jovem e enriquecendo o pesquisador já consolidado. Isso se dá no contexto da disciplina Bioquímica Oral do Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal da Bahia, sob a coordenação do Prof. Dr. Roberto Paulo Correia de Araújo. Em um segundo momento, com a obra publicada, outros professores e alunos poderão acessá-la como base teórica (e técnica) e de relatos práticos que contribuem enormemente para a difusão do conhecimento e para a formação de novos pesquisadores, em um ciclo virtuoso que merece reconhecimento.

O livro *Odontologia: Temas Relevantes II* é composto por 17 capítulos nos quais conceitos e aplicações na clínica se articulam e são problematizados. De leitura agradável, o livro tem formato leve e conta com ilustrações que favorecem o acesso às informações. O apuro com a forma e o cuidado com o conteúdo são fatores que colaboram para o sucesso da obra, já atestada por seu primeiro volume. Também como já ocorrido, o *Temas Relevantes* é complementado pela obra *Expressões Usuais em Odontologia*, um glossário com os principais verbetes utilizados que, além de ajudar a compreensão do livro, fornece um panorama da linguagem utilizada pela área na atualidade que, no futuro, servirá como referência de pesquisa histórica sobre a mesma.

Espera-se, portanto, que o *Temas Relevantes* e o *Expressões Usuais em Odontologia*, volume II, continuem a trilhar os caminhos abertos pelo volume anterior e que experiências como esta, da Pós-graduação em Odontologia da UFBA, sirvam para a consolidação da pesquisa na Área de Saúde da Bahia.

Dora Leal Rosa
Diretora Geral
Diretora Geral
FAPESB

A oxigenoterapia hiperbárica na odontologia: conceitos e aplicações em pacientes irradiados submetidos a implantes dentários

*Maíra Dias Sampaio
Manoela Rejane Maia Ferreira
Rose Ana Rios David*



Câmara hiperbárica

Nota: Disponível em: <<http://www.oxigenacionhiperbarica.com>>.

A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) é um procedimento médico destinado a tratamento de enfermidades clínicas de feridas de difícil cicatrização e intervém nas doenças ocupacionais causadas pelas variações da pressão atmosférica. É uma modalidade terapêutica que se fundamenta na obtenção de pressões parciais elevadas de oxigênio nos tecidos orgânicos, ao se respirar oxigênio puro no interior de câmaras hiperbáricas individuais ou para grupos, a uma pressão local superior à atmosférica. Existem várias evidências científicas que demonstram uma alta taxa de falhas em reabilitação com implantes osseointegrados em pacientes irradiados. Estas falhas podem ser reduzidas através da oxigenoterapia hiperbárica, porém alguns aspectos importantes devem ser considerados como, por exemplo, a região de instalação dos implantes e a dose da irradiação, dentre outros.

1 CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) é um procedimento médico destinado a tratamento de enfermidades clínicas de feridas de difícil cicatrização^{1,2,3} e intervém nas doenças ocupacionais causadas pelas variações da pressão atmosférica.^{4,5} É uma modalidade terapêutica que se fundamenta na obtenção de pressões parciais elevadas de oxigênio nos tecidos orgânicos, ao se respirar oxigênio puro no interior de câmaras hiperbáricas individuais ou para grupos, a uma pressão local superior à atmosférica.^{1,4}

Foi iniciada por Henshaw, um clérigo britânico que propôs intuitivamente o uso da terapia hiperbárica como terapêutica. Em 1662, projetou uma câmara selada, ao verificar que feridas e doenças agudas eram mais bem tratadas com ar comprimido.⁶ Nessa época, o oxigênio ainda não era utilizado para fins terapêuticos, sendo descoberto, em 1775, por Priestley, trazendo inúmeros benefícios como um gás terapêutico administrado, através da via respiratória, em ambientes hospitalares. Em 1789, Fontaine projetou uma câmara móvel, ainda pressurizada com ar comprimido, destinada a salas de cirurgia. Em 1841, o médico francês Triger descreveu as alterações fisiológicas determinadas pelo ambiente pressurizado em trabalhadores submetidos à pressão, as denominadas doenças descompressivas.^{7,8}

Após quase um século de utilização do oxigênio em seres humanos, em 1878, Paul Bert, descreveu os efeitos tóxicos do oxigênio no organismo quando respirado em elevadas pressões.⁶

Em 1891, L. Corning, tornou-se o primeiro anestesista a introduzir a terapia com ar comprimido nos Estados Unidos da América, quando a pressão atmosférica em ambientes pressurizados passou a ser utilizada como um recurso coadjuvante para tratamento de patologias e cirurgias eletivas, na correção cirúrgica de hérnias e em procedimentos anestésicos com óxido nitroso.⁶ Em 1899, John Lorrain-Smith descreveu as lesões pulmonares causadas pelo oxigênio quando respirado em baixas pressões por períodos prolongados.⁶

Em 1955, também foi demonstrado por Churchill-Davidson, nos Estados Unidos da América, os efeitos terapêuticos do uso do oxigênio em câmaras hiperbáricas para potencializar os efeitos da terapia de irradiação para clientes com câncer, e Boerema e Meyne aplicaram a técnica em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas para prolongar a tolerância

ao período de parada cardíaca.⁶ Esses pesquisadores publicaram, em 1960, um estudo experimental em porcos, demarcador para a oxigenoterapia hiperbárica, denominado “Vida sem sangue”, permitindo comprovar cientificamente a propriedade farmacológica do oxigênio em pressões atmosféricas elevadas acima da pressão atmosférica normal (1 ATA ou 14,7 psi ou 760mmHg).⁹

Atualmente, em nível mundial, a oxigenoterapia hiperbárica encontra-se bastante difundida: os Estados Unidos têm 320 centros, existem 1.500 na ex-URSS, 80 estão espalhados pela Europa, e China e Japão possuem 300 centros cada um. Na América, há serviços importantes no Canadá, México, em Cuba e na Argentina.^{10,11}

No Brasil, a terapia hiperbárica passou a ser implantada através da Marinha do Brasil, no treinamento dos militares, e foi de fato implementada durante a construção da ponte Rio–Niterói para tratar os trabalhadores que sofriam doenças disbáricas nos tubulões pneumáticos. Na década de 1930, surgiu o primeiro trabalho científico com o uso do oxigênio hiperbárico no Serviço Médico do Dr. Álvaro de Osório Almeida, no Hospital Gaffrée e Guinle, no Rio de Janeiro, atual Hospital Universitário da Universidade do Rio de Janeiro (UNIRIO).⁸ É regulamentada pelo Conselho Federal de Medicina desde o ano de 1995,¹ possibilitando sua utilização pela medicina e pela odontologia. De acordo com a Sociedade Brasileira de Medicina Hiperbárica (SBMH), existem, atualmente, 60 serviços de medicina hiperbárica,¹² predominantes no Sudeste. Entretanto, ainda não se tem a tradição dessa modalidade terapêutica na prática clínica, o conteúdo não integra os currículos dos cursos de graduação na área de saúde, o que parece determinar o seu desconhecimento.

A produção nacional vem apresentando crescimento. Foram identificadas, no Portal de Periódicos da CAPES, 18 dissertações e teses resultantes de pesquisas básicas entre os anos de 2000 e 2006.¹³⁻³¹ Entre estas, apenas uma de estudo de casos³⁰ e outra descritiva.³¹ Esse quantitativo denota o despertar do interesse da produção científica na área.

A difusão desses estudos em artigos científicos pode aumentar a aplicabilidade terapêutica do oxigênio hiperbárico pela área médica e odontológica, possibilitando à população como um todo se beneficiar por essa modalidade de tratamento que vem sendo considerada promissora pela literatura.³² O incremento de entidades profissionais também é

um destaque da preocupação com a qualidade e com o rumo da terapia no Brasil. No ano de 2006, foi criado o Capítulo Brasileiro da Undersea Hyperbaric Medical Society (UHMS), entidade americana que trata das indicações para esse tratamento, através do seu Comitê de Oxigenoterapia Hiperbárica criado em 1976.³³ Nesse mesmo ano, a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT)³⁴ e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)³⁵ instalaram uma Comissão de Câmaras Hiperbáricas através do Comitê de Equipamentos e Gases Hospitalares com o objetivo de normatizar sua construção e operação.

Na prática clínica e cirúrgica, as indicações para o tratamento podem ser feitas pelo médico ou pelo dentista. Na odontologia, mais especificamente na área da cirurgia bucomaxilofacial, a oxigenoterapia hiperbárica é indicada principalmente para as infecções anaeróbicas que não respondem à terapia antimicrobiana. Funciona também como auxiliar no tratamento das osteomielites que afetam grandes áreas ósseas.^{32,36,37,38,39,40}

Alguns autores relatam que a aplicação da OHB antes da extração de dentes em pacientes submetidos à irradiação de cabeça e pescoço contribui para a prevenção da osteorradionecrose.⁴⁰ Além disso, o emprego de protocolos severos desse tipo de oxigenoterapia favorece as reconstruções maxilomandibulares com enxertos ósseos, as distrações osteogênicas e as reabilitações com implantes osseointegrados.^{41,42,43}

Muitos trabalhos experimentais, clínicos e *in vitro*, têm sido realizados no intuito de elucidar o mecanismo da injúria óssea derivada do uso terapêutico da radiação. Antes de discutir esse problema, é importante separar a cicatrização dos implantes em ossos previamente irradiados daqueles que já contêm implantes e serão irradiados.⁴²

Assim, este capítulo se propõe a elucidar os mecanismos da terapia hiperbárica e seus efeitos, enfatizando sua aplicabilidade e benefícios na instalação de implantes em áreas previamente irradiadas.

2 A FISIOLOGIA DO OXIGÊNIO HIPERBÁRICO

A OHB é um método terapêutico no qual o paciente é colocado em uma câmara apropriada onde a composição do ar é de 100% de oxigênio e a pressão interna ultrapassa a pressão atmosférica no nível do mar,

ou seja, é maior que a atmosfera ou 760mmHg. Dessa forma, são essas duas condições — inalação de 100% de oxigênio e pressão interna na câmara de aplicação maior que a pressão atmosférica — que caracterizam esse tipo de tratamento.^{1,6,37,44,45}

Pressões mais altas que a normal propiciam ao oxigênio propriedades não observadas em pressões atmosféricas normais, e o oxigênio assume condições terapêuticas semelhantes a uma droga com indicações específicas e contra-indicações. Nesse sentido, é importante descrever seus efeitos:^{6,8,46}

a) o efeito mecânico, quando aplicado na redução do volume da bolha gasosa, após acidentes de mergulho ou de introdução iatrogênica de ar intravascular;^{6,7}

b) o efeito de aumento da pressão parcial do oxigênio, que é multifacetada, dependendo das condições fisiológicas e fisiopatológicas dos órgãos e tecidos.^{6,7}

O oxigênio hiperbárico é usado como uma droga por alterar o estado clínico do paciente ou da patologia subjacente.⁴⁷ O valor terapêutico da OHB reside no fato de ocorrer a liquefação do oxigênio a 100% respirado dentro de uma câmara hiperbárica no vaso capilar alveolar. A atmosfera contém aproximadamente 20% de oxigênio e, sob condições normais, é suficiente para as necessidades corporais.^{44,45,48}

O oxigênio pode ser transportado pelo sangue humano sob duas formas: ligado à hemoglobina e dissolvido no plasma.^{45,46} Quando numa pressão de três atmosferas são dissolvidos no plasma aproximadamente 6 ml de oxigênio a cada 100 ml de sangue, é possível dispensar o mecanismo transportador de hemoglobina, fato que supre a necessidade de oxigênio tissular apenas com o dissolvido no plasma.⁴³

A lei de Boyle-Mariotte e a lei de Henry explicam basicamente o mecanismo de ação da terapia hiperbárica. A lei de Henry — “a quantidade de um gás que se dissolve em um meio líquido é diretamente proporcional à pressão exercida por este gás sobre este líquido” — explica a maneira como a alta concentração de oxigênio é distribuída pelo plasma, e a lei de Boyle-Mariotte — “à temperatura constante, o volume de um gás varia de forma inversamente proporcional à pressão ambiente” — explica

os efeitos da diferença da pressão atmosférica nas cavidades do organismo como, por exemplo, estômago, intestino, ouvido e seios paranasais.^{4,6,11,49,50}

O aumento da pressão acarreta efeitos biomecânicos e biofísicos diretos e indiretos tais como: hiperóxia tecidual, vasoconstrição, dissolução das bolhas de ar (lei de Henry), destruição oxidativa por meio de leucócitos, efeitos antibacterianos que serão eliminados através dos capilares alveolares, assim como o CO₂ e atenuação da injúria por perfusão.^{6,10,38,43,47,50,51} A ação combinada do aumento da pressão atmosférica e do aumento do oxigênio respirado podem resultar em efeitos primários e secundários,^{45,48} sendo eles:

a) Hiperoxigenação

No nível do mar, a saturação do sangue arterial é de aproximadamente 95% de oxigênio, e a tensão desse gás na traquéia durante a inspiração é de 149 mmHg. Respirando-se oxigênio a 100%, ele desloca o nitrogênio, e a tensão do oxigênio se eleva a 713mmHg.^{45,48} Na presença de hipóxia aguda ou crônica, essa percentagem deve ser aumentada para que as lesões possam ser restabelecidas.

Com o aumento da pressão e liquefação do oxigênio no sangue ocorre um suporte imediato nos tecidos comprometidos, permitindo o funcionamento celular sem a utilização da hemoglobina.^{44,46}

O conteúdo elevado de oxigênio fornecido aos tecidos é a base das vantagens teóricas para o uso da oxigenoterapia hiperbárica observadas na prática clínica. Uma hiperóxia tecidual geraria um menor suprimento sanguíneo da área onde o tecido rico em oxigênio nutre o tecido em hipóxia por simples difusão. Assim, as feridas de alto risco podem ser beneficiadas.⁵²

b) Destruição oxidativa por meio de leucócitos

Uma interferência direta na fisiologia da célula é também relatada especialmente para leucócitos que reativam sua capacidade fagocitária no estímulo e suporte da produção de fibroblastos e, por conseqüência, de colágeno, acelerando e garantindo a granulação.^{4,43,53}

Outro mecanismo de ação seria conseqüência do seqüestro de neutrófilos para o tecido pulmonar, já que essas células são uma conheci-

da fonte de radicais livres do oxigênio e atuam como mediadores de eventos biológicos responsáveis pela lesão tecidual durante a perfusão.^{6,24}

A proliferação de fibroblastos é um processo oxigênio-dependente, assim como a síntese de colágeno.²² A cicatrização de feridas diminui marcadamente quando a pressão de oxigênio tissular adquire valores abaixo de 30mmhg — valores freqüentemente encontrados em feridas hipóxicas —, pois provoca bloqueio em várias etapas da cascata inflamatória.^{4,22}

c) Vasoconstrição

A exposição ao oxigênio hiperbárico resulta em vasoconstrição generalizada, entretanto a oxigenação tissular é mantida em níveis satisfatórios devido ao aumento de O₂ dissolvido no plasma.⁵⁴

Estudos têm demonstrado que o aumento da pressão parcial do oxigênio leva à redução do edema pela vasoconstrição, mecanismo possível pela redução do fluxo sanguíneo local em aproximadamente 20%, havendo grandes benefícios no caso da síndrome compartimental.⁵⁵

A OHB mostra-se benéfica na redução do edema intersticial na fase precoce e na fase tardia e com melhores resultados quando aplicada no período de isquemia/reperfusão no músculo.²⁹ No caso da lesão hepática, demonstrou efeito deletério em estudo experimental, entretanto, no período de isquemia, apresentou um efeito protetor.²⁵

d) Neovascularização

A hipóxia seguida de hiperóxia provoca aumento da rede capilar tanto em número quanto em diâmetro, o que é importante para o tratamento de lesões isquêmicas, áreas com enxertos de pele, fraturas hipóxicas e fraturas com dificuldade de formação de calo ósseo pela sua ação osteogênica.^{10,22,56,57}

A proliferação de capilares em retalho observado através de microangiografia pode ser um efeito secundário à vasoconstrição promovida pelo oxigênio hiperbárico.^{14,24,58,59}

e) Efeitos antibacterianos

Os efeitos antibacterianos podem ser diretos ou indiretos. Os diretos são aqueles relacionados com a ação bactericida e bacteriostática sobre ampla gama de germes, sobretudo os germes anaeróbios esporulados, e

com o efeito direto na conversão das feridas anaeróbicas com pH baixo em feridas aeróbicas.⁴⁷ A OHB contribui para diminuição da dor e do trismo e para cicatrização de feridas, além de produzir efeito bacteriostático direto nas osteomielites.⁶⁰ O nível de oxigênio do tecido é crucial para a cura da osteomielite.^{39,40}

Os indiretos estão relacionados com a inibição da produção da alfa toxina clostridiana e inativação das toxinas circulantes, permitindo aplicação clínica nos casos de gangrena gasosa²² a sinergismos com os antibióticos controlando a infecção, como no caso dos aminoglicosídeos e da anfotericina B, uma vez que eles se beneficiam de ambientes ricos em O₂ para serem transportados pelas membranas celulares.²²

Também foram estudados *in vitro* os efeitos na leishmaniose: os macrófagos infectados com amastigotas de *L. amazonensis* sob condições hiperbáricas (HBO, 2 horas, 2,5 ATA, 100% O₂) apresentaram significativa redução na porcentagem de células infectadas e no número de parasitas intracelulares por células.¹⁸

Na odontologia, há evidências do benefício do uso da OHB em pacientes portadores de osteorradionecrose pós-irradiados infectados por actinomicose.²¹

O uso de terapia com oxigênio hiperbárico proporciona aumento na tensão de oxigênio, elevando a resposta imune e favorecendo a neoangiogênese da área. Dentro dessa terapêutica, sua aplicação é bastante variada, apresentando um denominador comum que é a hipóxia tissular. Assim, toda enfermidade que apresenta uma redução no suprimento de oxigênio ou tem sua utilização insuficiente ou inadequada pode se beneficiar dos efeitos da terapia hiperbárica.⁶⁰

2.1 INDICAÇÕES CLÍNICAS PARA A OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA

As aplicações da oxigenoterapia hiperbárica são reconhecidas através da Resolução 1457/95 do Conselho Federal de Medicina,¹ sendo elas: embolias gasosas, doença descompressiva, embolia traumática pelo ar, envenenamento por monóxido de carbono ou inalação de fumaça; envenenamento por cianeto ou derivados cianídricos; gangrena gasosa; síndrome

de Fournier; infecções dos tecidos moles (celulites, fasciites e miosites); isquemias agudas traumáticas (lesão por esmagamento, síndrome compartimental, reimplantação de extremidades amputadas e outras); vasculites agudas de etiologia alérgica, medicamentosa ou por toxinas biológicas causadas por aracnídeos, ofídios e insetos; queimaduras térmicas e elétricas; lesões refratárias ao tratamento convencional (úlceras de pele, pés diabéticos); úlceras de pressão, úlceras por vasculites auto-imunes, deiscência de suturas; lesões por radiação (radiodermite, osteorradionecrose e lesões actínicas de mucosas); retalhos ou enxertos comprometidos ou de risco; osteomielites refratárias ao tratamento convencional; anemia aguda, nos casos de impossibilidade de transfusão sangüínea.¹

2.2 CONTRA-INDICAÇÕES DA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA

A depender dos aspectos e circunstâncias específicos envolvidos, as contra-indicações podem ser absolutas ou relativas, devendo ser avaliadas pelo médico hiperbárico quando na admissão para o tratamento.^{61,62}

a) Contra-indicações absolutas

As contra-indicações absolutas relacionam: enfisema pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), pacientes com história de pneumotórax não tratado e uso de algumas drogas quimioterápicas.³³

Algumas medicações também contra-indicam o uso dessa terapia: adriamicina (aguardar de dois a três dias após a última dose), bleomicina (por toda a vida), disulfiram, cis-platina, sulfamilon (creme antibacteriano).^{5,44,50}

b) Contra-indicações relativas

Em alguns pacientes com enfisema pulmonar severo e DPOC, o único estímulo para respirar é a hipóxia. Já que estes pacientes têm alterada sua sensibilidade para níveis normais de CO₂, poderão cessar a respiração se submetidos a oxigenoterapia hiperbárica.⁴⁷

Pacientes com antecedentes de doença convulsiva poderão estar mais propensos a desenvolver crises convulsivas por causa da toxicidade pelo O₂. Se a oxigenoterapia hiperbárica for indicada, regimes posológicos de

anticonvulsivantes deverão ser adicionados ao esquema terapêutico desses pacientes.⁶¹

Sabe-se que a febre alta poderá predispor a convulsão causada pela intoxicação por oxigênio em altas doses, em vez da maior retenção de O₂ durante a hipertermia; nesses casos, drogas antitérmicas poderão ser usadas para ceder a febre OHB.⁶¹

Se uma paciente estiver grávida, a OHB não é indicada por razões de precaução, exceto em casos de risco iminente de morte (emergências).

Infecções altas do trato respiratório e sinusite crônica tornam difíceis a equalização pressórica do ouvido interno. Geralmente, descongestionantes sistêmicos são usados para auxiliar a compensação através da drenagem das cavidades aéreas.^{61,63} Ocasionalmente, é necessário lançar mão da meningotomia cirúrgica para manter a trompa de Eustáquio aberta. Em algumas ocasiões, é melhor que o tratamento seja descontinuado por três ou quatro dias para permitir o restabelecimento do processo infeccioso.⁶⁴

3 O PAPEL DA OHB NA INSTALAÇÃO DE IMPLANTES EM ÁREAS IRRADIADAS

As próteses convencionais têm sido tradicionalmente utilizadas com o intuito de restabelecer a mastigação, a estética e a fala. Nesse contexto, os implantes oferecem uma alternativa viável e eficaz para a substituição das unidades dentárias e tecidos perdidos, sendo cirurgicamente inseridos na mandíbula ou maxila e suportando próteses dentais capazes de receber carga funcional em consequência do íntimo contato da sua superfície com o osso neoformado.

Em pacientes que perderam estrutura óssea após remoção cirúrgica de tumores orofaciais, o tratamento com implantes é bem promissor e traz benefícios quando comparado com as próteses convencionais. Entretanto, para aqueles pacientes que foram submetidos à radioterapia, a reabilitação por implantologia pode ficar comprometida.⁶⁵

Existem muitas controvérsias na literatura em relação à instalação de implantes nos pacientes irradiados por conta da neoformação óssea e do potencial de injúria derivada da radiação nessas áreas.^{42,66}

Tem-se observado que há uma maior falha no tratamento com perda de implantes em tecidos irradiados do que em tecidos não-irradiados. Essas perdas são mais frequentes quando é maior o intervalo de tempo entre a radiação e a instalação dos implantes, e a dose de radiação é mais alta.⁶⁷ Nesses tecidos, haverá uma perda da capacidade de proliferação celular, diminuição da vascularização e, conseqüentemente, hipóxia local. Contudo, ainda não existe um consenso em relação ao intervalo de tempo apropriado entre a ressecção óssea e a instalação de implantes.^{66,68}

Na literatura disponível, os autores têm afirmado que a cirurgia para fixação de implantes é segura, desde que os pacientes tenham sido irradiados com doses abaixo de 50-55 Gy.^{68,69} Alguns pacientes têm sido reabilitados após doses excessivamente altas (maiores que 120 Gy), observando-se uma diminuição na sobrevida dos implantes além de um maior risco para a osteorradiationecrose. Daí a importância de se definirem limites dentro do conceito da osseointegração; nesses casos, a terapia hiperbárica pode ser vantajosa para otimizar a longevidade do tratamento.⁶⁷

No entanto, muitas questões devem ser discutidas além do nível crítico da quantidade de radiação. O tempo e a área de instalação do implante são fatores que devem ser levados em consideração, uma vez que é consenso a maior susceptibilidade mandibular a injúrias quando comparada com a maxila.⁴²

Não há uma concordância geral de que a osseointegração de implantes poderia falhar por causa de altas doses de radiação,⁷⁰ e tem-se afirmado que a radiação por si só não representa uma contra-indicação para a instalação de implantes.⁷¹ A questão atual é como o osso irradiado se comporta e o quanto é capaz de reter um implante recém-instalado, particularmente na mandíbula.

O mecanismo de resposta no osso ainda não é totalmente entendido. Apesar de o fator de indução da hipóxia (HIF-1) ter sido encontrado nesse tecido, algumas evidências sugerem que há uma inter-relação entre osteoblastos e vasos sanguíneos intermediada por proteínas morfogenéticas ósseas, disponíveis em maiores quantidades que o HIF-1.^{72,73} Essas proteínas morfogenéticas, presentes em maior quantidade nos ossos irradiados, favorecem a cicatrização e sugerem um menor tempo clínico de espera para a instalação de implantes na mandíbula previamente irradiada.⁷⁴

Estudos recentes têm demonstrado que o oxigênio sob condições hiperbáricas atua sinergicamente com alguns fatores de crescimento estimulando a angiogênese, a neoformação e a remodelação óssea.^{75,76} A oxigenoterapia hiperbárica pode contrapor alguns dos efeitos radioterápicos negativos como, por exemplo, a exagerada reabsorção óssea devido à presença demasiada de osteoclastos e atuar estimulando a osseointegração. A força necessária para remover um implante é reduzida em um osso irradiado, mas pode ser aumentada após a terapia hiperbárica.⁷⁰

Entretanto, segundo alguns autores, até o momento, o papel da terapia hiperbárica na região craniofacial é limitado ao tratamento da osteorradionecrose, e existem opiniões conflitantes acerca do seu papel profilático na prevenção e desenvolvimento da mesma.^{77,78}

A maxila usualmente promove uma melhor vascularização que a mandíbula, havendo, então, uma menor tendência em desenvolver a osteorradionecrose. Paradoxalmente, apresenta uma maior susceptibilidade à perda de unidades implantadas quando previamente irradiada. Tais resultados podem estar relacionados com outros fatores como a qualidade de osso oferecido, além da altura e largura do rebordo a ser reabilitado.⁷⁹

A maioria dos estudos sugere que a terapia hiperbárica melhora o prognóstico dos implantes especialmente na área de tecido irradiado. Entretanto, a questão sobre a sua real necessidade ainda permanece sem resposta.^{42,66,80}

Num estudo que avaliou o comportamento de 18 fixações de titânio em mandíbulas previamente irradiadas associadas a terapia com oxigênio hiperbárico, embora tenha-se obtido um resultado bastante satisfatório, com 94% de sucesso na osseointegração dos implantes, constatou-se que a amostra utilizada foi insuficiente para assegurar uma correlação com a eficácia da terapia hiperbárica, e sugeriu-se que novos estudos multicêntricos e randomizados fossem realizados para confirmar tais resultados.⁸¹

Um artigo de revisão sobre a influência da terapia hiperbárica no tratamento com implantes para pacientes irradiados abordou itens como morbidade, sucesso do tratamento, satisfação pessoal e relação de custo-benefício.⁶⁶

Desde que haja um planejamento cirúrgico-protético preciso e uma maior interação do cirurgião-dentista com o contexto no qual está inserido o paciente irradiado, a terapia com implantes osseointegrados e seus diversos benefícios podem ser utilizados sem a necessidade de tratamento hiperbárico prévio. Entretanto, complicações podem ser prevenidas com essa modalidade terapêutica coadjuvante.⁶⁷ Por outro lado, questionou-se o real benefício da terapia hiperbárica como agente profilático tendo em vista a falta de representatividade das reduzidas amostras utilizadas nos ensaios clínicos disponíveis na literatura.⁶⁵

As vantagens da terapia hiperbárica associada à reabilitação com implantes osseointegrados ainda não estão claramente definidas para justificar seu uso, suplantando o custo adicional do tratamento e os riscos por esse oferecidos. Um estudo que avaliou o sucesso da instalação de implantes em grupos com e sem terapia hiperbárica não encontrou nenhuma diferença significativa, nem uma correlação direta entre os procedimentos de reconstrução, a dose irradiada, a sobrevivência de implantes e o sucesso da reabilitação.⁶⁵

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As mencionadas pesquisas experimentais e clínicas identificam um avanço na oxigenoterapia hiperbárica e a elucidação dos efeitos fisiológicos e dos mecanismos de ação do oxigênio hiperbárico para a prática médica e odontológica. No Brasil, há passos importantes nessa contribuição. A produção internacional merece destaque e, pela sua qualidade, pôde subsidiar o referencial deste trabalho.

Tendo em vista o crescente interesse da odontologia por essa modalidade terapêutica, constitui-se um desafio o desenvolvimento de pesquisas e sistematização de protocolos que demonstrem cientificamente o potencial do recurso terapêutico em várias patologias, essencialmente em infecções por anaeróbias ou mistas, isquemias, neoplasias e como terapia coadjuvante nos implantes dentários.

Existem várias evidências científicas que demonstram uma alta taxa de falhas em reabilitação com implantes osseointegrados em pacientes irradiados. Estas falhas podem ser reduzidas através da oxigenoterapia hiperbárica, porém alguns aspectos importantes devem ser considerados

quando se comparam os resultados com e sem o uso dessa terapia como, por exemplo, a região de instalação dos implantes, a dose da irradiação, o tempo decorrido entre a radioterapia e a reabilitação maxilofacial, a qualidade do sítio ósseo a ser utilizado, o ato cirúrgico, a condição sistêmica do paciente e o risco para osteorradionecrose. É fundamental que os pacientes pós-irradiados, que necessitam da terapia com implantes osseointegrados, recorram a instituições/clínicas que tenham experiência nessa área.

O papel da OHB está relacionado diretamente com a cicatrização das lesões na cavidade oral, e considera-se que sua difusão poderá contribuir para sua cura. Assim sendo, essa técnica pode ser vista como uma opção de terapia coadjuvante para a odontologia.

REFERÊNCIAS

- 1 CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (Brasil). Resolução n.1457, de 15 de setembro de 1995. Adota técnicas para o emprego da oxigenoterapia hiperbárica. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 19 out. 1995. Seção 1, pt.1, p.16585.
- 2 DIAS, M.D'Agostino. Aplicações clínicas do oxigênio hiperbárico. **Diagn. Tratamento**, São Paulo, v.6, n.1, p.7-10, jan./mar. 2001.
- 3 WANG, C. et al. Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. **Arch. Surg.**, Chicago, v.138, n.3, p.272-279, Mar. 2003.
- 4 DESOLA, J. et al. Indicações y contraindicaciones de la oxigenoterapia hiperbárica. **Jano, Med. Humanid.**, Barcelona, v.1260, p.61-66, jun. 1998.
- 5 TRIVELLATO, S.V. Oxigenoterapia hiperbárica. **R. Méd. Minas Gerais**, Belo Horizonte, v.5, n.4, p.255-256, out./dez. 1995.
- 6 KINDWALL, E.P. **Hyperbaric medicine practice**. 2nd. ed. Flagstaff: Best Publishing, 1999.
- 7 MENDES, W. de A. **Medicina hiperbárica**. Vitória: Oficina de Letras, 1993.
- 8 BRASIL. Ministério da Marinha. CIAMA. **Manual de mergulho**. Parte 1: Mergulho a ar. 3.ed. Rio de Janeiro, 2004.
- 9 BOEREMA, I. et al. Life without blood. **J. Cardiovasc. Surg.**, Torino, v.1, p.133-146, 1960.
- 10 ANDEL, H. et al. Hyperbaric oxygen therapy in osteomyelitis. **Anaesthesia**, Oxford, v.53, p.98-99, 1998. Suppl. 2.
- 11 BOVE, A.A.; DAVIS, J.C. **A short history of diving and diving medicine**. Philadelphia:W. B. Saunders, 1997.
- 12 SOCIEDADE Brasileira de Medicina Hiperbárica. Disponível em: <www.sbmh.com.br>. Acesso em: 14 nov. 2007.
- 13 WU, F.C. **Estudo dos efeitos de diferentes concentrações de oxigênio e da hiperoxigenação hiperbárica sobre anastomose cólica comprometida ou não pela isquemia:**

- trabalho experimental em ratos. 2003. 168f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003.
- 14 SILVA, W.W.A. da. **Efeitos da hipóxia e do oxigênio hiperbárico nos modelos in vitro e in vivo da leishmaniose.** 2003. 63f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003.
- 15 CRUZ, N.R. da. **Avaliação do efeito da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento das infecções necrosantes pelvipereíneas.** 2003. 88f. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.
- 16 GALVÃO, P.E. de C. **Avaliação funcional e histológica do efeito da oxigenoterapia hiperbárica em ratos com lesão medular contusa.** 2003. 104f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.
- 17 MARQUES, C.R.S. **Análise evolutiva da cicatrização em úlceras: LEDterapia e oxigenoterapia hiperbárica.** 2004. 106f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Universidade do Vale do Paraíba, São José dos Campos, 2004.
- 18 COLHONE, M.C. **Avaliação dos efeitos de baixa e alta tensão de oxigênio em modelo in vitro da leishmaniose.** 2004. 107f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.
- 19 ROCHA, A.A. **Estudo comparativo da hiperoxigenação hiperbárica em alças cólicas isquêmicas: trabalho experimental em ratos.** 2004. 89f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.
- 20 SILVA, J.D. **Efeitos da oxigenoterapia hiperbárica sobre diferentes modelos experimentais de seps peritonial.** 2005. 122f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005.
- 21 CURI, M.M. **Osteorradionecrose de mandíbula e maxila e actinomicose oportunista: incidência, significância clínica e tratamento.** 1999. 64f. Dissertação (Mestrado em Oncologia) - Fundação Antonio Prudente, São Paulo, 1999.
- 22 TOLENTINO, E.C. **Efeito do oxigênio hiperbárico sobre a regeneração hepática.** 2005. 123f. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.
- 23 BERTOLETTO, P.R. **Estudo morfológico do intestino delgado de ratos na isquemia: reperfusão sob oxigenação hiperbárica.** 2005. 65f. Dissertação (Mestrado em Técnicas Operatórias) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2005.
- 24 CARVALHO, A.I.C. **Efeito da oxigenação hiperbárica nas lesões imediatas provocadas pela radiação ionizante, no fígado de camundongos.** 2006. 38f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia e Experimentação) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2006.
- 25 CHAVES, J.C. **Estudo morfológico do fígado de ratos na isquemia: reperfusão sob oxigenação.** 2006. 30f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia e Experimentação) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2006.
- 26 SILVA, W.W.A. da. **Caracterização da hipóxia em lesões leishmanióticas murinas e análise da terapia hiperbárica nos modelos in vitro e in vivo da leishmaniose.** 2006. Tese (Doutorado) - Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.
- 27 LEITE, M.S. **Alterações estruturais de corpos carotídeos de ratos expostos à hiperoxigenação hiperbárica.** 2006. 129f. Tese (Doutorado em Patologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

- 28 FESTUGATO, M. **Efeito da oxigenoterapia hiperbárica na pancreatite aguda em modelo experimental em ratos.** 2006. 80f. Dissertação (Mestrado em Medicina Cirúrgica) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.
- 29 VIDIGAL, J. **Estudo morfológico do músculo sóleo de ratos na isquemia e reperfusão sob oxigenação hiperbárica.** 2006. 76f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia e Experimentação) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2006.
- 30 DIAS, M.D'Agostino. **Oxigenoterapia hiperbárica em pacientes portadores de lesões teciduais: revisão de 1506 casos.** 2004. 46f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.
- 31 DAVID, R.A.R. **O cuidar e os cuidados de enfermagem na terapia hiperbárica.** 2006. 300f. Tese (Doutorado) - Curso de Enfermagem, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.
- 32 PINTO, J.R. et al. Hyperbaric oxygen therapy: principles, indications and perspectives: literature review. **Odontol. Clín.-cient.**, Recife, v.2, n.3, p.175-180, set./dez. 2003.
- 33 UNDERSEA AND HYPERBARIC MEDICAL SOCIETY. **O Capítulo Brasileiro.** 2006. Disponível em: <http://www.uhmsbrasil.com/index.php?system=news&news_id=490&action=read>. Acesso 14 nov. 2007.
- 34 ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **CB-26 Odontomédico-Médico-Hospitalar.** São Paulo. Disponível em: <<http://www.abnt.org.br/default.asp?resolucao=800X600>>. Acesso em: 5 nov. 2007.
- 35 AGÊNCIA Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 5 nov. 2007.
- 36 MARX, R.E.; AMES, J.R. The use of hyperbaric oxygen therapy in bone reconstruction of the irradiated and tissue deficient patient. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v.40, p.412-420, 1982.
- 37 HASSON, O.; NAHLIELI, O. Oxigênio hiperbárico e sua aplicação no tratamento da osteorradionecrose e da osteomielite. **R. Assoc. Paul. Cir. Dent.**, São Paulo, v.53, n.5, p.379-382, set./out. 1999.
- 38 OGAWA, A. et al. Treating chronic diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible with saucerization and autogenous bone grafting. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v.91, n.4, p.390-394, Apr. 2001.
- 39 STEENBLOCK, D.A. Hyperbaric oxygen for osteomyelitis. **Medical Clinic**, v.1, n.4, p.117-121, 2001.
- 40 VASCONCELOS, B.C.E. et al. Osteomielite como complicação de fratura mandibular. **R. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac.**, Recife, v.3, n.2, abr./jun. 2003.
- 41 CLARK, C.L. et al. Distraction osteogenesis in irradiated rabbit mandibles with adjunctive hyperbaric oxygen therapy. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v.64, p.589-593, 2006.
- 42 DONOFF, R. B. Treatment of irradiated patient with dental implants: the case against hyperbaric oxygen treatment. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v.64, p.819-822, 2006.
- 43 PETERSON, L.J. et al. **Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- 44 ESTEVES, C.H. A realidade da terapia hiperbárica no tratamento de feridas. **R. Esc. Enferm. USP**, São Paulo, v.33, p.160-161, 1999. Número especial.

- 45 IAZZETTI, PE.; MANTOVANI, M. Hiperóxia hiperbárica em infecções graves e sepse: conceitos e perspectivas. *Medicina (Ribeirão Preto)*, Ribeirão Preto, v.31, n.34, p.412-423, 1998.
- 46 GUYTON, A.C. *Tratado de fisiologia médica*. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- 47 SHEFFIELD, P. *Fisiologia e farmacologia do oxigênio hiperbárico*. Texto apresentado no I Curso Fundamental em Medicina Hiperbárica, aprovado pela UHMS, São Paulo, 2005.
- 48 TOMPACH, P.C.; LEW, D.; STOLL, J.L. Cell response to hyperbaric oxygen treatment. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, Copenhagen, v.26, p.82-86, 1997.
- 49 BRITO, T. Medicina hiperbárica/oxigenoterapia hiperbárica: uma modalidade terapêutica tão atual quanto desconhecida. *R. Cons. Fed. Med.*, Brasília, DF, v.17, n.134, p.15-16, maio/jun. 2002.
- 50 DESOLA, J. Bases y fundamento terapêutico de la oxigenoterapia hiperbárica. *Jano, Med. Humanid.*, Barcelona, v.1260, n.54, p.12-16, jun. 1998.
- 51 FRANCESCHINI, C. et al. Osteorradionecrose e necrose de tecidos moles: relato de caso. *R. Bras. Patol. Oral, Natal*, v.3, n.1, p.36-40, 2004.
- 52 IAZETTI, PE. Oxigenoterapia hiperbárica em feridas crônicas ou de alto risco: restabelecimento e potencialização da regeneração em lesões refratárias específicas. In: JORGE, S.A.; DANTAS, S.R.P.E. *Abordagem multiprofissional do tratamento de feridas*. São Paulo: Atheneu, 2003.
- 53 COSTA, G. Radioterapy, osseointegration and hyperbaic oxygen therapy. *Periodontol.* 2000, Copenhagen, v.33, n.1, p.145-158, 2003.
- 54 CANDIDO, L.C. Tratamento coadjuvante no tratamento de feridas: oxigenoterapia hiperbárica. In: _____. *Nova abordagem no tratamento de feridas*. São Paulo: SENAC, 2001. cap 11, p.57-63.
- 55 SKYHAR, M.J. et al. Hyperbaric oxygen reduces edema and necrosis of skeletal muscle in compartment syndromes associated with hemorrhagic hypotension. *J. Bone Joint Surg. Am.*, Boston, v.68, p.1218-1224, 1986.
- 56 STORE, G.; BOYSEN, M.; SKJELBRED, P. Mandibular osteoradionecrosis: reconstructive surgery. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.*, Oxford, v.27, n.3, p.197-203, Jun. 2002.
- 57 WREFORD-BROWN, C.E.; HAMPSON, N.B. Hyperbaric oxygen treatment protocols for mandibular osteoradionecrosis. *Undersea Hyperb. Med.*, Bethesda, v.30, n.3, p.175-179, 2003.
- 58 ZAMBONI, W.A. et al. The effect of acute hyperbaric oxygen therapy on axial pattern skin flap survival when administered during and after total ischemia. *J. Reconstr. Microsurg.*, New York, v.5, n.4, p.343-347, oct. 1989.
- 59 ZHANG, F. et al. Effect of hyperbaric oxygen on survival of the composite ear graft in rats. *Ann. Plast. Surg.*, Boston, v.41, n.5, p.530-534, Nov. 1998.
- 60 AGAPOV, V.S.; SHULAKOV, V.V; FOMCHENKOV, N.A. Ozone therapy of chronic mandibular osteomyelitis. *Stomatologiia*, Moskva, v.80, n.5, p.14-17, 2001. Texto em russo; resumo em inglês.
- 61 BOZZUTO, T.M. Contra indicações, complicações e efeitos colaterais da OHB. Texto apresentado no I Curso Fundamental em Medicina Hiperbárica, aprovado pela UHMS, São Paulo, 2005.

- 62 CLARK, J. Side effects and complications. In: FELDMEIER, J.J. (Ed.). **Hyperbaric oxygen 2003: indications and results: The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report**. Kensington: Undersea and Hyperbaric Medical Society, 2003. p.137-141.
- 63 LEHMANN, G. Contraindicaciones y precauciones de la oxigenoterapia hiperbárica. **R. Oxigenoter. Hiperbárica**, Santa Fé, v.5, n.1, p.28-29, abr./jun., 1999.
- 64 MAUVEICIN, G.B. **Barotraumas relacionados com o mergulho**. Aula ministrada no 2º Curso de Medicina Hiperbárica e Subaquática da DAN, São Paulo, Hospital Santa Cruz, 2004. Apresentação em diapositivos.
- 65 SCHOEN, P.J. et al. Rehabilitation of oral function in head and neck cancer patients after radiotherapy with implant-retained dentures: effects of hyperbaric oxygen therapy. **Oral Oncol.**, Oxford, v.43, p.379-388, 2007.
- 66 COULTHARD, P. et al. Therapeutic use of hyperbaric oxygen for irradiated dental implant patients: a systematic review. **J. Dent. Educ.**, Washington, DC, v.67, n.1, p.64-68, 2003.
- 67 GRANSTRÖM, G. Placement of dental implants in irradiated bone: the case for using hyperbaric oxygen. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v.64, p.812-818, 2006.
- 68 GRANSTRÖM, G. Osseointegration in irradiated tissues: experience from our first 100 treated patients. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v.64, n.5, p.812-818, May 2006.
- 69 GRANSTRÖM, G.; TJELLSTRÖM, A.; ALBREKTSSON, T. Postimplantation irradiation for head and neck cancer treatment. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Lombard, v.8, n.5, p.495-501, 1993.
- 70 GRANSTRÖM, G. Radiotherapy, osseointegration and hyperbaric oxygen therapy. **Periodontol.** 2000, Copenhagen, v.33, p.145-162, 2003.
- 71 ESPOSITO, M. et al. A 5-year follow-up comparative analysis of the efficacy of various dental implant systems: a systematic review of randomized clinical trials. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Lombard, v.20, p.557-568, 2005.
- 72 STREET, J. et al. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, Washington, DC, v.99, p.9656-9661, 2002.
- 73 DECKERS, M.M. et al. Bone morphogenetic proteins stimulate angiogenesis through osteoblast derived vascular endothelial growth factor A. **Endocrinology**, Baltimore, v.143, n.4, p.1545-1553, 2002.
- 74 LORENTE, C.A.; SONG, B.Z.; DONOFF, R.B. Healing of bony defects in the irradiated and unirradiated rat mandible. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v.50, n.12, p.1305-1309, 1992.
- 75 KINDWALL, E.P.; GOTTLIEB, L.J.; LARSSON, D.L. Hyperbaric oxygen therapy in plastic surgery: a review article. **Plastic Reconstr. Surg.**, Hagerstown, 88, n.5, p.898-908, 1991.
- 76 JOHNSON, A.A. et al. A histomorphometric study of bone reactions to titanium implants in irradiated bone and the effect of hyperbaric oxygen treatment. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Lombard, v.14, n.5, p.699-706, 1999.
- 77 ABU-SERRIAH, M.M. et al. Extra-oral craniofacial endosseous implants and radiotherapy. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Copenhagen, v.32, n.6, p.585-592, 2003.
- 78 SCHOEN, P.J. et al. The use of implant retained mandibular prostheses in the oral rehabilitation of head and neck cancer patients: a review and rationale for treatment planning. **Oral Oncol.**, Oxford, v.40, p.862-871, 2004.

79 AUGUST, M. et al. The use of fixed mandibular implant in oral cancer patients: a retrospective study. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v.56, n.3, p.297-301, 1998.

80 GRANSTRÖM, G. Osseointegration in irradiated cancer patients: an analysis with respect to implant failures. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v.63, p.579-585, 2005.

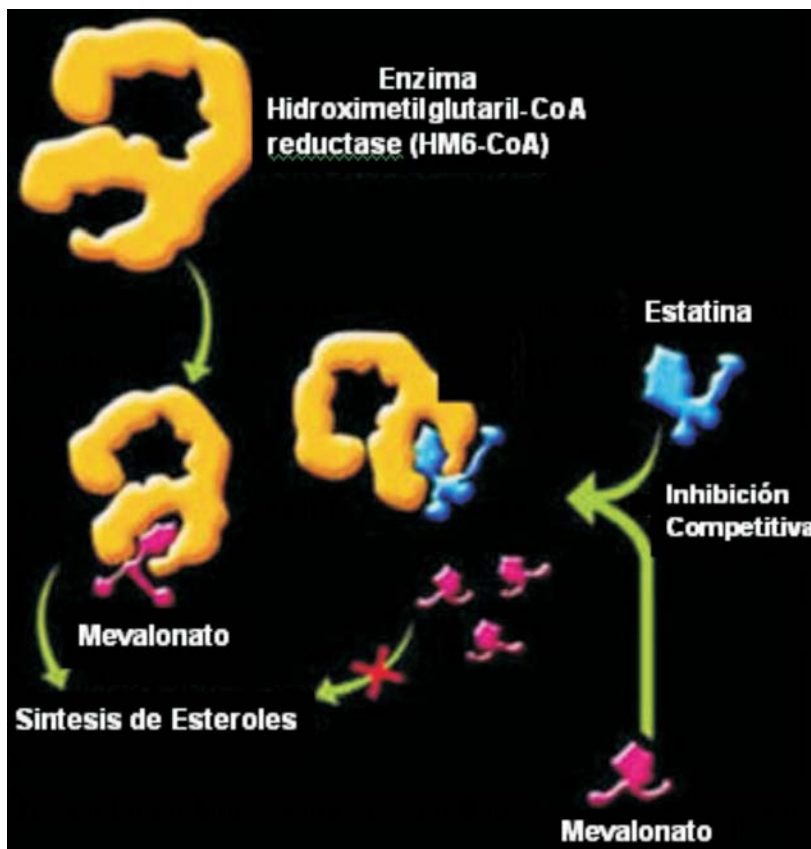
81 ARCURI, M.R. et al. Titanium osseointegrated implants combined with hyperbaric oxygen therapy in previously irradiated mandibles. *J. Prosthet. Dent.*, St.Louis, v.77, p.177-183, 1997.

Colesterol e estatinas

Leticia Oliveira Saraiva

Rosângela Góes Rabelo

Roberto Paulo Correia de Araújo



Nota: Disponível em: <http://www.ut.edu.co/tolima/hermesoft/portal/home_1/rec/arc_1911.JPG>.

As doenças cardiovasculares representam no mundo causa relevante de invalidez e óbito, ocasionando 12 milhões de mortes a cada ano. As seqüelas ocorrem em cerca de 20% a 30% dos indivíduos acometidos de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e acidente vascular encefálico. No Brasil e na Bahia, continua sendo a maior causa de óbitos entre indivíduos adultos, a partir da quinta década de vida. Com o aumento da expectativa de vida da população, as doenças cardiovasculares (DCV) passaram a ter importância no quadro nosológico, e tanto o acidente vascular cerebral (AVC) como a doença isquêmica do coração (DIC) têm etiologia conhecida e fatores de risco bem estabelecidos.

1 CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

O colesterol é um lipídeo esteróide sintetizado por praticamente todos os tecidos em seres humanos, sendo fígado, intestino, córtex adrenal, ovários, testículos e placenta os maiores responsáveis pelas taxas de colesterol corporal. Além de ser um componente fundamental das membranas celulares mediando sua fluidez e permeabilidade, o colesterol funciona como um precursor dos ácidos biliares, hormônios esteróides e da vitamina D.^{1,2} A etiopatogenia da aterosclerose está associada à hipercolesterolemia, sendo a doença cardiovascular a principal causa de mortalidade nos Estados Unidos, Europa Ocidental e também no Brasil,³ levando à ocorrência de infartos do miocárdio e cerebrais, aneurisma aórtico e vasculopatia periférica.^{3,4} O tratamento das hiperlipemias envolve dois tipos de abordagem, a dietoterapia e a farmacoterapia, sendo as principais classes de fármacos usados na clínica para reduzir o colesterol no plasma: os inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas); as resinas de ligação de ácidos biliares; e os fibratos.¹

As drogas inibidoras da HMG-CoA redutase são as responsáveis pela redução da mortalidade e dos eventos coronários. Essas drogas, além de reduzirem o LDL-colesterol plasmático, interferem na biossíntese do colesterol, estabilizam as placas de aterosclerose e apresentam efeitos pleiotrópicos, o que amplia suas indicações terapêuticas.^{3,5,6,7}

2 COLESTEROL E ÉSTERES DE COLESTEROL

O colesterol é considerado o maior esterol do tecido animal, sendo um composto alicíclico com um núcleo ciclo-pentano-peridro-fenantreno hidroxilado em C3, uma ligação dupla em C5 e uma cadeia alifática ramificada com 8 carbonos em C17, de caráter anfipático, é composto por uma cabeça polar (grupo hidroxila em C3) e um corpo hidrocarbonado não-polar (núcleo esteróide e cadeia lateral hidrocarbonada em C17).^{1,8} Apresenta-se no organismo como colesterol livre (forma principal na maioria dos tecidos) ou sob a forma de ésteres de colesterol, que resultam da esterificação da função álcool do colesterol, por um ácido gordo de cadeia longa.⁸ (FIGURA 1)

O colesterol e os ésteres de colesterol são essencialmente insolúveis em água, sendo então transportados no plasma sanguíneo através de

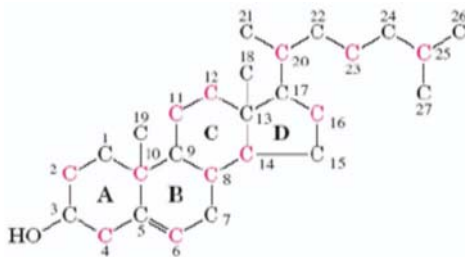


Figura 1- Estrutura da molécula de colesterol
 Fonte: NELSON, D.L.; COX, M.M. *Principles of biochemistry*. 4th ed. New York: W.H. Freeman, 2005.

lipoproteínas plasmáticas, desde o tecido de origem até o local de consumo ou armazenamento.⁸

As lipoproteínas são estruturas complexas, de conformação esférica, compostas por lípides (colesterol, fosfolípidos e triglicérides) em associação com proteínas específicas (apolipoproteínas). Há cinco classes de lipoproteínas, de acordo com sua densidade e mobilidade eletroforética: quilomícrons, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de densidade baixa (LDL) e lipoproteínas de densidade alta (HDL).^{2,8,9}

- Os quilomícrons, derivados da absorção intestinal de triglicérides, são as maiores partículas lipoprotéicas, podendo ter diâmetro de 1 mm, e as menos densas, em razão da alta proporção de lípidos (até 99%).⁸

- As VLDL (*very low density lipoproteins*) têm diâmetro de 30 a 90 nm (no máximo 1/10 do dos quilomícrons), apresentam densidade muito reduzida, transportam triacilgliceróis provenientes dos excessos da dieta, colesterol livre, ésteres de colesterol, apoB-100, apoC-I, apoC-II, apoC-III e apoE. São transportadas do fígado para exportação de triglicérides para os tecidos, especialmente o tecido adiposo e muscular, podendo oxidar e fornecer energia.^{1,8}

- As IDL (*intermediate density lipoproteins*) são uma fração intermediária resultante da retirada de triglicérides pela enzima lipase proteína, ficando a partícula mais densa, menor, e mais rica em colesterol.⁸

- As LDL (*low density lipoproteins*) resultam da conversão das IDLs por perda de uma das apoproteínas. Ricas em ésteres de colesterol, são a

principal forma de distribuição de colesterol aos vários tecidos, onde são necessárias para a síntese de membranas e hormônios. As LDL são captadas pelas células mediante receptores de membrana especiais que a célula produz na medida de sua necessidade de importar colesterol. A falta dessa molécula é responsável pela hipercolesterolemia familiar, caracterizada por aterosclerose intensa e precoce. O que não for captado por outros órgãos o é pelo fígado, onde o colesterol é catabolizado. As LDLs são as lipoproteínas com maior conteúdo de colesterol e, portanto, as maiores responsáveis pelo suprimento desse metabólito às células, principalmente hepáticas, gonadais, esplênicas, adrenais, hematopoéticas e fibroblásticas. As partículas de LDL são captadas pelas células por meio de receptores específicos localizados na membrana celular que reconhecem o componente protéico dessa lipoproteína, a apolipoproteína B.^{7,8} A apolipoproteína apoE desempenha também um papel importante no processo catabólico de elementos ricos em triglicérides no corpo humano. Quando ocorre deficiência dessa proteína, surgem doenças envolvidas com apolipoproteína B, a elevação de colesterol e triglicérides, daí o envolvimento da apoE em doenças cardiovasculares e de Alzheimer.^{1,2,9,10,11} O receptor de LDL está presente em muitos tecidos e apresenta maior atividade justamente naqueles onde o colesterol é mais requisitado como, por exemplo, no tecido hematopoético.^{8,9}

· As HDL (*high density lipoproteins*) originam-se basicamente do fígado e intestino na forma de bicamadas discóides de fosfolípides. No plasma, captam colesterol não esterificado e o incorporam em seu centro hidrofóbico, entregando-o aos hepatócitos para catabolismo, agindo portanto como rastreadores via reversa do colesterol.^{1,8} A concentração de HDL é inversamente relacionada à incidência de aterosclerose coronária, talvez refletindo sua eficiência em remover colesterol. As HDL são as menores lipoproteínas, com diâmetro da ordem de 10 nm (100 vezes menores que os quilomícrons), chegam a ter 57% de proteínas (contra 1% dos quilomícrons) e densidade 1,210 (contra <0,95 dos quilomícrons).^{8,9}

Além do colesterol proveniente da dieta, grande porcentagem deste é sintetizada no organismo, a partir de uma molécula de acetil-CoA. Este processo ocorre principalmente no fígado, e o número de receptores de LDL é regulado de acordo com as necessidades celulares.^{5,8}

2.1 BIOSÍNTESE E REGULAÇÃO DO COLESTEROL

A biossíntese do colesterol envolve mais de 20 reações enzimáticas, dividindo-se em quatro fases.

A primeira leva à formação de um intermediário — o mevalonato — a partir de três moléculas de acetil-CoA. A seguir, duas moléculas de acetato são condensadas formando o acetoacetil-CoA, que, ao se condensar a terceira unidade de acetato, forma a 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG-CoA). Este composto de seis carbonos vai reagir com duas moléculas de NADPH, sendo reduzido e formando o mevalonato. Esta reação é a etapa mais importante de todo o processo de biossíntese do colesterol, uma vez que é catalizada pela enzima HMG-CoA redutase, a proteína que exerce o maior controle na via metabólica do colesterol.^{4,8}

Na fase seguinte da síntese de colesterol, ocorre a conversão do mevalonato em dois isoprenos ativados que apresentam cinco carbonos — o isopentenil pirofosfato e o 3,3 dimetilalil pirofosfato.

Na terceira fase, seis unidades de isopreno ativadas condensam-se através de reações sucessivas para formar o esqualeno — um composto de trinta carbonos.

Na quarta e última fase, o esqualeno sofre uma série de deslocamentos eletrônicos e uma ciclização originando o lanosterol, que é convertido em colesterol a partir de uma série de reações que incluem a migração e a remoção de grupos metilo.^{4,8}

A biossíntese do colesterol é um processo complexo e dispendioso em energia, sendo necessário que o organismo regule esta síntese através de diversos mecanismos.⁸ A etapa que exerce maior controle nesse processo é a reação de conversão do HMG-COA a mevolanato, etapa mais importante de todo o processo de biossíntese, uma vez que é catalisada pela enzima HMG-CoA redutase (EC 1.1.1.34), responsável pela velocidade de síntese de colesterol em nosso organismo.^{4,8} (FIGURA 2)

Um dos mecanismos de controle metabólico é realizado pelo próprio colesterol, que é um inibidor retroativo da HMG CoA redutase, diminuindo assim a sua síntese.^{1,4,8} Existe também uma regulação hormonal, em que a atividade da HMG-CoA redutase é controlada através do par agonista/antagonista insulina/glucagon. Nesse processo, a insulina favorece a formação da forma ativa (não-fosforilada) da HMG-

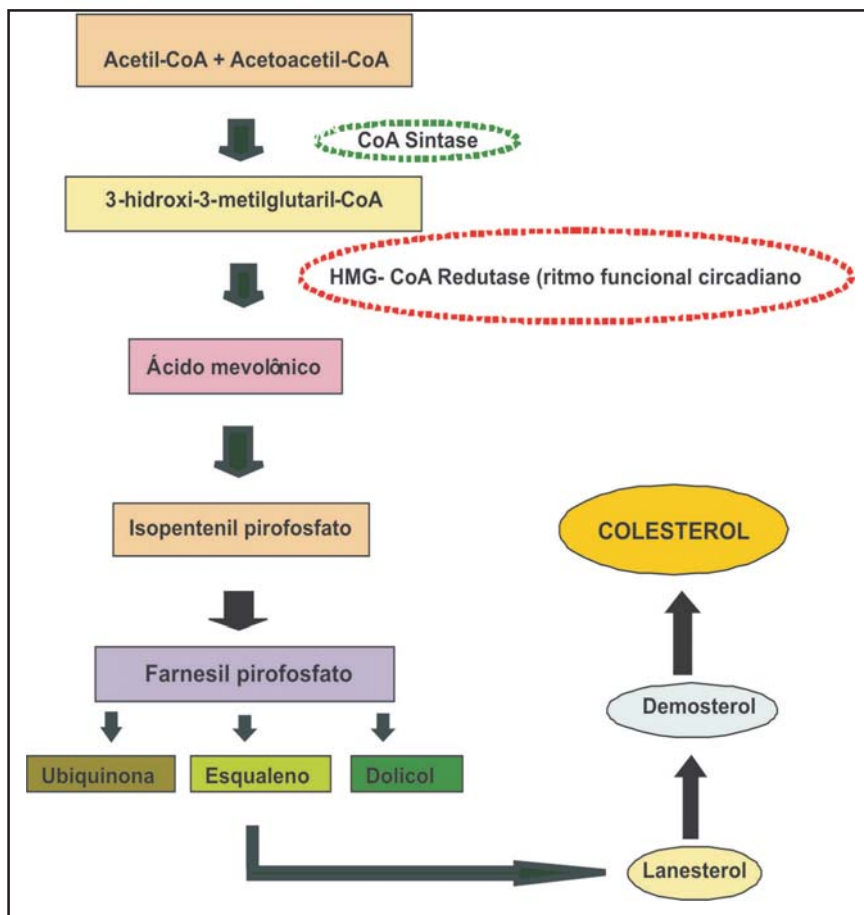


Figura 2 - Biossíntese do colesterol

Fonte: Elaboração própria

CoA redutase e resulta em um aumento da síntese do colesterol. Em contraste, o glucagon favorece a formação da forma inativa (fosforilada) dessa enzima, diminuindo assim a velocidade da síntese do colesterol.^{1,4,8.}

A síntese do colesterol também é regulada pela quantidade de colesterol captado pelas células durante o metabolismo das lipoproteínas. Os remanescentes dos quilomícrons e as lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) internalizadas pelas células do fígado e tecidos periféricos fornecem colesterol, que causa uma redução na transcrição do gene da HMG CoA redutase, levando à diminuição na síntese de novo colesterol.⁸

Outra forma de controlar a via metabólica do colesterol é a utilização terapêutica de drogas como as vastatinas que são inibidores reversíveis e competitivos da HMG-CoA redutase. Usadas para diminuir os níveis plasmáticos de colesterol em pacientes com hipercolesterolemia e insuficiência cardíaca, elas são drogas biotransformadas no fígado primeiramente pelo citocromo P450 3A4, sendo, portanto, susceptíveis a interações, devendo ser utilizadas mediante consenso e protocolos existentes.^{1,3,8,12,13,14,15}

2.2 HIPERCOLESTEROLEMIA

Indivíduos com altas dosagens de colesterol apresentam elevação de lipoproteínas de baixa densidade (LDLs), e os que apresentam altos níveis de triglicérides têm aumento de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLs), responsáveis pelo transporte de triglicérides endógenos. O HDL transporta colesterol e confere efeito protetor para cardiopatias.^{2,16}

A etiologia das dislipidemias pode ser primária, se associada a causa hereditária, e secundária, quando conseqüente a doença de base ou ao uso de medicamentos.² A distinção entre as formas primárias e secundárias nem sempre é fácil de ser estabelecida, pois as alterações químicas são semelhantes.¹⁶ As causas mais freqüentes de hiperlipoproteinemia secundária são diabetes melito, hipotireoidismo, alcoolismo e ingestão excessiva de gorduras saturadas.²

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença que afeta um número significativo de pessoas na população em geral, sendo conseqüência de elevados níveis de colesterol plasmático, principalmente na forma de lipoproteínas de densidade reduzida (LDLs).⁸

Esta doença foi descrita pela primeira vez por Carl Muller, em 1938,⁸ como um erro metabólico que, além de produzir níveis elevados de colesterol, originava enfartes do miocárdio em pessoas jovens. Nos anos 70, demonstrou-se que a hipercolesterolemia poderia existir, clinicamente, sob duas formas: a menos grave, a forma heterozigótica, e a mais devastadora, a homozigótica, de causa essencialmente genética, com alto risco para doença coronariana na segunda década de vida.⁵ Nesta forma, o paciente apresenta os dois alelos da doença e, na forma heterozigótica, possui apenas um alelo.⁸

Atualmente, a hipercolesterolemia familiar é descrita como uma desordem autossômica dominante causada por uma mutação no gene do receptor LDL, levando a uma deficiente eliminação das partículas de LDL e ao seu acúmulo no plasma. Pacientes heterozigotos apresentam duas a três vezes mais concentração de colesterol-LDL no plasma, uma moderada diminuição da concentração de colesterol-HDL, xantomatose tendinosa^{2,4,8,16} e doença cardiovascular aterosclerótica (CVD), comumente ocorrendo entre 35 e 55 anos de idade. A aterosclerose é um processo inflamatório contínuo que se inicia na infância pela elevação do colesterol plasmático, sendo potencializado ao longo da vida do indivíduo por outros fatores tais como: tabagismo, sedentarismo, dieta, uso de contra-ceptivos orais, obesidade e hipertensão,^{5,17,18} e diversos estudos demonstram que a aterosclerose é resultante de um complexo processo que envolve fatores deflagradores, em especial a fração oxidada do colesterol LDL.¹⁸ A dislipidemia compreende hipercolesterolemia e hiper-trigliceridemia, que são situações clínicas acompanhadas de anormalidades em lipoproteínas plasmáticas especializadas no transporte de lipídeos e constituem fator de risco para aterosclerose e doença coronariana.¹⁹ Os pacientes homozigotos e heterozigotos compostos apresentam concentrações de LDL no plasma de seis a oito vezes maior que o normal e, usualmente, manifestam CVD de forma precoce na infância.⁵ A aterosclerose tem sido considerada uma resposta à injúria representada pela perda do revestimento endotelial da parede vascular.^{18,19} Além disso, a presença de microrganismos em placas ateroscleróticas e níveis séricos elevados de vários antígenos relacionados pressupõem importante contribuição de agentes infecciosos, porém ensaios terapêuticos com antibióticos não obtiveram resultados consistentes que possam recomendar a sua utilização clínica.¹⁸

Nos casos em que a hipercolesterolemia tem origem numa dieta rica em colesterol, verifica-se que o excesso de colesterol, ao entrar nos hepatócitos, reprime a síntese dos receptores de LDLs, conduzindo ao aumento dos níveis de LDLs plasmáticos.⁵

A hipercolesterolemia caracteriza-se por níveis elevados de colesterol no sangue, principalmente na forma de LDL, resultado da sua superprodução e/ou subutilização, que poderão ter duas origens distintas: hipercolesterolemia familiar (HF), conseqüência de elevados níveis de colesterol plasmáticos, principalmente na forma de lipoproteínas de densidade reduzida (LDLs) ou de dieta muito rica em colesterol.⁸

O excesso de colesterol no sangue leva à aterosclerose, doença inflamatória que se reflete na formação de placas de ateroma, levando à diminuição da elasticidade da parede arterial e do lúmen do vaso arterial, originando um bloqueio parcial ou total do fluxo sanguíneo.^{8,19}

2.2.1 Manifestações clínicas da hipercolesterolemia

A hipercolesterolemia familiar é caracterizada pela deposição de colesterol nos tecidos, afetando, principalmente, córneas, pálpebras e tendões extensores. O colesterol depositado na pele das pálpebras forma as chamadas xantelasma. Quando o acúmulo se dá nos tecidos de conexão e ao redor dos tendões extensores, especialmente nos tendões de Aquiles e das mãos, origina os xantomas.^{2,4,8,16} A deposição ao longo da margem da córnea é conhecida como arco corneal.² A deposição de colesterol mais perigosa ocorre dentro das artérias, podendo causar doenças coronárias prematuras, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica.^{2,4} Também a capacidade do fígado de catabolizar a LDL-C fica prejudicada, levando a uma elevada concentração de ésteres de colesterol em circulação. Estes sofrem ação de enzimas oxidativas, e em sua forma oxidada acumulam-se no espaço subendotelial das artérias. Este acúmulo desencadeia uma resposta inflamatória do organismo: macrófagos são diferenciados e fagocitam os ésteres de colesterol oxidados formando as células espumosas carregadas de colesterol.^{18,20} À medida que ocorre o acúmulo de macrófagos no espaço subendotelial das artérias, o músculo liso que constitui as paredes desses vasos vai sendo danificado, e a elasticidade que as caracteriza vai se deteriorando. Numa fase avançada, estes depósitos podem levar a lesões mais graves com a formação de trombos que podem originar, por exemplo, obstruções nos vasos que irrigam o miocárdio, gerando o enfarte, o que caracteriza a disfunção vasomotora associada ao dano endotelial.²⁰

2.3 DOENÇAS CARDIOVASCULARES x COLESTEROL

As doenças cardiovasculares representam no mundo causa relevante de invalidez e óbito, ocasionando 12 milhões de mortes a cada ano. As seqüelas ocorrem em cerca de 20% a 30% dos indivíduos acometidos de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e acidente vascular encefálico.

No Brasil e na Bahia, continua sendo a maior causa de óbitos entre indivíduos adultos, a partir da quinta década de vida. Com o aumento da expectativa de vida da população, as doenças cardiovasculares (DCV) passaram a ter importância no quadro nosológico, e tanto o acidente vascular cerebral (AVC) como a doença isquêmica do coração (DIC) têm etiologia conhecida e fatores de risco bem estabelecidos.^{5,17,21}

Fatores como a urbanização das cidades no século XX, o desenvolvimento industrial e a globalização determinaram mudanças de comportamento como: menor atividade física, alteração nos hábitos alimentares, maior consumo de gorduras saturadas, tabagismo e estresse. A longevidade juntamente com os problemas decorrentes da mudança no estilo de vida acabaram por determinar um aumento na incidência das DCV. É um consenso entre os estudos realizados que fatores como hereditariedade, etnia, tabagismo, hipertensão, hiperlipidemias, ansiedade, estresse e obesidade, história familiar precoce de DIC e obesidade, de forma significativa a central, e diabetes são condicionantes ou determinantes para intercorrências cardiovasculares.^{15,16,17,21,22} Estudos realizados em grupos populacionais aborígenes humanos que habitam áreas isoladas dos apelos da globalização apresentam níveis de colesterol LDL entre 50-70 mgdl, semelhantes aos de neonatos, níveis estes compatíveis com o desenvolvimento normal e menor risco de doença cardiovascular.²³

A partir de dados coletados através de atestados de óbito, em 1998, no Brasil, constatou-se que o AVC foi a primeira causa de morte, seguida da DIC. Os estudos demonstram que é incontestável a função de dislipidemia, LDL-colesterol elevado e HDL-colesterol diminuído, hipertensão arterial sistêmica, fumo, idade, diabetes melito, independentes para aterosclerose e conseqüente DIC. Outros fatores também são importantes na etiologia do AVC, e a hipertensão sistólica é relevante. Como fatores predisponentes apontam-se história familiar precoce de DIC e obesidade, de forma significativa a central.²¹

É um consenso entre os estudos realizados que fatores como hereditariedade, etnia, tabagismo, hipertensão, hiperlipidemias, ansiedade, estresse e obesidade, além de doenças como diabetes, são condicionantes ou determinantes para intercorrências cardiovasculares^{16,21} e demonstram que a obesidade apresenta associação forte com a hipercolesterolemia.^{17,22}

Resumindo, os fatores de risco cardiovascular podem ser condicionantes (genéticos ou ambientais); causais (dislipidemia, hipertensão, tabagismo, intolerância a glicose e diabetes); e predisponentes (sobrepeso e obesidade central, inatividade física, estresse psicológico).^{10,17,21}

Estudos experimentais, epidemiológicos, ensaios clínicos e metanálises estabeleceram claramente a relação entre dislipidemia e aumento do risco de morte. A elevação dos níveis plasmáticos de colesterol de baixa intensidade (LDL-C) — responsável pelo transporte do colesterol para os tecidos —, a redução de colesterol de alta intensidade (HDL-C) — responsável pelo transporte do colesterol para fora dos tecidos — e o aumento de triglicérides são fatores de risco para eventos cardiovasculares, sendo esta a principal causa de morte no mundo.^{24,25} Descrevendo a história natural da doença arterial coronária (DAC), é importante afirmar que se inicia na infância com lesão inicial infiltrativa, progride na adolescência para estria gordurosa e, na fase adulta, ocorre o estabelecimento das placas maduras, sendo as manifestações clínicas mais comuns a partir da quinta década de vida. Atualmente, já não é discutível a relação dos níveis séricos de colesterol e das dislipidemias com a doença arterial coronária, pois já está alicerçada em evidências.^{5,24,26,27}

2.4 SÍNDROME METABÓLICA

A obesidade central tem sido considerada problema relevante em países em desenvolvimento, caracterizando-se como epidemia crescente, o que favorece a elevação da prevalência da síndrome metabólica e de doenças cardiovasculares que estão a exigir medidas preventivas e curativas tendo em vista o risco para seus portadores.²² A dislipidemia associada à síndrome metabólica apresenta a peculiaridade da elevação moderada de níveis das triglicérides, diminuição do HDL-colesterol e níveis normais de LDL-colesterol, com predominância da LDL pequena e densa (fenótipo tipo B) e aumento da lipoproteína contendo apoB.¹¹ As estatinas são drogas eficazes frente às lipoproteínas contendo apoB e LDL, os fibratos agem sobre triglicérides e elevam o HDL-colesterol. A associação de estatinas e fibratos apresenta excelentes resultados quando administrada em pacientes portadores da síndrome metabólica, reduzindo os riscos para doenças cardiovasculares.^{8,19,22,28} A síndrome metabólica é composta de

vários achados clínicos e laboratoriais, incluindo: obesidade central, resistência à insulina, hipertensão arterial, aumento de triglicérides, redução de HDL-colesterol e um estado pró-inflamatório e pró-trombótico.^{22,29}

A exemplo do que já acontece no tratamento do diabetes tipo 2 e da hipertensão arterial, a associação de agentes hipolipemiantes com ação diversa e ao mesmo tempo complementares tem se apresentado como atraente para os prescritores nos casos de pacientes diabéticos, obesos, com síndrome metabólica e hipertensos.^{25,30} É importante salientar que os fármacos devem ser usados em associação com o tratamento não-farmacológico, e não em sua substituição, e que a administração desse tipo de medicação deve ser precedida por uma avaliação minuciosa de suas indicações (diagnóstico correto da dislipidemia), sendo necessários controles sucessivos para monitorar a resposta e a tolerabilidade.^{3,31}

Nas últimas décadas, tem-se observado um avanço significativo no entendimento da inter-relação entre as desordens lipídicas e a prevenção da doença coronariana isquêmica, e tem sido um objetivo científico fundamental a identificação dos agentes terapêuticos.³² Novos conhecimentos sobre a importância de partículas como HDLs, triglicérides, grandes VLDLs, LDLs pequena e densa, bem como da relação Apo B/Apo A₁³ e o reconhecimento do significado clínico da dislipidemia mista — que representa hoje pelo menos 40% dos casos de dislipidemias e acomete principalmente pacientes diabéticos, pré-diabéticos, obesos, com sobrepeso, com síndrome metabólica (SM) ou hipertensão arterial — têm levado à necessidade de atuação mais abrangente na abordagem das dislipidemias. Entre os efeitos observados com esse grupo de drogas (*in vitro*, em modelos animais e na clínica), destacam-se: modulação da função endotelial, remodelação da parede vascular, estabilização e reversão da lesão aterosclerótica, redução da área de infarto e cardioproteção, ações antiinflamatória, antioxidante e antiimunitária, modulação da angiogênese, ação antitrombótica, prevenção e redução da doença isquêmica e redução de todas as causas de mortalidade.²⁷

O tratamento não-farmacológico deve sempre estar associado e é recomendado para todo paciente portador de síndrome metabólica. Entretanto, nem sempre se alcança o controle adequado dos fatores de risco cardiovascular encontrados na síndrome (obesidade, hipertensão, dislipidemia, diabetes) e o tratamento farmacológico se faz necessário.²²

A dislipidemia associada à síndrome metabólica é tipicamente caracterizada por elevação moderada dos níveis dos triglicérides, diminuição do HDL-colesterol e níveis normais de LDL-colesterol, mas com predomínio da LDL pequena e densa (fenótipo tipo B), além de aumento geral das lipoproteínas contendo apoB.^{8,11,22} Entretanto, como a síndrome metabólica é caracterizada por múltiplas anormalidades lipídicas, a escolha da droga depende da alteração metabólica predominante.⁸

Pacientes portadores de síndrome metabólica apresentam risco aumentado de desenvolver diabetes melito ao longo do tempo, sendo essenciais as medidas preventivas para evitar sua ocorrência. Indubitavelmente, a mudança do estilo de vida parece ser a medida isolada mais eficaz.²⁴ A presença do diabetes sempre coloca o paciente na posição de alto risco de doença coronária.²⁴ Outras drogas são utilizadas para tratar hipercolesterolemia como derivados do ácido fíbrico ou fibratos; seqüestrantes de ácidos biliares ou ezetimiba e ácido nicotínico.^{2,20}

Os fibratos são eficientes em reduzir os níveis elevados de triglicérides, aumentar o HDL-colesterol e melhorar o fenótipo do LDL-colesterol aumentando seu tamanho. O ácido nicotínico tem aspecto similar aos fibratos e também pode ser associado às estatinas. Ele aumenta os níveis de HDL-colesterol, mas também pode elevar a glicemia. A combinação de fibratos e estatina é muito eficiente e já foi constatada em estudo realizado com um grupo de 44 pacientes diabéticos.² No entanto, a combinação de agentes hipolipemiantes requer monitoramento laboratorial das enzimas hepáticas e de creatinina fósforo e potássio (CPK), bem como às condições clínicas e a medicação utilizada pelo paciente, além de manifestações outras como dores musculares e alterações urinárias.^{10,25} Os intervalos, portanto, podem ser mensais, trimestrais, semestrais ou anuais e sempre sucessivos, no intuito de verificar a resposta do paciente à droga, à eficácia e à tolerabilidade.²⁵

2.5 ESTATINAS

As estatinas são hipolipemiantes que atuam através da inibição específica da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase — HMG-CoA redutase —, enzima fundamental na síntese do colesterol, levando à redução do colesterol tecidual e à elevação dos receptores LDL.^{1,7} Os inibidores

da HMG-CoA redutase (vastatinas ou estatinas) constituem uma notável classe de medicamentos redutores de colesterol e têm sido associados a uma expressiva diminuição da morbidade e mortalidade cardiovascular para pacientes em prevenção primária ou secundária da doença coronariana. São drogas que pertencem ao grupo farmacológico dos redutores de LDL-C de boa eficácia e tolerância pelos pacientes.⁷

A primeira geração de estatinas é constituída de produtos quimicamente similares (lovastatina, pravastatina e sinvastatina) derivados da fermentação de fungos. As estatinas de última geração (atorvastatina, fluvastatina e cerivastatina) são sintéticas e de estrutura química diferente.²⁸ A mevastatina, a pravastatina e a sinvastatina resultam do metabolismo de cepas de *Aspergillus terreus* e têm ação competitiva e reversível.^{1,7} As estatinas em uso atualmente são: lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina; há algumas mais recentes (rosuvastatina, itavastatina) ainda não disponíveis para uso.

A utilização de doses baixas de estatinas confere a esses medicamentos o *status* de apresentar risco de provocar lesão hepática e/ou muscular equivalente ao do placebo. Doses mais altas aumentam esse risco em até dez vezes e são dose-dependentes.¹⁰ Em análise de ultrassonografia, a utilização de sinvastatina em doses baixas não foi eficaz em reduzir a proliferação neointimal após angioplastia com implante de *stents*.³⁰ A opção deve ser priorizada a partir do quadro clínico; em casos de risco alto a moderado, deve-se utilizar pravastatina, sinvastatina, rovastatina e atorvastatina; em situações clínicas primárias, o tratamento inicial deve ser não farmacológico.¹⁹

Estudos têm demonstrado que, além da ação dislipidêmica, essas drogas apresentam outros efeitos considerados pleiotrópicos como melhora da capacidade antiinflamatória da função endotelial, desagregação de plaquetas, trazendo benefícios à hemostasia, e redução da hipertrofia miocárdica; além disso, elas interferem na biodisponibilidade do óxido nítrico, promovem efeitos oxidantes, propriedades antiinflamatórias e estabilização das placas ateroscleróticas.^{29,32,33}

Os efeitos pleiotrópicos das estatinas afetam mecanismos que influenciam a estabilidade da placa de ateroma, além de revelarem outras potencialidades de aplicação clínica mais alargada. A tendência atual vai no sentido de recomendar ensaios clínicos mais aprofundados sobre os

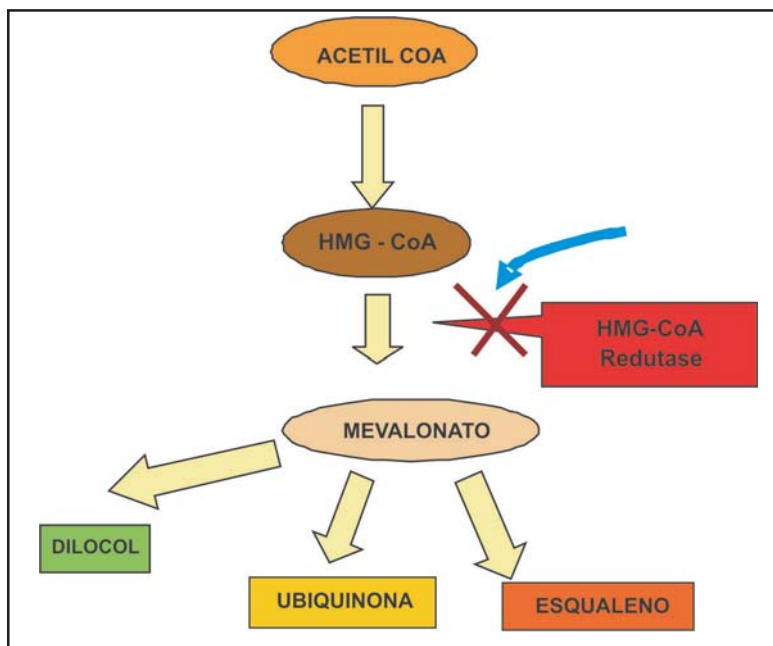


Figura 3 - Ponto de ação dos inibidores da HMG-CoA redutase
 Fonte: Elaboração própria.

efeitos adicionais das estatinas, de modo a esclarecer diferenças de ação e repercussões antagonicas dose-dependentes, antes da sua utilização clínica em doentes com dosagem normal de colesterol e outras patologias que eventualmente beneficiem aqueles efeitos.²⁶

Algumas estatinas como sinvastatina, lovastatina, cerivastatina e atorvastatina são biotransformadas no fígado primariamente pelo citocromo P450 3A4, sendo, portanto, susceptíveis à interação com drogas co-administradas pela potencial inibição desse sistema enzimático.¹³

O uso contínuo das estatinas reduz a mortalidade e morbidade cardiovascular pela ação da droga sobre as placas de ateromas. Em 1994, foi demonstrado, através de estudo denominado 4S Scandinavian Sinvastatin Survival Study Group, que as estatinas previnem a oxidação de LDL, formação de células espumosas, reduzem a resposta inflamatória que acompanha a aterosclerose, normalizam os fenômenos de coagulação e fibrinólise, melhorando a função endotelial, e todas as propriedades apontadas parecem ser reguladas por compostos isoprenóides intermediários da rota metabólica da HMG- CoA redutase.^{12,35}

Tem sido referida alopecia induzida por inibidores seletivos da HMG-CoA redutase. De um total de 229 casos de alopecia induzida por fármacos, registraram-se 30 (13,1%) por estatinas, sendo 21 em mulheres (70%) e 9 em homens (9%): dois por sinvastatina, dois por cerivastatina, um por lovastatina, um por pravastatina, um por fluvastatina e 23 por atorvastatina. Os casos foram considerados leves, e em 80% o problema cessou com a retirada da droga.³⁶

Estudos experimentais indicam que as estatinas podem também ter ação sobre o tecido ósseo, reduzindo nos osteoclastos a reabsorção e aumentando a formação óssea nos osteoblastos.^{34,37} Esse fenômeno se deve à elevação da produção de BMP-2 pelas estatinas, estimulando a diferenciação de células mesenquimais em condrócitos ou em osteoblastos, no bloqueio da conversão de HMG-CoA em ácido mevalônico e ainda na deficiência dos metabólitos inibindo a prenilação de proteínas, o que determina a apoptose dessas células.³⁷ Em humanos, os estudos não são tão positivos, considerando-se as diferentes razões que levam à perda óssea. A crença de que as estatinas reduzem o risco de fraturas poderia levar os clínicos a prescrevê-las para o tratamento da osteoporose, contudo, tal atitude não encontra qualquer apoio na literatura.³⁴

A apoE associada à DA está intimamente relacionada com outras doenças: doenças cardíacas (infarto do miocárdio, estenoses de válvulas cardíacas e artérias), hiperliproteinemia tipo III, além de condições nas quais seu papel ainda não foi totalmente esclarecido.¹¹ Estudos clínicos recentes apontam uma associação entre o uso de estatinas e a redução da doença de Alzheimer pela diminuição da síntese do colesterol, sugerindo uma forte ligação entre altos níveis de colesterol sanguíneo e essa doença.¹ Entretanto, ainda não é aconselhável a utilização primária de estatinas na prevenção de demência ou perda de memória.³⁸ A ação antiinflamatória ligada às estatinas é determinada pela redução dos níveis de fator de necrose tumoral alfa em pacientes com insuficiência cardíaca. Inibem também certas citocinas pró-inflamatórias, potencializam a síntese de óxido nítrico e promovem a normalização e melhoria da função cardíaca, induzem a neoformação de vasos na presença da isquemia de maneira similar ao fator de crescimento endotelial. Esses inibidores são benéficos em situações de insuficiência cardíaca isquêmica ou não.^{12,18,39}

Outra característica importante dessas drogas é a capacidade de causar dependência, o que pode acarretar riscos quando sua retirada é abrupta.⁴⁰

Outras drogas são utilizadas para hipercolesterolemia como os fibratos, que são eficientes em reduzir os níveis elevados de triglicérides, aumentar o HDL-colesterol e melhorar o fenótipo do LDL-colesterol aumentando seu tamanho. O ácido nicotínico tem aspecto similar aos fibratos e também pode ser associado às estatinas. Ele aumenta os níveis de HDL-colesterol, mas também pode elevar a glicemia. A combinação de fibratos e estatina é muito eficiente, o que já foi constatado em estudo realizado com um grupo de 44 pacientes diabéticos.^{15,41}

O manejo do paciente portador de hipercolesterolemia pode ser medicamentoso e não-medicamentoso. Levando-se em consideração os riscos, o manejo deve ser inicialmente não-medicamentoso¹⁵ com a instituição das práticas que envolvem as modificações de estilo de vida (MEV).³¹ (QUADRO 1)

2.5.1 Interações e efeitos adversos das estatinas

Quando o objetivo é reduzir o risco cardiovascular, há controvérsias quanto à indicação das estatinas no tratamento das dislipidemias; a dose que, mesmo quando aumentada, não é impactante na redução do LDL, reduz apenas 6% em média os níveis séricos de LDL-colesterol. O segundo aspecto bastante discutido é a segurança desde a retirada de cerivastatina da prática clínica em agosto de 2001. Doses baixas apresentam eventos adversos ou riscos comparáveis a placebo em relação ao fígado.

LDL- c (mg/dl)	Risco	Orientação	Tempo
Até 159	★	MEV	6 meses
160/190		MEV	3 meses
> 190	★	Fármaco	
Até 160	★	MEV	3 meses
> 160		Fármaco	
100/129	★	MEV	3 meses
• 130		Fármaco	

★ Risco elevado ☆ Risco baixo

Quadro 1 - Orientação para o tratamento de acordo com o risco

Fonte: VALE MARTINEZ³¹

Nota: MEV= Mudança de estilo de vida

do e aos músculos; contudo quando se elevam as doses, elevam-se também os riscos.¹⁰

Em relação à microalbuminúria, que é considerada atualmente um indicador de risco cardiovascular associado a outros fatores ateroscleróticos, podendo representar o marcador renal que acompanha o processo angiogênico, estudos em animais e *in vitro* demonstraram efeitos benéficos desses fármacos em vários modelos de nefropatia, incluindo redução de excreção urinária de proteínas. Atualmente, estão sendo viabilizados estudos para investigar os efeitos da estatina na redução da microalbuminúria.⁴¹

Alguns efeitos adversos das estatinas têm sido relatados e incluem cefaléia, mialgia, faringite e interação com outros medicamentos metabolizados no citocromo P450.^{6,12}

A administração de estatina pode ser causa rara de rabdomiólise, ocorrendo em geral associada ao aumento de seus níveis séricos, sobretudo pela polifarmácia com a utilização de drogas que interferem em seu metabolismo. Miosite e rabdomiólise são decorrentes de interações farmacocinéticas pelo uso concomitante de imunossupressores, antibióticos do grupo macrolídeos, antagonistas de cálcio e antidepressivos porque determinam aumento no nível sérico da estatina. Rabdomiólise é um possível efeito colateral do uso das estatinas e consiste em necrose muscular com liberação de constituintes musculares na circulação.⁴² As miopatias associadas às estatinas são dose-dependentes, e sua incidência aumenta até cinco vezes quando lovastatina, sinvastatina, atorvastatina são coadministradas com certos medicamentos como fibratos, especialmente gemfibrozil, bloqueadores de canais de cálcio, imunossupressores (ciclosporina), agentes antifúngicos (itraconazol, cetoconazol, fluconazol), drogas anti-retrovirais como os inibidores de protease¹ e combinações destas e outras drogas, incluindo suco de *grapefruit*.⁷

Um estudo transversal realizado na Espanha com pacientes de um Centro de Saúde em área urbana, em que foram selecionados 384 pacientes que consumiam estatina por longo período e ao mesmo tempo outras drogas terapêuticas, em torno de cinco diferentes princípios ativos, concluiu que a estatina causou interações em 14,3% dos pacientes, sendo mais significativas nos homens do que nas mulheres. Evidenciou-se ainda que a estatina pode alcançar níveis plasmáticos elevados e modificar efei-

tos de outras drogas, principalmente as que utilizam o citocromo P450 no seu metabolismo.⁴³

As interações referentes às estatinas estão associadas ao seu metabolismo através do citocromo P450 (exceto a pravastatina), o que facilita sua possibilidade de interação com alimentos, por exemplo, com certas frutas cítricas. A pravastatina se apresenta como o composto de maior segurança, uma vez que é glucuronidado.^{18,33} A lovastatina, a sinvastatina e a atorvastatina são metabolizadas pela via do citocromo hepático (CYP-450)3 A4, e a fluvastatina, pela via do citocromo hepático 2C9. A pravastatina não sofre oxidação e é metabolizada diretamente por sulfatação. Embora a cerivastatina tenha saído do mercado sob a suspeita

Inibem 3A4	Ciclosporina Antibióticos macrolídeos Azóis antifúngicos Inibidores de proteases Suco de uva Verapamil
Inibem 2C9	Amiodarona Cimetidina Ticlopidina Trimetoprim -sulfametoxazol Azóis antifúngicos
Inibem -Competem com o CYP-450 (?)	Fibratos Niacina
Induzem 3A4 y 2C9	Rifampicina Fenitoína Barbitúricos
Diminuem absorção gastrointestinal	Colestiramina

Quadro 2 - Interações farmacológicas das estatinas
Fonte: O'GARA.²⁸

de ter causado vários óbitos, era mais segura por apresentar várias vias de metabolização: 3 A 4 e 2C8.^{2,13,36,42}

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças cardiovasculares, o risco de enfarte e outros eventos decorrentes da hipercolesterolemia, tão frequentes na sociedade contemporânea, são problemas relevantes para a saúde pública, seja pela elevada taxa de óbitos, seja pela possibilidade de causar invalidez.⁵ As populações de áreas urbanas em países desenvolvidos ou emergentes estão cada vez mais

cedo expostas a fatores externos como sedentarismo, tabagismo, novos hábitos alimentares, como ingestão de alimentos ricos em gorduras saturadas, além de fatores intrínsecos como diabetes tipo II, hipercolesterolemia familiar e obesidade infantil.^{22,25} Estudos deixam cada vez mais evidente a necessidade de redução dos níveis de colesterol e do risco de doenças coronárias em pacientes diabéticos. A opção terapêutica em relação às estatinas mostra que a intervenção com esses fármacos hipolipemiantes reduz significativamente o risco de complicações. Contudo, é de fundamental importância a valorização dos critérios para a inclusão do paciente em terapêuticas medicamentosas, considerando-se que as estatinas não são drogas isentas de eventos adversos — seus principais efeitos colaterais incluem aumento das enzimas hepáticas (AST e ALT) e muscular (CK) —, não podem ser retiradas de uso abruptamente e não trarão benefícios significativos se o paciente não for avaliado rotineiramente. O tratamento deve ser interrompido ou diminuído no caso de um aumento significativo das AST ou ALT ($> 3x$ LSN), ou CK ($> 10x$ LSN), pois o uso prolongado de estatinas e/ou fibratos pode induzir a miopatia crônica e até a fraturas ósseas.^{3,6,25} Portadores de hipercolesterolemia e doença arterial coronária (DAC), quando submetidos a tratamento dietético e farmacológico hipolipemiante com as estatinas apresentam menor recorrência de eventos coronários, redução da mortalidade cardiovascular e de mortalidade em geral.^{14,25,27}

REFERÊNCIAS

- 1 REMIÃO, F. et al. **Estatinas e inibidores da HMG-CoA Redutase**. Disponível em: <<http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0405/estatinas/index.htm>>. Acesso em: 4 fev. 2007.
- 2 SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Consenso brasileiro sobre dislipidemia: detecção, avaliação e tratamento**. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/consenso/1994/6301/63010014.pdf>>. Acesso em: 4 fev. 2007.
- 3 CARAMELLI, B.; FONSECA, F.A.H. Prevenção das complicações da aterosclerose: do estilo de vida à análise farmacoeconômica das estatinas. **RBM: R. Bras. Med.**, São Paulo, v.61, n.7, p.460-467, jul. 2004. Disponível em: <http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r002&cid_edicao=358>. Acesso em: 14 fev. 2007.
- 4 GONÇALVES, M.R. et al. Produtos naturais inibidores da enzima HMG CoA redutase. **R. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v.81, n.3/4, p.63-71, 2000.
- 5 GUIMARÃES, A.C. Fatores de risco: prevenção das doenças cardiovasculares no século 21. **Hipertensão**, São Paulo, v.5, n.3, p.103-106, 2002.
- 6 CARVALHO, A.A.S.; LIMA, U.W.P.; VALIENTE, R.A. Miopatia associada a estatina e fibrato: estudo de oito pacientes. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v.62, n.2, jun. 2004.

- 7 FONSECA, F.A.H. Farmacocinética das estatinas. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v.85, p.9-14, out. 2005. Suplemento 5.
- 8 JANEIRO, A.; MATOS, D.; ALVES, D. **Colesterol: regulação bioquímica 2006.** Disponível em: <www.dqp.fc.ul.pt/cadeiras/regibioq/monografias/colesterolmonografia.pdf>. Acesso em: 15 fev. 2007.
- 9 NAOUM, F.A. Alterações dos perfis lipídicos nas anemias. *R. Bras. Hematol. Hemoter., Santos*, v.27, n.3, p.223-226, 2005.
- 10 BORGES, J.L. Combinação de fármacos na abordagem das dislipidemias: associação entre estatinas e niacina. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v.85, p.36-41, out. 2005. Suplemento 5.
- 11 OJOPI, E.P.B.; BERTONCINI, A.B.; DIAS NETO, E. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. *R. Psiquiatr. Clín.*, São Paulo, v.31, n.1, p.26-33, 2004.
- 12 JORGE, P.A.R. et al. Effects of atorvastatin, fluvastatin, pravastatin e simvastatin on endothelial function lipid peroxidation and aortic atherosclerosis in hypercholesterolemia rabbits. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v.84, n.4, p.314-319, 2005.
- 13 FONSECA, F.A.H. **Existem diferenças entre as estatinas para a ocorrência de rabdomiólise?** São Paulo: Setor de Lípidos, Aterosclerose e Biologia Vascular - Disciplina de Cardiologia, EPM-UNIFESP. Disponível em: <<http://www.msd-brazil.com/salaconferencia/conf12/index.htm>>. Acesso em: 24 de janeiro de 2008.
- 14 ZAMBRANO, C. et al. Efecto del tratamiento con estatinas en la insuficiencia cardíaca crónica: registro GESICA. *R. Argent. Cardiol.*, Buenos Aires, v.73, n.4, p.264-270, jul./ago. 2005.
- 15 PICON, P.D.; POLANCZIK, C.A.; AMARAL, K.M. Dislipidemias em pacientes de alto risco para desenvolver eventos cardiovasculares. In: PICON, P.D.; BELTRAME, A. (Ed.). **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais, 2002. p.125-146.
- 16 LÓPEZ BILBAO LA VIEJA, Ignacio. Hiperlipoproteinemias. *Cuad. Hosp. Clín.*, La Paz, v.45, n.2, p.38-50, 1999. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/>>. Acesso em: 15 jul. 2007.
- 17 CORONELLI, C.L.S.; MOURA, E.C. de. Hipercolesterolemia em escolares e seus fatores de risco. *R. Saúde Públ.*, São Paulo, v.37, n.1, p.402-407, 2003. Disponível em: <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext>. Acesso em: 24 jun. 2007.
- 18 ESPOCARTTE, R. et al. Aterosclerose: inflamação e infecção. *R. Soc. Cardiol. Estado do Rio de Janeiro*, Rio de Janeiro, v.17, n.1, p.19-25, jan./mar. 2004.
- 19 WANNMACHER, L.; COSTA, F.A. Estatinas: uso racional na cardiopatia isquêmica. In: **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**, Brasília, DF, v.1, set. 2004.
- 20 SOTOMAYOR, A.M. et al. Interés terapéutico de las estatinas en el tratamiento de la aterosclerose. *Ars Pharmaceutica*, Sevilha, v.40, n.4, p.217-231, 1999.
- 21 SANTOS FILHO, R.D.; MARTINEZ, T.L. da R. Fatores de risco para doença cardiovascular: velhos e novos fatores de risco, velhos problemas. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, São Paulo, v.46, n.3, p.212-214, jun. 2002.
- 22 BARRETO FILHO, J.A.S. Tratamento farmacológico e cirúrgico da síndrome metabólica. *R. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*, São Paulo, v.14, p.671-676, 2004.
- 23 RIGOTTI, A. Terapia hipolipemiante combinada. *Bol. Esc. Méd.*, Santiago, v.30, n.1, p.31-33, 2005.

- 24 BASSAN, R. Ensaios clínicos recentes em dislipidemia: lições do ASCOT-LLA, ALLHAT-LLP e HPS. **R. Soc. Cardiol. Estado do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, v.17, n.2, p.83-87, abr./jun. 2004.
- 25 MARTINEZ, T.L. da R.; NASCIMENTO, H.M. do. Periodicidade e escolha de exames laboratoriais na terapia hipolipemiante. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v.85, p.6-8, out.2005. Suplemento 5.
- 26 SILVA, J.M. e; SALDANHA, C. Efeitos hipolipemiantes e pleiotrópicos das estatinas. **Bol. SPHM**, Lisboa, v.21, n.2, p.16-26, abr./jun. 2006.
- 27 ALBUQUERQUE, D.C. et al. Estatinas nas síndromes coronárias agudas: há evidências suficientes para sua utilização? **R. Soc. Cardiol. Estado do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, v.17, n.2, p.88-96, abr./jun. 2004.
- 28 O'GARA, P.T. Common drug interactions in cardiology. **ACC Curr. J. Rev.**, New York, v.11, n.4, p.19-23, July 2002.
- 29 VACANTI, L. et al. Síndrome metabólica secundária. **R. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, São Paulo, v.14, n.4, p.636-645, jul./ago. 2004.
- 30 JET DE PAULA, L.F. et al. O uso das estatinas em doses baixas influi na proliferação neo-intimal após implante de stents?: análise volumétrica tardia com ultra-som intracoronário. **Can. J. Cardiol.**, Oakville, v.19, 2003. Suppl. SA. Disponível em: <<http://www.pulsus.com/ccc2003/abs/a141.htm>>. Acesso em: 28 set. 2007.
- 31 VALE, A.A.L.; MARTINEZ, T.L. da R. **Hipercolesterolemizantes**: bases para seu uso: evidências recentes. Disponível em: <educacao.cardiol.br/pec/aterosclerose/fasciculos/2002a1f2m1/art01.htm-25k>. Acesso em: 15 jul. 2007.
- 32 ECHEVERRI, D.; BUITRAGO, L.; MONTES, F.R. Pleiotropic effect of statins: useful pharmacological characteristics in prevention, treatment and regression of cardiovascular disease. **R. Colomb. Cardiol.**, Bogotá, v.12, n.3, p.95-102, Sept. 2005.
- 33 TOUSOULIS, D. et al. Statins in heart failure: beyond the lipid lowering effect. **Int. J. Cardiol.**, Amsterdam, v.115, n.2, p.144-150, Feb. 2007.
- 34 BRAGA JUNIOR, J.W.R. et al. Estatina e densidade mineral: mitos e verdades. **R. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v.42, n.2, p.111-114, mar./abr. 2002.
- 35 NOVAZZI, J.P. et al. Terapia combinada de colestiramina e inibidores da HMGCoA Redutase na prevenção secundária da doença coronária. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v.70, n.3, p.155-158, 1998.
- 36 PEMÁN, C.N. et al. Alopecia inducida por inibidores selectivos de la HMG-COA Reductasa (estatinas). **Actas Dermosifiliogr.**, Barcelona, v.95, p.95, 2004. Supl. 1. Disponível em : <misabelhigueras.enredfarma.org>. Acesso em 15 jul. 2007.
- 37 BAUER, D.C. et al. Use of statins and fracture results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v.164, p.146-152, 2004.
- 38 SIERRA ARIZA, I.D. Estatinas en prevención de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular: donde estamos ? **R. Fac. Med.**, Bogotá, v.54, n.2, p.69-72, abr./jun. 2006.
- 39 ARAB, G. et al. Función de los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa en la enfermedad cardiovascular. **Arch. Venez. Farmacol. Ter.**, Caracas, v.22, n.1, p.13-18, 2003.
- 40 CENTRO DE MÍDIA INDEPENDENTE BRASIL. **Estatinas: muitos riscos no uso, mais riscos se parar de tomar**. Disponível em : <<http://www.midiaindependente.org>>. Acesso em: 29 jan. 2008.

41 DIAS, P. et al. Estatinas e microalbuminúria. **Med. Interna**, Coimbra, v.10, n.2, p.101-109, 2003.

42 GAMA, M.P.R. et al. Rabdomiólise devido ao uso de estatina em altas doses: relato de caso. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, São Paulo, v.49, n.4, p.604-609, ago. 2005.

43 MINAME, M.H. et al. O uso de estatinas é benéfico para pacientes com insuficiência cardíaca? **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v.88, n.5, p.127-131, maio 2007.

Ácidos graxos poliinsaturados essenciais

*Christiano Oliveira
George Oliveira
Larissa Dantas Fracassi
Roberto Paulo Correia de Araújo*



Nota: Disponível em: <http://www.novomilenio.br/novogourmet/img/noticia/45.jpg>

As principais fontes de AGPEs ω -3 são os peixes de água fria, óleos de peixe e alguns óleos vegetais. O ácido α -linolênico é encontrado principalmente no óleo de canola, de soja, em sementes de linhaça e, em pequena quantidade, em gemas de ovo. Já o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA) são encontrados nos peixes e crustáceos de água fria, como salmão, sardinha, atum e camarão, bem como caviar e ostra. Óleos vegetais como os de girassol, gergelim, cártamo e milho são importantes fontes dietéticas de ácidos graxos ω -6. Cereais integrais, grãos, tubérculos e verduras apresentam quantidades ínfimas de gorduras, mas podem contribuir com aproximadamente 10% da obtenção de AGPEs ω -6.

1 CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

O tema é particularmente oportuno, dentre outros motivos, porque existe uma discrepância entre as atuais recomendações dietéticas do United States Department of Agriculture¹ e as mais rigorosas recomendações da American Diabetes Association² e da American Heart Association.³ Essa discrepância reflete o rápido fluxo de novos conceitos e compreensões em mutação sobre o tema. Por outro lado, esclarecer os diferentes tipos de gordura presentes em alimentos comuns assim como trocar o ruim pelo bom, isto é, trocar as gorduras saturadas e *trans* por ácidos graxos poliinsaturados essenciais (AGPEs), pode ser difícil e, por vezes, se mostra uma tarefa confusa. O problema representa um desafio alarmante em muitos países ocidentais, sobretudo nos EUA. A exata compreensão do que são os ácidos graxos poliinsaturados *cis* e em que consiste o problema na ingestão de ácidos graxos poliinsaturados *trans* é foco de pesquisas recentes. Além disso, os meios para informar rapidamente a grandes comunidades os benefícios de uns e malefícios de outros representam hoje um esforço que tem suscitado a atenção de vários grupos de pesquisa e de governos pelo mundo afora.⁴

A constante descoberta de evidências científicas sobre os potenciais efeitos benéficos dos ácidos graxos poliinsaturados tem recebido atenção dos profissionais de saúde e de pesquisadores, bem como da população em geral, cada vez mais cientes da importância da dieta no bem-estar físico e mental. Diferentes tipos de gordura, como ácidos graxos saturados, insaturados, poliinsaturados e *trans* são consumidos diariamente como integrantes básicos da dieta.⁵ Os ácidos graxos poliinsaturados essenciais são lipídios de cadeia longa, precursores de uma série de moléculas requeridas para o crescimento e manutenção da saúde, que não são sintetizados pelo organismo, sendo, portanto, componentes necessários da dieta humana.⁶ Dentre os ácidos graxos essenciais, destaca-se a série ômega-3 (ω -3) pelas suas características inibidoras da inflamação. Entretanto, em virtude das mudanças no padrão dietético humano, têm-se uma predominância de ingestão de ácidos graxos ômega-6 (ω -6), de características pró-inflamatórias, em detrimento dos ômega-3 (ω -3). Considerando que essas duas famílias competem como substratos das mesmas enzimas, o balanço ω -6: ω -3 é de grande importância para a manutenção do equilíbrio metabólico, principalmente na produção dos seus derivados. Acredi-

ta-se que o agravamento de algumas doenças, principalmente de origem inflamatória, pode estar associado a uma dieta inadequada, e muitos estudos têm avaliado o impacto da suplementação de ω -3 em diferentes alterações funcionais e comportamentais.

2 ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS ESSENCIAIS (AGPEs) SÉRIES ω -3 e ω -6

Existem três famílias de ácidos graxos poliinsaturados comumente consumidos na dieta: ômega-9 (ω -9), ômega-6 (ω -6) e ômega-3 (ω -3), os dois últimos considerados essenciais.⁷ As séries ω -6 e ω -3 são assim denominadas em virtude de a primeira das suas ligações duplas começar, respectivamente, no sexto e no terceiro átomo de carbono a partir do radical metil.⁸ Os lipídeos de 18 átomos de carbono que pertencem a essas famílias são denominados ácido α -linolênico (18:3 ω -3) e ácido linoléico (18:2 ω -6) (FIGURA 1). Estes ácidos graxos sofrem ação das mesmas enzimas dessaturases (Δ 5, Δ 6 dessaturases) e também utilizam a mesma enzima elongase para sintetizar seus derivados com 20 átomos de carbono: o ácido eicosapentaenóico (EPA) (20:5 ω -3) e o ácido araquidônico (AA) (20:4 ω -6). Em ordem de preferência, os substratos para essas enzimas são ω -3 > ω -6.⁷ As séries não são interconvertidas no organismo humano e cada uma delas origina produtos de oxidação potencialmente distintos.⁸

Série ω -6		Número de insaturações
Ácido linoléico (AL)	C18:2 (n-6)	
Ácido γ -linolênico	C18:3 (n-6)	
Ácido Dihomo γ -linolênico	C20:3 (n-6)	
Ácido Araquidônico (AA)	C20:4 (n-6)	
Série ω -3		Número de carbonos
Ácido α -linolênico (AAL)	C18:3 (n-3)	
Ácido octadecatetraenóico	C18:4 (n-3)	
Ácido Eicosatetraenóico	C20:4 (n-3)	
Ácido Eicosapentaenóico (EPA)	C20:5 (n-3)	
Ácido Docosapentaenóico	C22:5 (n-3)	
Ácido Docosahexaenóico (DHA)	C22:6 (n-3)	

Posição da primeira insaturação, a partir do CH₃

Figura 1 - Composição dos ácidos graxos das séries ω -6 e ω -3
Fonte: Elaboração própria

Tem-se investigado o efeito da composição e quantidade de ácidos graxos consumidos na dieta, especialmente dos poliinsaturados ω -3 e ω -6. A relação ω -6: ω -3 parece ser fundamental, já que os ácidos graxos ω -3 (ácido α -linolênico) são inibidores competitivos dos efeitos dos ácidos graxos ω -6.⁵

Atualmente, constata-se um desequilíbrio entre os ácidos graxos ω -3 e ω -6 em função do consumo de alimentos industrializados e de alterações no padrão dietético de alguns países, de que resultou um decréscimo da ingestão de ácidos graxos ω -3 e um aumento do consumo de ω -6.⁹

2.1 FONTES DE AGPEs

As principais fontes de AGPEs ω -3 são os peixes de água fria, óleos de peixe e alguns óleos vegetais. O ácido α -linolênico é encontrado principalmente no óleo de canola, de soja, em sementes de linhaça e, em pequena quantidade, em gemas de ovo. Já o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA) são encontrados nos peixes e crustáceos de água fria, como salmão, sardinha, atum e camarão, bem como caviar e ostra.¹⁰

Óleos vegetais como os de girassol, gergelim, cártamo e milho são importantes fontes dietéticas de ácidos graxos ω -6. Cereais integrais, grãos, tubérculos e verduras apresentam quantidades ínfimas de gorduras, mas podem contribuir com aproximadamente 10% da obtenção de AGPEs ω -6.⁶ Indivíduos vegetarianos, especialmente adeptos da filosofia vegana, que não consomem alimentos de origem animal, apresentam dieta pobre em AGPEs ω -3 quando comparada à ingestão de AGPEs ω -6.¹¹

Graças à maior disponibilidade e ao menor custo, observa-se um consumo excessivo de AGPEs ω -6 nos países em desenvolvimento. O consumo também é elevado nos países industrializados, devido ao alto consumo dos chamados *junk food*, uma vez que tais produtos apresentam grandes quantidades de AGPEs ω -6.⁶

Diversos microrganismos têm a capacidade de produzir e acumular grande conteúdo lipídico na sua biomassa. O desenvolvimento de processos industriais para a produção de AGPEs a partir de tais fungos e bactérias tem sido objeto de estudos^{12,13,14,15,16} de grande interesse para a

indústria de alimentos e medicamentos. Atualmente, fórmulas para lactentes contêm ácidos graxos poliinsaturados de origem microbiana, como o DHA, oriundo da alga *Cryptothecodinium cohnii*, e o AA, oriundo do fungo *Mortierella alpina*. A microalga *Schizochytrium sp.* é capaz de produzir, com baixo custo, óleo com grande concentração de DHA, largamente utilizado como suplemento dietético pelas indústrias alimentícias em produtos como queijos, iogurtes, molhos para salada e cereais matinais.¹⁶

Tem-se utilizado a manipulação dietética de animais e seus subprodutos para o consumo humano, e vem sendo estudada a eficácia da concentração de AGPEs no produto final. Em pesquisa com búfalas alimentadas com plantas de alto teor de ácido α -linolênico (ω -3), observou-se melhor proporção de AGPEs (ω -3: ω -6 = 1:1) no leite destes animais, sem afetar os parâmetros gustativos do produto ou de seus derivados.¹⁷ Ficou demonstrado ser possível o aumento da concentração de ácidos graxos ω -3 em filés de bagre americano (*Ictalurus punctatus*) através da implementação de produtos com alta concentração destes nutrientes na dieta dos peixes em cativeiro, registrando-se, adicionalmente, melhora no sabor deste alimento.¹⁸ Também é possível alterar-se a composição lipídica de alimentos através da inserção de microrganismos produtores de AGPEs na dieta de mariculturas, como camarões e ostras, ocorrendo nestes últimos o consumo humano direto da microalga não-patogênica *Schizochytrium sp.*¹⁶

Os AGPEs são sensíveis à oxidação lipídica e geralmente não são compatíveis com a incorporação direta na maioria dos líquidos e alimentos sólidos, sendo fundamental a aplicação de métodos para melhorar sua estabilidade e ampliar a utilização destes compostos na dieta em produtos mais diversificados. Técnicas que envolvem a microencapsulação dos óleos contendo AGPEs têm sido aplicadas em produtos industrializados.¹⁶ Em estudos com trutas arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*) alimentadas com óleo de semente de linho, observou-se que a adição de vitamina E na dieta desses peixes é de fundamental importância para a manutenção dos AGPEs nos filés de peixe durante a estocagem.¹⁹

A composição do leite materno está inter-relacionada com a dieta da nutriz. Avaliando-se a influência do consumo de sardinha no conteúdo de AGPEs ω -3 do leite materno, observou-se que o consumo médio de

aproximadamente 100 g de sardinha por dia, duas a três vezes por semana, é capaz de elevar os níveis de AGPEs ω -3. Tal hábito alimentar, com potenciais benefícios para a formação da criança, é considerado de baixo custo e fácil aceitação, sendo eficaz até mesmo quando o peixe é consumido frito.²⁰

Para algumas condições inflamatórias agudas, pode-se indicar o suprimento rápido de AGPEs ω -3, em razão de sua habilidade para diminuir as atividades inflamatórias e a sensibilidade celular a diversos estímulos e melhorar a disfunção endotelial. Ácidos graxos exógenos, através da utilização intravenosa de emulsão lipídica, representam uma eficiente fonte de energia para tecidos como o ósseo, o cardíaco e o hepático, diminuindo riscos de hiperglicemia ao reduzir a utilização da glicose, além de suprir o organismo de diferentes ácidos graxos essenciais e vitaminas lipossolúveis não sintetizadas pelo organismo.²¹

Um estudo avaliou os efeitos da administração endovenosa de emulsões lipídicas enriquecidas com ω -3 sobre a parede intestinal de ratos após a indução de colite experimental aguda. Emulsões lipídicas contendo baixa razão ω -3: ω -6 não modificaram as manifestações inflamatórias da colite, enquanto a alta razão entre ω -3: ω -6 determinou grande impacto benéfico, atenuando as conseqüências morfológicas e inflamatórias e diminuindo as concentrações teciduais de eicosanóides pró-inflamatórios.²²

3 ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS *TRANS*

Os ácidos graxos *trans* (AGs *trans*) são considerados atualmente como contribuintes da obesidade epidêmica nos EUA e, ainda mais importante, estão implicados no aumento do risco de doença coronariana, morte súbita cardíaca e diabetes *mellitus*.²³

Os AGPEs são do tipo “*todo-cis*” e bastante susceptíveis à oxidação (lipoperoxidação). Os AGs *trans* são isômeros geométricos e de posição em comparação com os AGPEs e se notabilizam por serem resistentes à oxidação; sempre estiveram presentes na dieta humana, mas em quantidades desprezíveis, não se associando a doenças em humanos. Nas últimas décadas, contudo, houve um intenso aumento no teor de AGs *trans* na dieta ocidental, podendo chegar, em algumas populações, a 36% de todos os ácidos graxos ingeridos.⁴

Inicialmente, os óleos sofriam o processo industrial de hidrogenação total, que converte óleos (líquidos) em gordura saturada (sólida). O advento do processo de hidrogenação parcial fez com que os óleos líquidos fossem convertidos em gorduras pastosas resistentes à oxidação, mais adequadas aos usos na indústria alimentícia. Nesse processo, ligações duplas são eliminadas ou isomerizadas do composto natural “todo-*cis*” para o composto artificial “todo-*trans*”. Os ácidos graxos *trans* estão presentes em grandes quantidades em margarinas, gorduras para fritura, massas e biscoitos de grande consumo. O simples aquecimento de um óleo *cis* pode também levar à formação do isômero *trans*, mais estável; desse modo, óleos refinados costumam conter ácidos graxos *trans*.²⁴

Há evidências de que os AGs *trans* alteram desfavoravelmente o perfil lipídico plasmático, aumentando o risco de doença cardiovascular. Eles deterioram o perfil lipídico por aumentar a quantidade e o tempo de circulação da LDL, aumentar a densidade da LDL ao reduzir seu tamanho e diminuir a concentração de HDL. Isso resulta em elevação na razão colesterol total: LDL — um forte preditor de doença cardiovascular. Além disso, os AGs *trans* elevam os triglicerídeos plasmáticos e amplificam a resposta inflamatória sistêmica. Tais ações e efeitos são opostos aos observados com a ingestão de AGPEs.²⁵

Alguns países, como a Dinamarca, elaboraram legislação rigorosa que praticamente eliminou AGs *trans* de alimentos que, nos EUA, por exemplo, contêm 5-10 g de AGs *trans*.²⁶ O conteúdo de AGs *trans* em alimentos como hambúrguer, *burrito*, pizza, *chips*, pipoca (microondas), barras de granola, tortas e biscoitos varia de 20% a 36% do total de AGs presentes.^{25,27} Os AGs *trans* aumentam o risco de doença coronariana mais do que qualquer outro macronutriente até agora investigado, conferindo um substancial aumento no risco, mesmo com baixos níveis de consumo, tais como 1% a 3% da ingestão calórica total.²⁸ Nos EUA, estima-se que a substituição dos AGs *trans* por AGPEs (todo-*cis*), com seus efeitos preventivos próprios, poderá reduzir em 12% a 22% (140.000 a 250.000) os eventos coronarianos anuais — infarto agudo do miocárdio e mortes.²⁵

4 A RELAÇÃO ENTRE OS AGPES ω -3 e ω -6 E OS PROCESSOS PATOLÓGICOS

Os ácidos graxos participam dos processos inflamatórios como mediadores de um complexo sistema de reações. Quando ocorrem injúrias teciduais por estímulos mecânicos, físicos, químicos ou biológicos, são ativadas fosfolipases celulares. Estas enzimas atuam sobre fosfolipídios que são os seus substratos. Por ser o ácido araquidônico um constituinte fundamental das membranas celulares, quando associado aos fosfolipídeos, sofre a ruptura enzimática e é liberado. O ácido araquidônico pode sofrer a ação de diferentes enzimas e, assim, seguir entre duas vias principais. A enzima ciclooxigenase (COX) origina as prostaglandinas, a exemplo da PGE2, prostaciclina (PGI2) e tromboxanos (TXA2).²⁹ Por suas propriedades vasodilatadoras, as PGE2 e PGI2 desencadeiam a formação do edema, rubor e hiperalgesia local. Os tromboxanos TXA2 são agregadores plaquetários e vasoconstritores. Pela via da lipooxigenase tem-se a formação de leucotrienos (LTB4, LTC4, LTD4, LTE4), que promovem o aumento da permeabilidade vascular e são atraentes potenciais de neutrófilos.⁷

O ácido eicosapentaenóico (EPA) é liberado das membranas celulares por estímulos inflamatórios e compete diretamente com o ácido araquidônico, pois são substratos para as mesmas enzimas, a ciclooxigenase e a lipooxigenase. Se a membrana celular possuir um conteúdo significativo de ácidos graxos ω -3, o ácido eicosapentaenóico compete com o ácido araquidônico, diminuindo a ação deste último. A explicação para este fato é que o ácido eicosapentaenóico é convertido em metabólitos de baixa atividade, como o TXA3 que tem propriedades consideravelmente reduzidas de vasoconstrição e agregação plaquetária. Ainda que a PGI3, também de origem no ácido eicosapentaenóico, tenha ação similar à PGI2, a via preferencial do ácido eicosapentaenóico é a da 5-lipooxigenase que origina os leucotrienos LTB5, C5, D5 e E5 com ações mais brandas se comparados com os derivados do ácido araquidônico. Os ácidos graxos ω -3 parecem desempenhar ações mais moduladoras do que pró-inflamatórias ou antiinflamatórias propriamente ditas, impedindo reações exacerbadas ou deficientes.²⁹

As respostas inflamatórias são reações presentes em diversas alterações metabólicas. Diversas condições patológicas originam-se ou resultam em intensos distúrbios inflamatórios que precisam ser atenuados.

Por outro lado, o mecanismo da inflamação é de grande importância nas reações de defesa de um organismo, principalmente no combate a microrganismos, não podendo, assim, ser completamente inibido. Considerando os mecanismos descritos anteriormente, é de fundamental importância o equilíbrio da ingestão de precursores pro- e antiinflamatórios.

A periodontite é caracterizada por inflamação gengival e reabsorção do osso alveolar. Em estudo em ratos com periodontite induzida, observou-se diminuição significativa na reabsorção óssea nos espécimes alimentados com óleo de peixe, rico em AGPEs ω -3, sugerindo-se a utilização deste nutriente como coadjuvante no tratamento periodontal.³⁰ Em outro estudo em ratos, avaliou-se a eficácia terapêutica e profilática da ingestão de AGPEs ω -3, através de suplementação prévia e posterior à indução da periodontite. Embora, em nenhum dos grupos, a perda óssea alveolar tenha sido evitada, nos espécimes que ingeriram AGPEs ω -3 terapêuticos observou-se um decréscimo significativo nos níveis de PGE2, PGF2a e LTB4 no tecido gengival. Nos espécimes que fizeram uso profilático e terapêutico de AGPEs ω -3, o decréscimo destes mediadores foi ainda mais significativo, atingindo níveis de tecido sadio.³¹

Evidências científicas têm sugerido que os AGPEs ω -3 desempenham uma importante função na manutenção do período gestacional, porém esse mecanismo de ação ainda é desconhecido. Tem-se relacionado o parto prematuro com a expressão aumentada de interleucina-b e prostaglandinas nos tecidos gestacionais. Esta interleucina é capaz de aumentar a formação de prostaglandinas por indução da produção das enzimas relacionadas com a síntese das prostaglandinas. Os ácidos graxos ω -3 reduziram, *in vitro*, a produção de PGE2 e PGE2a e a expressão das enzimas prostaglandina E sintetases (mPGES-1 e 2), mesmo em presença de IL-b. A redução das enzimas pode estar associada à auto-regulação pela ausência do substrato, derivado do ácido araquidônico, ou ainda pela presença do PGE3, que também atuaria como mecanismo inibidor desta enzima.³²

Em virtude do aumento no consumo de AGPEs ω -6 nos últimos anos, tem-se observado a necessidade da compensação de AGPEs ω -3 para o retorno do equilíbrio metabólico. Muitos estudos evidenciaram os transtornos causados por este desequilíbrio, assim como investigaram os benefícios trazidos pelos ácidos graxos ω -3 na prevenção e tratamento de doenças em diversos sistemas.

4.1 SISTEMA CARDIOVASCULAR

Ainda é pouco compreendida a relação direta entre o consumo de ácidos graxos ω -3 e a diminuição do risco de doenças cardiovasculares. Acredita-se que a ação protetora dos AGPEs ω -3 sobre o sistema cardiovascular esteja associada aos efeitos antiarrítmicos, antitrombóticos, antiinflamatórios, à diminuição da pressão arterial, à redução nos níveis de triglicerídeos e ao retardo da formação de placas ateroscleróticas.^{33,34} Os dois últimos parecem ser os principais e os mais consistentes mecanismos de redução do risco de doenças cardiovasculares proporcionada por uma dieta rica em ácidos graxos ω -3.³³

Os ácidos graxos poliinsaturados, especialmente os ω -3, são capazes de alterar quatro tipos de receptores celulares responsáveis pela regulação dos níveis de triglicerídeos. Cada um destes receptores ativa cascatas de proteínas que resultam na modulação da transcrição genética. O resultado da ativação dos receptores acima citados resulta numa série de eventos que estimulam o catabolismo e a oxidação dos triglicerídeos, assim como diminuem a ativação de enzimas da lipogênese. Além disso, algumas proteínas são sinalizadoras para uma menor absorção e maior excreção de colesterol. A capacidade simultânea de estimular a oxidação e inibir a síntese lipídica faz dos ácidos graxos ω -3 importantes agentes redutores das taxas de triglicerídeos.³⁵

O que causa a reação inflamatória que caracteriza o processo de aterosclerose é a formação da LDL oxidada (LDLox).³⁶ A LDL é a lipoproteína rica em colesterol que é produzida no sinusóide hepático a partir de remanescentes de VLDL. Há mais receptores para LDL em tecidos extra-hepáticos que no fígado, de modo que a LDL favorece o transporte de colesterol do fígado para a periferia. Quando há excesso de produção de LDL ou redução em sua *clearance*, aumenta o tempo no qual a partícula fica circulando exposta aos agentes oxidantes, o que resulta em aumento da LDLox e, portanto, aterosclerose. A HDL faz o transporte reverso do colesterol porque há mais receptores para HDL no fígado que nos tecidos extra-hepáticos, de modo que a HDL opera retirando colesterol da periferia e levando-o para o fígado. Isso implica numa maior eliminação de colesterol do organismo.³⁷

Um estudo de acompanhamento de gestantes buscou avaliar a associação entre a frequência do consumo de peixes e o conteúdo de ácidos

graxos ω -3 e ω -6 nos fosfolipídios dos eritrócitos, assim como a concentração de lipídios plasmáticos. Observou-se que quanto maior o consumo de peixes na dieta das gestantes maior o conteúdo dos AGPEs ω -3. Uma associação inversa significativa ocorreu com o consumo de peixes e quantidade de AGPEs ω -6 e ácido araquidônico. A concentração de triglicerídeos e de colesterol total foram maiores nas gestantes que possuíam a dieta pobre em peixes. Uma maior concentração de HDL foi significativamente associada ao maior consumo de peixes.³⁸

A hipótese de que baixas concentrações sanguíneas de ácidos graxos ω -3 e altas taxas de ácidos graxos *trans* estão relacionadas com a síndrome coronariana aguda foram testadas em um estudo caso-controle em pacientes com história prévia da doença. O conteúdo sanguíneo de ácido eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) foi 29% mais baixo nos pacientes com história prévia da síndrome coronariana aguda comparada com a de pacientes saudáveis. Os índices de ácidos graxos *trans* não diferiram entre os dois grupos. Os níveis sanguíneos de EPA e DHA parecem atuar como marcadores de risco para a síndrome coronariana aguda.³⁹

Ainda não são evidentes os possíveis efeitos antitrombóticos e antiarrítmicos resultantes de uma dieta rica em ácidos graxos ω -3. A base para a formação de trombos está nos distúrbios hemodinâmicos, influenciados por três mecanismos: lesão endotelial, alteração do fluxo sanguíneo normal e alterações nos mecanismos de coagulação. Não há consenso sobre uma ação direta dos AGPEs ω -3 sobre os fatores pró-coagulantes, fator VII, fator VIII e fator de von Willebrande. Nesse contexto, os produtos da série ω -6 podem agravar o mecanismo de formação de trombose com os produtos resultantes do metabolismo do ácido araquidônico que são considerados pró-trombóticos. Os tromboxanos B2 são potentes vasoconstritores e ativadores plaquetários; em contrapartida, o tromboxano B3, resultante da série ω -3, tem efeitos fisiológicos considerados opostos ao B2. As prostaglandinas produzidas a partir do ácido araquidônico PGI2 e PGE2 são pró-arrítmicas, enquanto as prostaglandinas derivadas do ácido eicosapentaenóico (EPA) são antiarrítmicas.⁴⁰

Os canais iônicos são proteínas transmembrana que comunicam o citossol com o meio extracelular, quando se encontram no estado aberto. Os ácidos graxos, tanto os *cis* (AGPEs) quanto os *trans*, alteram o funcio-

namento dos canais de K^+ , Ca^{++} e cloretos, influenciando a homeostasia do músculo cardíaco e a secreção de insulina, dentre outros. Arritmias graves, potencialmente fatais, relacionadas com o canal de Na^+ , podem ser prevenidas com a ingestão de AGPÊs. Por outro lado, a inibição dos canais de cálcio pelos AGPÊs reduz as flutuações nas concentrações intracelulares deste íon, estabilizando a célula cardíaca.⁴¹

Dados experimentais sugerem que os AGPÊs ω -3 encontrados em peixes têm propriedades antiarrítmicas; suplementos dietéticos contendo AGPÊs ω -3 reduzem o risco de morte súbita entre sobreviventes de infarto agudo do miocárdio. De modo semelhante, há uma relação inversa entre o conteúdo de AGPÊs ω -3 na hemácia e ocorrência de morte súbita, tanto em portadores de doença cardíaca preexistente quanto em pessoas saudáveis, sugerindo que os AGPÊs ω -3 são os responsáveis pela relação inversa entre ingestão de peixe e morte súbita.⁴² Como mais de 50% das mortes súbitas cardíacas ocorrem em pessoas sem história de doença cardíaca, o aumento na ingestão de AGPÊs ω -3 (contidos em peixes ou em suplementos dietéticos) é uma intervenção que poderia ser aplicada a este segmento da população a um baixo custo e risco desprezível.⁴

Dietas ricas em AGs saturados (banha de porco, por exemplo) reduzem a resposta das ilhotas de Langerhans à glicose, com menor liberação de insulina para cada nível da glicemia. Dietas ricas em AGPÊs aumentam a resposta do pâncreas à glicose. O canal de K^+ parece desempenhar um determinado papel nesse processo.⁴³

4.2 SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Os ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa têm papel fundamental no desenvolvimento e na função do sistema nervoso central, compondo 20% do peso cerebral e influenciando a neurogênese, através de efeitos modulatórios nas proteínas de membrana, citocinas e neurotrofinas. Os ácidos graxos ω -3 são incorporados à membrana neuronal, influenciando na estrutura de proteínas transportadoras e receptoras, bem como alterando a fluidez da membrana. Dessa forma, os AGPÊs ω -3 contribuem com a estrutura dinâmica e função das estruturas neuronais. Outros mecanismos pelos quais os AGPÊs contribuem com uma maior taxa de neurogênese incluem a regulação da função imune através da modula-

ção dos níveis de citocina e influência nos níveis de neurotrofinas, moléculas que promovem crescimento e manutenção neuronal.⁴⁴

O cérebro humano é composto de diferentes ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poliinsaturados. O DHA é o principal ácido graxo poliinsaturado componente do cérebro, e sua incorporação ocorre predominantemente no último trimestre da gestação normal, continua durante a maturação cerebral pós-natal, apresentando papel fundamental na diferenciação neuronal, sinaptogênese e função sináptica.^{44,45} Assim, um desequilíbrio na composição de AGPEs pode ser um fator de vulnerabilidade para diversas desordens neurológicas e psiquiátricas, especialmente na fase de lactação da criança, resultando ocasionalmente em danos irreversíveis a funções cerebrais específicas, através de alterações em parâmetros de neurotransmissão.⁴⁶

Alguns estudos apontam para uma relação da baixa concentração plasmática de AGPEs ou de proporção inadequada de AGPEs ω -3: ω -6 com a depressão.^{47,48,49} Em estudo sobre o conteúdo de AGPEs no tecido adiposo de adolescentes,⁴⁹ constatou-se uma correlação positiva entre a concentração de ácido dihomo g-linolênico (C20:3 ω -6) e padrões de avaliação de quadros de depressão, enquanto esta correlação foi negativa para a concentração de ácido eicosapentaenóico (C20:5 ω -3).

Embora seja evidente a associação entre as baixas concentrações dos AGPEs ω -3 e o risco de depressão, o papel específico destes nutrientes, as doses para tratamento, as relações com características populacionais específicas e interações com terapias instituídas deverão ser temas abordados em pesquisas futuras.⁴⁷ No sistema nervoso central, os fosfolípidos compostos de ácidos graxos ω -3 e ω -6 desempenham funções importantes na transdução de sinais neuronais, assim como na integridade e fluidez da membrana celular.⁹ Tem-se sugerido que, além da insuficiência dietética de AGPEs ω -3, o risco para depressão também esteja relacionado com uma deficiência metabólica da síntese de fosfolípidios, geneticamente determinada. Assim, estudos deveriam abordar o tratamento farmacológico da depressão envolvendo agentes estimulantes da síntese de fosfolípidios co-administrados com AGPEs ω -3.⁵⁰ Atenção especial deve ser dirigida a mulheres gestantes, que podem ter grande benefício com uma intervenção com AGPEs ω -3, em vista do risco de utilização de medicamentos antidepressivos durante a gestação.⁴⁸

A deficiência perinatal de DHA pode aumentar a susceptibilidade de alterações na maturação cortical, *deficits* neurocognitivos de atenção e memória e maior risco para esquizofrenia.⁴⁵ A suplementação de AGPEs ω -3 pode ser benéfica em pacientes esquizofrênicos, porém, em ensaio clínico envolvendo pacientes com sintomas residuais e *deficits* cognitivos após longos períodos de tratamento com neurolépticos, não foi encontrada evidência do benefício maior do AGPE ω -3 em relação ao placebo.⁵¹ Em estudo pós-morte da composição do córtex orbitofrontal de pacientes esquizofrênicos, observou-se maior redução na concentração de DHA em indivíduos do sexo masculino, além de normalização parcial da concentração de ácidos graxos nos indivíduos em tratamento com os medicamentos para redução da severidade dos sintomas da esquizofrenia, sugerindo-se benefício reduzido do uso terapêutico do DHA entre os indivíduos do sexo feminino e em tratamento farmacológico.⁵²

Embora os resultados ainda não sejam conclusivos sobre os efeitos de ácidos graxos ω -3 em pacientes com distúrbio bipolar, a sua possibilidade de uso terapêutico tem sido estudada na expectativa de eliminar os diversos efeitos adversos dos medicamentos psicotrópicos atualmente empregados.⁵³ Em estudo piloto com portadoras de distúrbio bipolar que optaram por abandonar o tratamento farmacológico padrão pelo desejo de engravidar, observou-se que a transição gradual da medicação padrão pela suplementação com DHA, combinada com psicoterapia educacional e acompanhamento criterioso, puderam prevenir a exacerbação de sintomas e a necessidade de hospitalizações. Contudo, sugere-se a realização de ensaios clínicos controlados, com maior amostragem, para maior segurança do uso monoterápico dos AGPEs ω -3 nesta desordem.⁵⁴

Em estudo com pacientes portadores de dislexia, observou-se correlação entre maiores níveis plasmáticos de AGPEs ω -3 totais, menores níveis de ω -6 totais e menor proporção AA (C20:4 ω -6):EPA (C20:5 ω -3) naqueles indivíduos com melhores desempenhos de leitura.⁵⁵ Resultados semelhantes foram observados em estudo com indivíduos portadores de transtorno do *deficit* de atenção com hiperatividade (TDA), onde a proporção de AGPEs ω -3 plasmática foi menor e a concentração de ácidos graxos saturados maior, em pacientes com TDA quando comparados com indivíduos normais.⁵⁶ Em um estudo piloto, comportamentos hiperativos em crianças com autismo, como desobediência, desatenção e

impulsividade, foram tratados com a administração de cápsulas contendo ácidos graxos ω -3, obtendo-se resultados bastante satisfatórios.⁵⁷

4.3 CÂNCER E AGs ω -3

A presença de tumores induz frequentemente a perda de peso, e esta é uma das principais causas de morbidade e mortalidade de pacientes com câncer.²⁹ A caquexia está associada ao aumento na síntese de diversos mediadores imunológicos pró-inflamatórios e produção de fatores proteolíticos que levam a alterações no metabolismo de nutrientes como aumento dos triglicerídeos, aumento do catabolismo protéico e intolerância a glicose. Além disso, o quadro inflamatório também pode comprometer as respostas teciduais aos antineoplásicos. Dessa forma, os ácidos graxos ω -3 são importantes componentes das estratégias nutricionais para diminuir a resposta inflamatória do paciente oncológico.⁷

A suplementação com ácidos graxos poliinsaturados pode levar à alteração do perfil lipídico dos tumores e trazer benefícios à terapia antineoplásica. A incorporação de ácidos graxos ω -3 na membrana celular das células tumorais aumenta a fluidez, eleva os índices de insaturação e melhora a capacidade de transporte de substâncias. Por meio dessas modificações nas membranas celulares tem-se uma melhor resposta às terapias pró-oxidantes, a exemplo da radioterapia, e uma maior sensibilidade aos agentes quimioterápicos.⁵⁸

A ação antiproliferativa dos ácidos eicosapentaenóicos sobre o crescimento tumoral está associada a diferentes mecanismos, como o da indução de apoptoses, aumento na diferenciação das células tumorais, redução na expressão de oncogenes, redução da expressão da ciclooxigenase (COX) II e redução na produção de citocinas pró-inflamatórias.⁵⁹

A enzima ciclooxigenase II está presente em altas concentrações em diversos tipos de câncer, como o de colo uterino, de mama, de esôfago e de pâncreas. A inibição da expressão da COX II por antiinflamatórios não esteróides tem diminuído o crescimento tumoral. É nesse mesmo contexto que os ácidos graxos ω -3 podem, através da sua ação antiinflamatória, diminuir a expressão da COX II e trazer benefícios como coadjuvante da terapia antineoplásica.²⁹

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O equilíbrio entre os ácidos graxos poliinsaturados essenciais ω -3 e ω -6 é de fundamental importância para a manutenção da saúde. Embora estudos apontem para a utilização da suplementação dietética como uma estratégia de promoção de saúde, o papel específico destes nutrientes na manutenção dos diversos sistemas e em condições patológicas específicas deve ser mais profundamente esclarecido.

Pesquisas futuras devem abordar os potenciais benefícios terapêuticos dos AGPEs ω -3, determinando-se a dose a ser recomendada para patologias específicas e para grupos populacionais distintos, bem como a possível interação com terapias medicamentosas atualmente instituídas. Deve-se promover o consumo destes nutrientes em caráter profilático, através da dieta ou suplementação por cápsulas, pela população em geral, principalmente gestantes e crianças, buscando-se formas viáveis para incorporar os AGPEs ω -3 à dieta, através de alimentos nutritivos de baixo custo e com padrões gustativos de fácil aceitação.

REFERÊNCIAS

- 1 ESTADOS UNIDOS. Department of Health and Human Services; Department of Agriculture. **Dietary guidelines for Americans, 2005**. Washington, DC: G.P.O, 2005. Disponível em: <<http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/document/pdf/DGA2005.pdf>>. Acesso em: 5 abr. 2007.
- 2 BANTLE, J.P et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes -2006: a position statement of the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, Alexandria, v.29, n.9, p.2140-2157, Sept. 2006.
- 3 LICHTENSTEINS, A.H. et.al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. **Circulation**, Hagerstown, v.114, p.82-96, 2006.
- 4 ECKEL, R.H. et al. Understanding the complexity of trans fatty acid reduction in the American diet: American Heart Association Trans Fat Conference 2006: report of the Trans Fat Conference Planning Group. **Circulation**, Hagerstown, v.115, n.16, p.2231-2246, 2007.
- 5 CIBEIRA, G.H.; GUARAGNA, R.M. Lipídio: fator de risco e prevenção do câncer de mama. **R. Nutr.**, Campinas, v.19, n.1, p.65-75, 2006.
- 6 SINGH, M. Essential fatty acids, DHA and human brain. **Indian J. Pediatr.**, New Delhi, v.72, n.3, p.239-242, 2005.
- 7 GARÓFOLO, A.; PETRILLI, A.S. Balanço entre ácidos graxos ω -3 e ω -6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. **R. Nutr.**, Campinas, v.19, n.5, p.611-621, 2006.

- 8 BLACK, H.S.; RHODES, L.E. The potential of omega-3 fatty acids in the prevention of non-melanoma skin cancer. **Cancer Detect. Prev.**, Oxford, v.30, n.3, p.224-232, 2006.
- 9 YOUNG, C.; MARTIN, A. Omega-3 fatty acids in mood disorders: an overview. **R. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v.25, n.3, p.184-187, 2003.
- 10 COVINGTON, M.B. Omega-3 fatty acids. **Am. Fam. Physician, Kansas City**, v.70, p.133-140, 2004.
- 11 DAVIS, B.C.; KRIS-ETHERTON, P.K. Achieving optimal essential fatty acid status in vegetarians : current knowledge and practical implications. **Am. J. Clin. Nutr., Bethesda**, v.78, n.3, p.640S-646S, 2003. Suppl.
- 12 RATLEDGE, C.; WYNN, J.P. The biochemistry and molecular biology of lipid accumulation in oleaginous microorganisms. **Adv. Appl. Microbiol.**, San Diego, v.51, p.1-51, 2002.
- 13 LAN W.; QIN, W.; YU, L. Effect of glutamate on arachidonic acid production from *Mortierella alpine*. **Lett. Appl. Microbiol.**, Oxford, v.35, n.4, p.357-360, 2002.
- 14 ZHU, M.; YU, L.J.; WU, Y.X. An inexpensive medium for production of arachidonic acid by *Mortierella alpina*. **J. Ind. Microbiol. Biotechnol.**, Berlin, v.30, n.1, p.75-79, 2003.
- 15 WEN, Z.Y.; CHEN, F. Heterotrophic production of eicosapentaenoic acid by microalgae. **Biotechnol. Adv.**, Oxford, v.21, n.4, p.273-294, 2003.
- 16 WARD, O.P.; SINGH, A. Omega-3/6 fatty acids: alternative sources of production. **Process Biochem.**, Barking, v.40, p.3627-3652, 2005.
- 17 TYAGI, A.K. et al. Enhancement of the conjugated linoleic acid content of buffalo milk and milk products through green fodder feeding. **Anim. Feed Sci. Technol.**, Amsterdam, v.133, p.351-358, 2007.
- 18 MANNING, B. B. et al. Enrichment of channel catfish (*Ictalurus punctatus*) fillets with conjugated linoleic acid and omega-3 fatty acids by dietary manipulation. **Aquaculture**, Amsterdam, v.261, p.337-342, 2006.
- 19 CHEN, Y.C. et al. Physicochemical changes in omega-3-enhanced farmed rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) muscle during refrigerated storage. **Food Chem.**, Barking, v.104, n.3, p.1143-1152, 2007.
- 20 PATIN, R.V. Influence of sardine consumption on the omega-3 fatty acid content of mature human milk. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.82, p.63-69, 2006.
- 21 CARPENTIER, Y.A.; HACQUEBARD, M. Intravenous lipid emulsions to deliver omega 3 fatty acids. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, Edinburgh, v.75, n.3, p.145-148, 2006.
- 22 CAMPOS, F.G. et al. Imunonutrição em colite experimental: efeitos benéficos dos ácidos graxos ômega-3. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, v.39, n.1, p.48-54, 2002.
- 23 SPOLLETT, G.R. Disease stressors more difficult to recognize and define. **DOC News**, Alexandria, v.3, n.7, p.6, 2006.
- 24 HENDRY, J. Differentiating food fats: the good, the bad, and the ugly (or the unsaturated, the saturated, and the trans). **DOC News**, Alexandria, v.3, n.11, p.10, 2006.
- 25 MOZAFFARIAN, D. et. al. Trans fatty acids and cardiovascular disease: mechanisms of disease. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.354, p.1601-1613, 2006.
- 26 LETH, T. et al. The effect of the regulation on trans fatty acid content in Danish food. **Atheroscler. Suppl.**, Amsterdam, v.7, n.2, p.53-56, May 2006.

- 27 STENDER, S.; DYERBERG, I.; ASTRUP, A. High level of trans fat in popular fast foods. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.354, p.1650-1652, 2006.
- 28 OH, K. et al. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the nurses Health Study. *Am. J. Epidemiol.*, Cary, v.161, n.7, p.672-679, 2005.
- 29 STEHR, S.N.; HELLER, A.R. Omega-3 fatty acid effects on biochemical indices following cancer surgery. *Clin. Chim. Acta*, Amsterdam, v.373, p.1-8, 2006.
- 30 KESAVALU, L. et al. Omega-3 fatty acid effect on alveolar bone loss in rats. *J. Dent. Res.*, Alexandria, v.85, n.7, p.648-652, 2006.
- 31 VARDAR, S. et al. Therapeutic versus prophylactic plus therapeutic administration of omega-3 fatty acid on endotoxin-induced periodontitis in rats. *J. Periodontol.*, Chicago, v.75, n.12, p.1640-1646, 2004.
- 32 ROMAN, A.S. et al. Omega-3 fatty acids and decidual cell prostaglandin production in response to the inflammatory cytokine IL-1b. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, St. Louis, v.195, n.6, p.1693-1699, 2006.
- 33 BALK, E.M. et al. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*, Limerick, v.189, n.1, p.19-30, 2006.
- 34 VON SCHACKY, C.; HARRIS, W.S. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Cardiovasc. Res.*, Amsterdam, v.73, n.2, p.310-315, 2007.
- 35 DAVIDSON, M.H. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. *Am. J. Cardiol., New York*, v.98, n.4, p.27i-33i, 2006.
- 36 LIBBY, P.; RIDKER, P.M.; MASERI, A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, Hagerstown, v.105, p.1135-1143, 2002.
- 37 FIELDING, C.J.; FIELDING, P.E. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J. Lipid Res.*, Bethesda, v.36, n.2, p.211-228, 1995.
- 38 WILLIAMS, M.A. et al. Maternal erythrocyte omega-3 and omega-6 fatty acids, and plasma lipid concentrations, are associated with habitual dietary fish consumption in early pregnancy. *Clin. Biochem.*, Tarrytown, v.39, n.11, p.1063-1070, 2006.
- 39 HARRIS, W.S. et al. Blood omega-3 and trans fatty acids in middle-aged acute coronary syndrome patients. *Am. J. Cardiol., New York*, v.99, p.154-158, 2007.
- 40 ROBINSON, J.G.; STONE, N.J. Antiatherosclerotic and antithrombotic effects of omega-3 fatty acids. *Am. J. Cardiol., New York*, v.98, n.4A, p.39i-49i, 2006.
- 41 KANG, J.X.; LEAF, A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v.71, p.2002-2007, 2000.
- 42 ALBERT, C.M. et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.346, p.1113-1118, 2002.
- 43 MOLONEY, F. et al. Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr., Bethesda*, v.80, p.887-895, 2004.
- 44 BELTZ, B.S. et al. Omega 3 fatty acids upregulate adult neurogenesis. *Neurosci. Lett.*, Limerick, v.415, n.2, p.154-158, Mar. 2007.
- 45 MCNAMARA, R.K.; CARLSON, S.E. Role of omega-3 fatty acids in brains development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, Edinburgh, v.75, n.4/5, p.329-349, 2006.

- 46 CHALON, S. Omega 3 fatty acids and monoamine neurotransmission. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, Edinburgh, v.75, n.4/5, p.259-269, 2006.
- 47 WILLIAMS, A. L. et al. Do essential fatty acids have a role in the treatment of depression? **J. Affect. Disord.**, Amsterdam, v.93, n.1/3, p.117-123, 2006.
- 48 FREEMAN, M.P. Omega-3 fatty acids and perinatal depression: a review of the literature and recommendations for future research. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, Edinburgh, v.75, n.4/5, p.291-297, 2006.
- 49 MAMALAKIS, G. et al. Depression and serum adiponectin and adipose omega-3 and omega-6 fatty acids in adolescents. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, Tarrytown, v.85, n.2, 474-479, 2006.
- 50 ROSS, B.M. ω -3 fatty acids deficiency in major depressive disorder is caused by the interaction between diet and genetically determined abnormality in phospholipid metabolism. **Med. Hypotheses**, Edinburgh, v.68, n.3, p.515-524, 2007.
- 51 FENTON, W.S. et al. A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. **Am. J. Psychiatry**, Arlington, v.158, n.12, p.2071-2074, 2001.
- 52 MCNAMARA, R.K. et al. Abnormalities in the fatty acid composition of the postmortem orbitofrontal cortex of schizophrenic patients: gender differences and partial normalization with antipsychotic medications. **Schizophr. Res.**, Amsterdam, v.91, n.1/3, p.37-50, Mar. 2007.
- 53 WOZNIAK, J. et al. Omega-3 fatty acid monotherapy for pediatric bipolar disease: a prospective open-label trial. **Eur. Neuropsychopharmacol.**, Amsterdam, v.17, n.6/7, p.440-447, May/June 2007.
- 54 MARANGELL, L.B. et al. Omega-3 fatty acids in bipolar disorder: clinical and research considerations. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, Edinburgh, v.75, n.4/5, p.315-321, 2006.
- 55 CYHLAROVA, E. et al. Membrane fatty acids, reading and spelling in dyslexic and non-dyslexic adults. **Eur. Neuropsychopharmacol.**, Amsterdam, v.17, n.2, p.116-121, Jan. 2007.
- 56 ANTALIS, C.J. et al. Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, Edinburgh, v.75, n.4/5, p.299-308, 2006.
- 57 AMMINGER, G.P. et al. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. **Biol. Psychiatry**, New York, v.61, n.4, p.551-553, Feb. 2007.
- 58 PARDINI, R.S. Nutritional intervention with omega-3 fatty acids enhances tumor response to anti-neoplastic agents. **Chem. Biol. Interact.**, Limerick v.162, n.2, p.89-105, 2006.
- 59 JHO, D.H. et al. Role of omega-3 fatty acid supplementation in inflammation and malignancy. **Integr. Cancer Ther.**, Thousand Oaks, v.3, n.2, p.98-111, 2004.

Vitamina D: uma abordagem molecular

*Adna Conceição Barros
Danilo Barral de Araújo
Roberto Paulo Correia de Araújo*



Nota: Disponível em: <<http://www.irishhealth.com/?level=4&cid=13703>>.

A expressão vitamina D é uma denominação genérica para designar os diversos compostos que possuem a propriedade de prevenir e curar o raquitismo, sendo os mais importantes o ergocalciferol (vitamina D₂) e o colecalciferol (vitamina D₃), muito embora cerca de dez compostos diferentes expressem atividade de vitamina D, todos vitais para manutenção e controle do metabolismo do cálcio e do fósforo no organismo. Tanto o ergocalciferol quanto o colecalciferol podem ser formados no organismo a partir de suas pró-vitaminas, pela ação da radiação ultravioleta (UV) da luz solar. Na pele do homem, o ergosterol é transformado em vitamina D₂, enquanto a provitamina 7-deidrocolesterol é convertida na vitamina D₃. Entretanto, a forma de vitamina D biologicamente ativa no organismo é a 1,25 di-hidroxicolecalciferol, que tem ação similar à dos hormônios esteróides, independentemente da sua origem exógena ou endógena.

1 CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A vitamina D é um hormônio esteróide que tem a função específica de regular a expressão gênica de proteínas envolvidas com o metabolismo do cálcio, dentre as quais a que favorece a absorção desse íon pela mucosa intestinal, mediante interação com seu receptor intracelular.¹ A forma ativa biológica do hormônio é a 1,25-dihidróxi vitamina D₃ [1,25-(OH)₂D₃], também denominada calcitriol, cuja função primária é regular a homeostase do cálcio e do fósforo.^{2,3,4}

A expressão vitamina D é uma denominação genérica para designar os diversos compostos que possuem a propriedade de prevenir e curar o raquitismo, sendo os mais importantes o ergocalciferol (vitamina D₂) e o colecalciferol (vitamina D₃), muito embora cerca de dez compostos diferentes expressem atividade de vitamina D, todos vitais para manutenção e controle do metabolismo do cálcio e do fósforo no organismo. Tanto o ergocalciferol quanto o colecalciferol podem ser formados no organismo a partir de suas pró-vitaminas, pela ação da radiação ultravioleta (UV) da luz solar. Na pele do homem, o ergosterol é transformado em vitamina D₂, enquanto a provitamina 7-deidrocolesterol é convertida na vitamina D₃. Entretanto, a forma de vitamina D biologicamente ativa no organismo é a 1,25 di-hidroxicolecalciferol, que tem ação similar à dos hormônios esteróides, independentemente da sua origem exógena ou endógena.^{5,6}

Em pacientes com função hepática normal, a concentração sérica de 25(OH)D₂ reflete a quantidade de vitamina D no organismo. O fígado é um dos principais responsáveis por esta regulação.⁶ Os níveis séricos de 25(OH)D₂ variam inversamente ao índice de massa corporal, possivelmente pela lipossolubilidade deste hormônio e sua biodistribuição no tecido adiposo.⁷

Importantes atividades da vitamina D, em particular no intestino, nos rins e nos ossos, colocam-na na condição de um hormônio fundamental para a manutenção da homeostase do cálcio e do fosfato, assegurando, dessa forma, o desenvolvimento saudável do esqueleto. A ocorrência de receptores desse hormônio em quase todos os tecidos do organismo humano se constitui numa relevante constatação que justifica as outras ações a ela atribuídas, independentemente da atividade específica sobre o metabolismo desses minerais.⁸

Além de dispor de uma via endógena de formação, a vitamina D tem em seu aporte exógeno um importante fator para a manutenção de níveis considerados ideais ao atendimento das necessidades orgânicas.⁹ Seu metabolismo é considerado complexo, desde a fase intraluminal, em que é necessário mantê-la em suspensão para ser absorvida, até sua ativação no fígado e nos rins.¹ A maior fonte de vitamina D do organismo humano resulta da síntese realizada, mediante catálise, pela radiação ultravioleta da luz solar sobre o colesterol presente na pele. Quanto às fontes alimentares, contribuem com uma pequena parcela das necessidades diárias, quer da vitamina D₂, encontrada na levedura irradiada, em fenos curados ao sol, forragens verdes, silagens e no leite enriquecido, quer da vitamina D₃, presente nos óleos de fígado de peixe, na gema de ovo e, igualmente, no leite enriquecido.¹⁰

Admite-se que a vitamina D proveniente da síntese em animais (vitamina D₃) e vegetais (vitamina D₂) participe dos mesmos processos biológicos e das mesmas vias metabólicas em humanos, daí porque as duas formas são consideradas com potenciais biológicos equivalentes.¹¹ Assim, pode-se inferir que as duas fontes de origem dessa vitamina, a ingestão alimentar — fonte natural — e a síntese diretamente no epitélio, são de igual importância, uma vez que ambas passam pelo mesmo processo de transformação metabólica para tornarem-se ativas.⁶

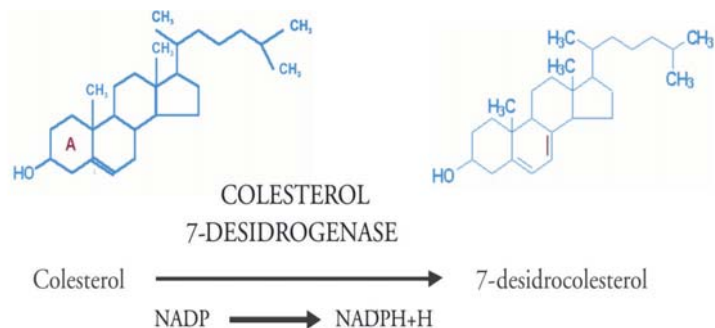
2 BIOSÍNTESE E ATIVAÇÃO DA VITAMINA D

A vitamina D ocorre sob duas formas: o ergocalciferol ou vitamina D₂, sintetizada na epiderme pela ação da radiação ultravioleta da luz solar (UVB 290-315 nm) sobre o esteróide vegetal ergosterol, e o colecalciferol ou vitamina D₃, a partir do colesterol. São produzidas na epiderme — camada de Malpighi — através de reação de fotólise, na qual os raios ultravioleta B induzem a ruptura do núcleo B dos esteróides precursores.¹² As formas D₂ e D₃ diferem apenas pela presença de uma ligação dupla adicional e um grupo metil incorporado à longa cadeia lateral na forma biológica D₂.² Correlacionada diretamente com a vitamina D₃, a forma D₂ pode ter derivação similar, ou seja, a partir do 7-deidrocolesterol.

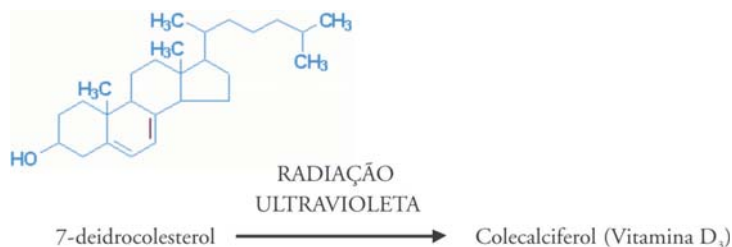
2.1 BIOSSÍNTESE DA VITAMINA D₃

A seqüência de equações ilustra a síntese biológica da vitamina D₃

· Obtenção do 7-desidrocolesterol

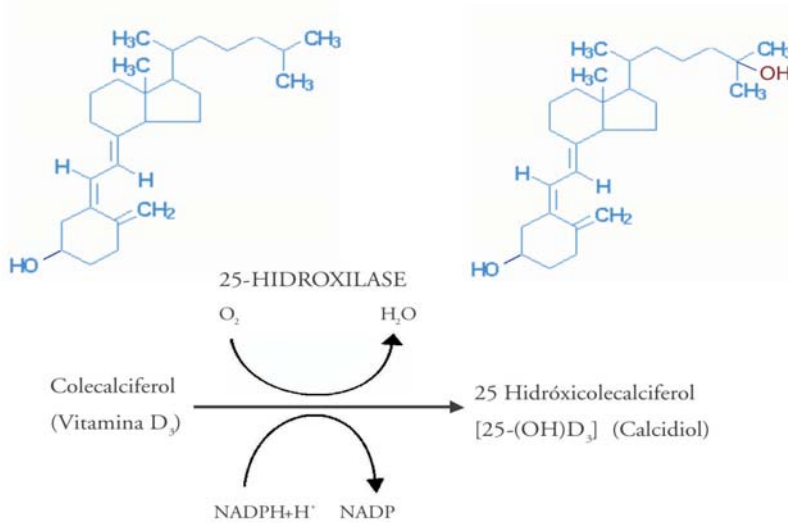


· Ação da radiação ultravioleta



Ao se formarem, essas duas vitaminas ainda são inativas, daí a necessidade de ativá-las no fígado e no rim mediante a adição de grupos hidroxila, o que resulta na forma hormonal ativa predominante, ou seja, o 1á, 25-dihidroxicolecalciferol ou calcitriol.^{4,6,11,12} A equação seguinte ilustra a obtenção do 25-hidroxicolecalciferol ou [25-(OH)D₃]:

· Obtenção do calcidiol



O calcitriol ativo é derivado do ergosterol, álcool de origem vegetal, e do 7-deidrocolesterol, formado na pele. O ergocalciferol ou vitamina D₂ resulta da radiação ultravioleta da luz solar sobre o ergosterol. Na pele, o 7-deidrocolesterol é convertido em colecalciferol ou vitamina D₃ como resultado da atividade da radiação ultravioleta. Os princípios ativos D₃-calcidiol e D₃-calcitriol são biossintetizados com base nos mesmos processos metabólicos.⁹

Uma vez incorporada ao organismo, através dos alimentos naturais ou sob a forma de suplementos, faz-se necessário mantê-la em suspensão no intestino delgado proximal, para que se processe sua absorção. Por ser lipossolúvel, depende da formação de micelas para permanecer suspensa no meio aquoso do lúmen intestinal e ser absorvida. Essa possibilidade é assegurada mediante a conjugação com os sais biliares, tal como acontece com as lípidas em geral.¹³

Tanto o colecalciferol como o ergocalciferol, após absorção pela mucosa intestinal, passam à corrente sanguínea ligados à proteína de transporte. Sob a forma do complexo proteína-vitamina D (D binding

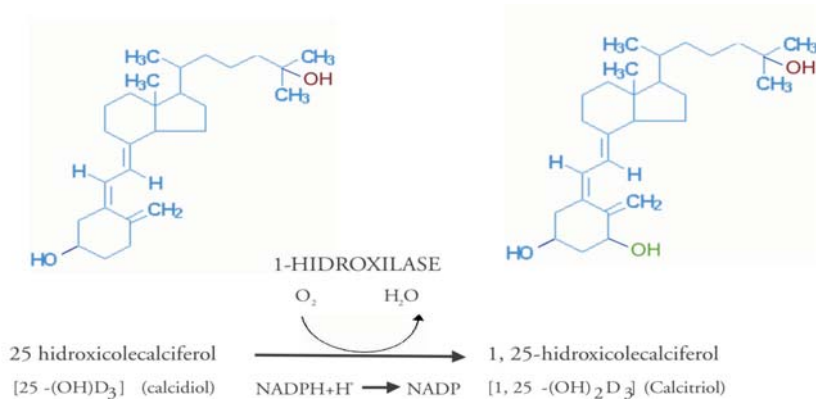
protein - DBP) são transportados até o fígado. No fígado, o colecalciferol é hidroxilado no carbono 25 pela enzima 25-hidroxilase, dando origem ao 25-hidróxi-D₃ [25-(OH)D₃], enquanto o ergosterol evolui para 25 hidroxiergocalciferol [25-(OH)D₂]. Essa primeira hidroxilação enzimática NADP-citocromo dependente (P450 redutase) se desenvolve no sistema microsomal hepático, tal como acontece com os esteróides e com diversas drogas,⁹ sendo considerada inversamente proporcional à quantidade de pigmento da pele e diretamente proporcional à quantidade de exposição à luz solar. A regulação da hidroxilação é dependente do conteúdo hepático de 25(OH)D₃, daí ser considerada como uma forma de vitamina D de significativa importância, uma vez que sua presença no fígado reflete a respectiva reserva.^{9,12,14,15}

Esses compostos em concentrações fisiológicas têm pouca atividade biológica, necessitando da etapa metabólica seguinte para tornarem-se ativos. Uma vez concluída a primeira hidroxilação, o produto 25(OH)D₃, unido à proteína transportadora que tem alta afinidade e especificidade por esse metabólito, a transcalfiferina — uma alfa globulina também sintetizada pelo fígado —, é transportado até os rins.^{1,4,12,15,16}

Só uma ínfima quantidade de 25(OH)D₃ é encontrada livremente, uma vez que o maior percentual se combina com a fração protéica para ser transportada até os rins, onde, no túbulo contornado proximal, sofre a segunda hidroxilação em nível do carbono 1, mediante a ação catalítica da 1- α -hidroxilase [1 α (OH)ase], resultando no 1,25 dihidroxi-colecalciferol [1,25-(OH)₂D₃], e 1,25 dihidroxi-ergocalciferol [1,25-(OH)₂D₂]. Essa enzima de origem renal, também encontrada nos ossos e na placenta, é ativada, diretamente, pelo hormônio paratireoídeo (PTH), em função da queda do fosfato sérico ou, indiretamente, por diminuição da concentração de íons de cálcio no plasma. Sua ativação é relacionada também com a adenosina monofosfato (AMP) cíclico nefrogênico, os estrógenos, a prolactina e o hormônio de crescimento.^{3,7,14,15}

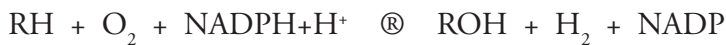
A seguinte equação ilustra a obtenção do 1,25 hidroxicolecalciferol [1,25-(OH)D₃] ou calcitriol:

· Obtenção do calcitriol



Juntamente com o PTH, a vitamina D ativa estimula a reabsorção óssea pelos osteoclastos, aumentando dessa forma as concentrações séricas de cálcio. Logo, a hipocalcemia resulta em elevados níveis de 1-25 (OH)₂-D₃ no plasma, que, por sua vez, provoca a diminuição da atividade desta 1-á-hidroxilase.^{2,6,14,17}

As reações de hidroxilação desempenham um papel muito importante na conversão do colesterol em hormônios esteróides, dentre os quais a vitamina D ativa. Essas hidroxilações requerem NADPH e O₂ numa reação catalisada pelas monoxigenases, de acordo com a seguinte equação:¹⁸



As hidroxilações de substratos esteróides, dentre os quais a vitamina D₂, são dependentes da ativação do citocromo P450. O NADP reduzido transfere seus elétrons de alto potencial energético para a flavoproteína da cadeia mitocondrial, que, por sua vez, os transfere para a adrenodoxina. A adrenodoxina tem o poder de transferir elétrons para o citocromo P450, induzindo a redução do ferro férrico (Fe⁺³) a ferro ferroso (Fe⁺²), seguindo-se transferência para o oxigênio ligado ao heme do citocromo, que, uma vez ionizado, resulta na oxidação do radical livre e na obtenção de água.^{18,19}

O trânsito para os rins, ao contrário do trânsito hepático, é estreitamente regulado por vários fatores: a elevação plasmática do PTH e a diminuição do fosfato estimulam a atividade da 1-á-hidroxilase; a 1,25

$(OH)_2D_3$ retroregula sua própria produção, inibindo a atividade da 1- α hidroxilase; o mesmo ocorre com a redução do PTH e a elevação do fosfato.²⁰ Altamente potente, o calcitriol é um hormônio que circula em concentração aproximadamente mil vezes inferiores ao seu precursor, o calcidiol.^{8,12,21} Em seguida, este derivado ativo é transportado através do plasma ligado a uma proteína globulínica específica, a DBP (D binding protein), tal como acontece com o $25(OH)D_3$ e a forma ativa da vitamina D_2 , ou seja, a 1,25 dihidroxivitamina D_2 ou 1,25 dihidroxi-ergocalciferol ou $1,25(OH)_2D_2$.

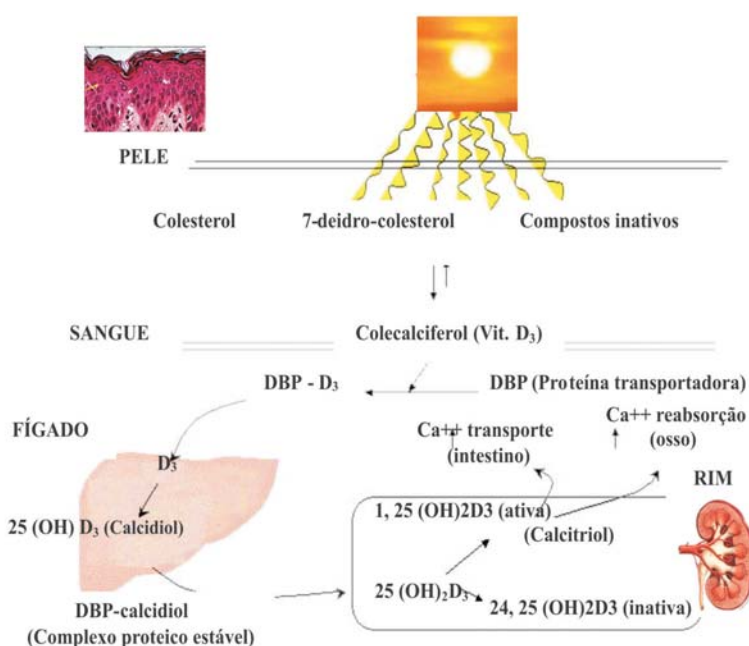


Figura 1 - Biossíntese e ativação da vitamina D no organismo humano
Fonte: Elaboração própria.

O efeito biológico do $1,25(OH)_2D_3$ é desencadeado a partir da conexão entre esse hormônio e os receptores celulares específicos (VDR), predominantemente nucleares, com afinidade mil vezes maior a esse metabólito, se comparado com o $25(OH)D_3$. O estrogênio parece ter atividade indutora da síntese desses receptores,^{8,22,23} uma vez que,

analogamente aos demais hormônios esteróides, o $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ circulante age nas células-alvo, ligando-se ao receptor nuclear VDR. Sabe-se que esse receptor forma um complexo com o receptor X do ácido retinóico (RXR), resultando num complexo heterodímero com o $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Uma vez formado, este complexo interage com o elemento de resposta da vitamina D (VDRE) no DNA. Essa interação leva à transcrição dos genes seguida da síntese de RNAm para várias proteínas, como a osteocalcina e a fosfatase alcalina nos osteoblastos, e a uma proteína específica que tem afinidade pelo cálcio (*calbindin*) em nível das células intestinais, o que resulta em aumento da captação deste íon. Os genes polimorfos VDR indicam ser um fator determinante das diferentes respostas à forma ativa de vitamina D_3 no tocante à absorção intestinal do cálcio. Diversos estudos vêm demonstrando que indivíduos com genótipo VDR de genes alelos “bb” têm maior densidade mineral óssea, quando comparados com portadores de alelos “BB”. Esta parece ser a razão pela qual as mulheres com a variante “BB” do VDR revelam menor absorção de cálcio quando ingerem baixa quantidade deste íon na dieta. A concentração do VDR intestinal, ao diminuir com o avanço da idade, parece ser uma das causas de resistência ao $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no idoso, acarretando conseqüentemente a diminuição da absorção de cálcio.^{2,4} Nos ossos, o calcitriol estimula a mobilização do cálcio e do fosfato pelo processo de síntese protéica e presença de PTH, resultando no aumento da calcemia e da fosfatemia.

Para ser absorvida, a vitamina D ingerida necessita manter-se em suspensão no intestino delgado proximal. Como visto, por ser lipossolúvel, depende da formação de micelas que resultam da conjugação com os sais biliares para que seja mantida em suspensão no meio aquoso do lúmen intestinal. Após ser absorvida pela membrana do enterócito por difusão simples, é metabolizada e, a seguir, é transportada através dos quilomícrons no sistema linfático. Ao alcançar a corrente sangüínea, é incorporada ao fígado, onde é hidroxilada no carbono 25, culminando com a formação da $25(\text{OH})\text{D}_3$.¹⁹

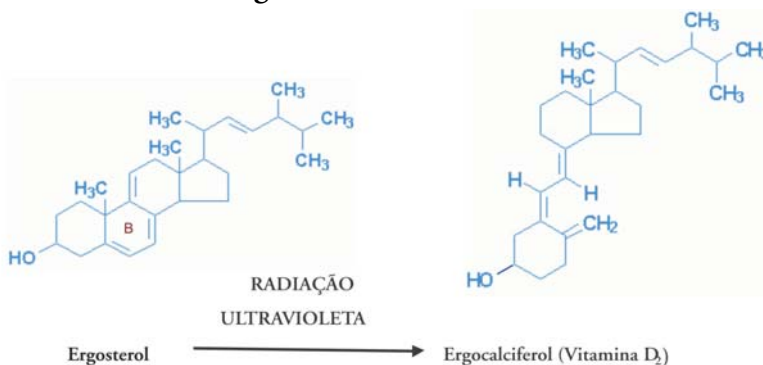
A maior parte do $25(\text{OH})\text{D}_3$ produzido é depositado no tecido adiposo, seu principal reservatório, deposição rápida que depende de limitada regulação. Essa é a razão pela qual os níveis plasmáticos dessa vitamina refletem sua reserva corporal.¹⁰

A vitamina D₂ ocorre no organismo em percentual reduzido, e sua ativação é similar à ativação da vitamina D₃, conforme pode-se observar a seguir.

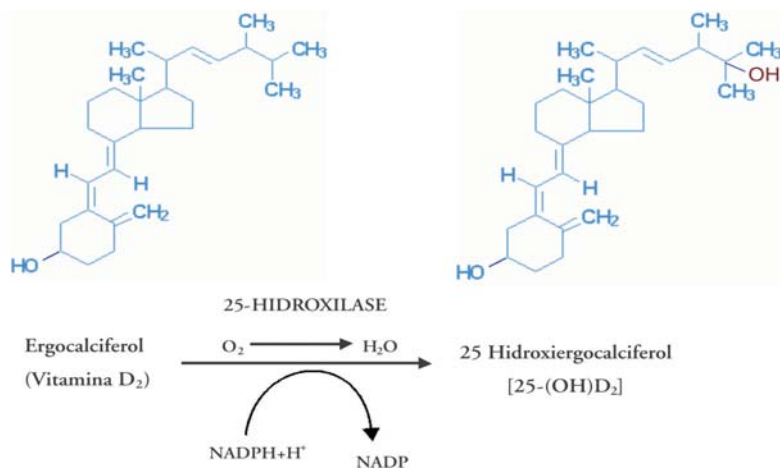
2.2 BIOCÍNTese DA VITAMINA D₂

A seqüência de equações ilustra a síntese biológica da vitamina D₂:

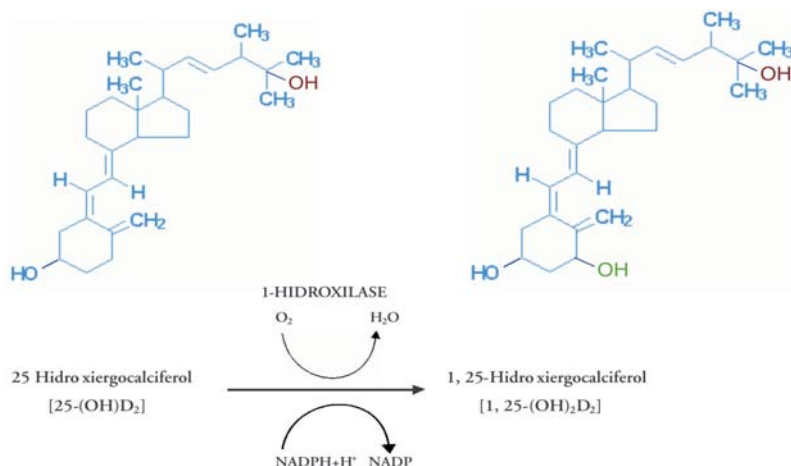
· Biossíntese do Ergocalciferol



· Obtenção do 25, Hidroxi ergocalciferol



· Obtenção do 1, 25, Hidroxi ergocalciferol



Entretanto, ainda nos rins, o 25-(OH)D₃ pode sofrer hidroxilação do carbono 24 pela enzima específica denominada D₃-24-hydroxylase, resultando no 24, 25-dihidroxicolecalciferol. Essa hidroxilação, também desencadeada no intestino, na placenta e em cartilagem, dá origem às formas moleculares inativas 24, 25 dihidroxi-colecalciferol (24,25-OH₂-D₃), e 24,25 dihidroxi-ergocalciferol (24,25-OH₂-D₂).^{4,14}

3 CONTROLE DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DA VITAMINA D

O 1,25(OH)₂D₃, o calcitriol, é um hormônio bastante potente que circula em concentrações cerca de mil vezes inferiores ao seu precursor 25(OH)D₂, o calcidiol. Entretanto, para a manutenção das funções fisiológicas, as concentrações plasmáticas ideais deste hormônio [25(OH)D₂] ainda são motivo de discussão na literatura científica.¹⁰

A dosagem de 25(OH)D₂ é a forma mais apropriada para se verificar a real situação dos níveis plasmáticos de vitamina D, muito embora não sejam essenciais para o controle dos níveis séricos dessa vitamina, uma vez que os níveis de 1,25(OH)₂D₃ são indicativos precisos da situação do cálcio no organismo.²¹

McKenna e Freaney²⁴ propuseram uma classificação relacionada com os níveis plasmáticos considerados de referência do 25(OH)D₂, o calcidiol, relacionada com a reserva corporal de vitamina D: (i) níveis desejáveis: acima de 100 nmol/L; (ii) níveis relacionados com a hipovitaminose D: abaixo de 100 nmol/L; (iii) níveis de insuficiência de vitamina D: abaixo de 50 nmol/L; (iv) níveis de deficiência de vitamina D: abaixo de 25 nmol/L.

A hipovitaminose D caracteriza-se por níveis séricos de calcidiol abaixo do limiar considerado suficiente para manutenção de uma secreção normal de PTH pelas paratireóides. Isto se aplica especialmente ao idoso, que parece necessitar de concentrações de calcidiol mais elevadas para manter níveis normais de PTH. Na insuficiência dessa vitamina, já se evidencia elevação nas concentrações de PTH circulantes, traduzindo um hiperparatiroidismo secundário com redução das concentrações de calcitriol, configurando-se numa maior predisposição às fraturas. Na deficiência de vitamina D, já se evidenciam as alterações histológicas clássicas do raquitismo e da osteomalácia, com deficiente mineralização da matriz osteóide, além de aumentos acentuados dos níveis de PTH. Nessa situação, a hipocalcemia e hipofosfatemia podem ser manifestas.¹⁰

4 IMPORTÂNCIA DA MANUTENÇÃO DA HOMEOSTASE DA VITAMINA D

O equilíbrio nutricional é indispensável para manter todos os processos biológicos, pois o trato digestivo é a via de maior absorção de nutrientes. Não constitui surpresa serem detectadas significativas alterações no metabolismo mineral e, por conseqüência, no metabolismo ósseo, em indivíduos com vários tipos de distúrbios digestivos que desestabilizam o complexo mecanismo de absorção, como acontece nas doenças gastrointestinais disabsortivas.⁶

A ação mais importante da vitamina D é a regulação e manutenção dos níveis plasmáticos de cálcio e fósforo, aumentando a captação intestinal, minimizando a perda renal e estimulando a reabsorção óssea quando necessário.¹¹

Na célula muscular esquelética, a vitamina D atua através do mecanismo clássico de ligação a um receptor nuclear, assim como através da ligação a um receptor de membrana, realizando ações que envolvem o transporte de cálcio, a síntese protéica e a velocidade de contração muscular.¹⁰

Há várias evidências de que a vitamina D participa de dois aspectos importantes da função neuromuscular: a força muscular e o equilíbrio. Especialmente no que se refere à célula muscular esquelética, sabe-se que a vitamina D atua através de um receptor específico, exercendo ações que envolvem desde a síntese protéica até a cinética de contração muscular, que repercutem na capacidade de realizar movimentos rápidos como, por exemplo, os que evitam uma queda.¹

A vitamina D também pode ter influência em vários tecidos, interagindo com genes que modificam a biologia arterial, especialmente em relação à elastogênese, angiogênese e imunomodulação. Níveis adequados de vitamina D são essenciais à saúde cardiovascular, assim como níveis tóxicos podem ter efeitos maléficos sobre a parede arterial.¹⁴

Outros benefícios da vitamina D foram divulgados mais recentemente, tais como: a prevenção e o tratamento do câncer de cólon, reto e mama; a proteção contra doenças infecciosas e o tratamento dessas doenças; e a proteção contra o envelhecimento.⁵

A forma ativa da vitamina D₃ apresenta também efeitos imunomoduladores que são observados sobre a população de linfócitos, macrófagos e células citotóxicas naturais (*natural killer*), como também sobre a produção e ação das citocinas. A possibilidade de uso da vitamina D₃ ou de seus análogos com pouco efeito hipercalcêmico poderá viabilizar a utilização desse hormônio sinergicamente com outros imunossuppressores, ou até mesmo sozinho, em doenças auto-imunes, transplantes e neo-plasias.¹⁶

5 FONTES DE VITAMINA D

À exceção dos que vivem em regiões mais ao norte, de latitudes mais altas, a grande maioria dos indivíduos obtém a vitamina D mediante a própria exposição à luz solar, mais até do que através da alimentação. Os suplementos contendo a vitamina D são úteis para os indivíduos protegidos da luz solar crônica. Na Inglaterra, estabeleceu-se a Referência de Ingestão Nutritiva (RIN) apenas para pessoas com maior risco de deficiência — os recém-nascidos — de 8 µg/dia, reduzindo-se depois para 7 µg/dia. O leite em pó contém vitamina D suficiente para os recém-nascidos, porém o leite materno poderá não assegurar o fornecimento da quantidade adequada a partir dos 4 a 6 meses de idade, especialmente nos países

nórdicos, durante o inverno. Uma breve exposição da pele à luz solar durante a primavera, o verão e o outono assegura as exigências de vitamina D do organismo humano, devendo-se evitar a exposição nas horas mais quentes do dia e a exposição direta ao sol.⁵

As duas formas da vitamina D podem ser obtidas através da alimentação, apesar de não se encontrarem em grande quantidade nessa fonte. Não há necessidade de ingerir nauseantes óleos de peixe para obter a vitamina D, vez que, para consegui-la, basta a exposição às radiações ultravioleta naturais ou artificiais, esta última sob rigoroso controle.⁵

De acordo com a Food and Drug Administration (FDA), agência norte-americana que regula produtos alimentícios e farmacêuticos nos Estados Unidos, as necessidades diárias de crianças com até 12 meses, 1 a 4 anos, mais de 4 anos, de lactentes e de gestantes correspondem a 400 UI.²⁵

O leite materno não é uma boa fonte de vitamina D, embora seja uma excelente fonte de cálcio. Os bebês exclusivamente amamentados com leite materno devem receber suplementos de vitamina D a partir de seis semanas de vida, continuando o seu uso até que os alimentos que possuem a vitamina D comecem a ser continuamente ingeridos.⁴

A vitamina D é freqüentemente incorporada a diversos alimentos enriquecidos, isto é, os alimentos a que são adicionadas substâncias nutrientes, com o objetivo de reforçar o seu valor nutritivo, seja repondo quantitativamente os nutrientes destruídos durante o seu processamento, seja suplementando-os com nutrientes em nível superior ao seu conteúdo normal.⁵ É necessário, porém, estar-se atento às suplementações e não se minimizar a gravidade da intoxicação decorrente da suplementação excessiva de vitamina D, já que esse produto biológico, sendo insolúvel em água, é retido no organismo, principalmente se o seu consumo for de uma dose dez vezes maior do que o indicado para essa vitamina durante vários meses.⁴

Como conseqüência da administração de altas doses de vitamina D, constata-se elevadas concentrações do cálcio sérico e desmineralização óssea com subsequente fragilidade dos ossos, além da formação de cálculos renais. Nesse caso, a ativação da vitamina D implica em aumento da concentração plasmática de cálcio, paralelamente a uma maior absorção intestinal e maior liberação desse íon pelos ossos. O cálcio pode deposi-

tar-se por todo o corpo, sobretudo nos rins, onde pode causar lesão permanente. A função renal torna-se deficiente, acarretando a passagem de proteínas para a urina. Também ocorre um aumento da concentração de uréia — produto da degradação metabólica dos aminoácidos — no sangue. Como sintomas da intoxicação, constatam-se ainda: inapetência, náusea, vômito, aumento da micção, fraqueza, nervosismo, hipertensão arterial, sede, prurido cutâneo e, até mesmo, insuficiência renal.^{4,25}

O tratamento consiste na interrupção do uso do suplemento de vitamina D e na introdução de uma dieta pobre em cálcio, visando a reduzir os efeitos da concentração elevada desse íon no organismo. É indicada a prescrição de corticosteróides, para reduzir o risco de lesão tissular, e de cloreto de amônio, para manter a urina ácida, reduzindo-se o risco de formação de cálculos renais.²³

6 IMPORTÂNCIA CLÍNICA DAS ALTERAÇÕES DOS NÍVEIS DE VITAMINA D

Baixos níveis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ produzem anormalidades na mineralização dos osteóides recém-formados, devido à baixa disponibilidade de cálcio e fosfato, além de redução da função dos osteoblastos.¹⁴ Há que se enfatizar que o hormônio 1,25 diidroxicolecalciferol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] ou calcitriol ou, ainda, vitamina D_3 é a forma biologicamente ativa, reguladora do metabolismo do cálcio.^{25,26,27}

Um dos distúrbios mais freqüentes associados a anormalidades no metabolismo da vitamina D é a hipocalcemia, que se origina de uma deficiência, de resistência a esta vitamina ou de distúrbios hereditários. Outras causas relevantes são a pouca exposição solar, a ingestão inadequada ou a má absorção intestinal.¹²

A hipovitaminose D é uma síndrome deficitária desse princípio ativo de igual gravidade se comparada com a hipervitaminose, pois acarreta crescimento e reparação óssea anormais: raquitismo nas crianças, osteomalácia nos adultos e espasmos musculares ocasionais.²³ O plano de tratamento é delineado conforme a causa da hipovitaminose: raquitismo em lactentes e crianças: 1.000 a 3.000 UI/dia; raquitismo congênito: 7.500 UI/dia; hipofosfatemia congênita: 40.000 a 160.000 UI/dia; e osteomalácia: 10.000 a 50.000 UI/dia.²⁸

6.1 RAQUITISMO

O raquitismo é uma doença metabólica sistêmica que ocorre na criança em desenvolvimento, caracterizada como defeito da mineralização óssea, por anormalidades na formação na placa epifisária de crescimento, com áreas não mineralizadas, desorganização da arquitetura celular e retardo na maturação óssea por *deficit* da vitamina D.²⁶

A falha do processo de mineralização tem como uma das principais causas a inadequada concentração extracelular de cálcio e fósforo, os dois principais componentes minerais do osso, e a falta ou comprometimento da ação dos elementos responsáveis pela sua absorção, particularmente a vitamina D. As principais manifestações clínicas, como as deformidades ósseas e o atraso no crescimento, são semelhantes nos diferentes tipos de raquitismo.³⁴

Os primeiros sinais e sintomas podem surgir desde o primeiro ano de vida e progredir com a idade, principalmente nas áreas do corpo de desenvolvimento mais rápido. Constata-se: atraso no fechamento das fontanelas cranianas, no crescimento e no desenvolvimento motor; fronte olímpica, craniotabes, retardo na erupção dos dentes, que apresentam estrias, maior propensão às infecções e hipoplasia do esmalte. O abaulamento da junção costochondral determina o aparecimento do sinal conhecido como rosário raquítico. Os ossos longos apresentam extremidades alargadas, encurvamentos como genuvaro, genuvalgo ou coxa vara. A coluna vertebral pode apresentar deformidades em “S”, cifose, escoliose e acentuação da lordose lombar. As fraturas não são freqüentes. Outros sintomas são: hipotonia, fraqueza muscular e dores. As infecções respiratórias são freqüentes, principalmente quando a deformidade torácica é acentuada.^{26,35,36}

Radiograficamente, é caracterizado por epífises e metáfises alargadas, “em taça”, com linhas de mineralização irregulares, sem contornos definidos e atraso na maturação.³⁷

A prevenção do raquitismo é realizada através da ingestão de alimentos ricos em cálcio, fósforo e vitamina D conjugada com exposição do indivíduo à luz solar.³⁴

6.2 OSTEOMALÁCIA

A osteomalácia é uma doença osteometabólica caracterizada pela deficiente mineralização do osso.²⁷ O defeito ósseo presente na osteomalácia é diferente do encontrado na osteoporose, na qual há apenas redução da massa óssea total, mas a mineralização é normal.^{29,30} Na osteomalácia, os osteoblastos depositam uma matriz não mineralizada, enquanto os osteoclastos continuam promovendo a reabsorção óssea. Em conseqüência, há um acúmulo de material osteóide não mineralizado na superfície óssea, a parte mineralizada da cortical torna-se mais fina, e há perda de osso trabecular.⁸

Radiograficamente, a osteomalácia é semelhante à osteoporose, mas, à medida que a doença evolui, pode ser observada a presença de pseudofraturas ou zonas de Looser.²²

Nas fases iniciais da doença, não ocorrem manifestações clínicas, somente nos estágios mais avançados. A dor óssea é um sintoma que pode estar presente, constituindo-se em uma característica importante para o diagnóstico diferencial de outras patologias ósseas. Na velhice, porém, as fraturas apresentam maiores implicações clínicas.^{8,22}

O tratamento é realizado com suplementação oral com fosfato e vitamina D na osteomalacia hipofosfatêmica; em casos de osteomalácia oncogênica, a indicação é de ressecção do tumor.³¹

6.3 OSTEOPOROSE

A osteoporose é uma doença esquelética sistêmica, em que há diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura, com conseqüente aumento da fragilidade óssea e maior susceptibilidade a fraturas.³²

Caracteriza-se pela redução significativa da densidade óssea mineral de um indivíduo em comparação com os considerados sadios de igual idade e sexo, com predisposição aumentada para fraturas. A densidade óssea decresce dos níveis considerados normais em torno dos trinta anos em ambos os sexos, enquanto a taxa de perda óssea torna-se acelerada no sexo feminino após o decréscimo progressivo da produção e secreção dos estrógenos na menopausa. A terapia atualmente disponível tem assegurado a possibilidade de redução da atividade osteoclástica, graças ao caráter

anti-reabsortivo, próprio das drogas em uso. Inúmeros fatores contribuem para um risco aumentado da osteoporose, dentre os quais se destacam: tabagismo, menopausa prematura ou menstruação irregular, mulheres com origem caucasóide ou asiática, alcoolismo, inatividade ou excessiva atividade física, dieta pobre em cálcio e ingestão excessiva de cafeína. Do mesmo modo que a osteomalácia e a osteopatia de Paget, a osteoporose é considerada como integrante do elenco de osteopatias metabólicas.¹²

Após a menopausa, em virtude da redução dos estrógenos, algumas mulheres passam a perder massa óssea, caracterizando-se a osteoporose pós-menopausa.³² A deficiência de vitamina D pode exacerbar a perda óssea na osteoporose e deve ser considerada na sua avaliação, pois a instalação de hipovitaminose D tem sido relatada com grande frequência, mesmo em regiões de baixa latitude.³³

Os medicamentos mais utilizados na atualidade para o tratamento da osteoporose pós-menopausa são: os estrogênios — questionáveis atualmente —, os moduladores seletivos de receptores de estrogênios (SERMs), os bisfosfonatos e a calcitonina. Incluem-se ainda como “coadjuvantes”: a suplementação nutricional de cálcio e o uso da vitamina D.³²

6.4 ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO NEUROMUSCULAR

Os efeitos da deficiência ou insuficiência da vitamina D sobre a função neuromuscular têm sido pesquisados, e há evidências de que a vitamina D atua na força muscular e no equilíbrio. Sabe-se que ela age através de um receptor específico na célula muscular esquelética, exercendo ações que envolvem desde a síntese protéica até a cinética de contração muscular, com repercussões na capacidade de realização dos movimentos rápidos como os que evitam quedas.¹⁰ O relaxamento e a contração musculares são prejudicados na hipovitaminose D e se associam à dor e à fraqueza muscular, implicando no aumento do risco de quedas na velhice e, conseqüentemente, no risco de fraturas. Os níveis constantes de vitamina D são importantes para a manutenção da massa óssea. Entretanto, em regiões de altas latitudes, pode ocorrer perda da mineralização óssea durante o inverno.³⁸

A miopatia produzida por deficiência de vitamina D apresenta quadro clínico característico: dor muscular difusa e fraqueza dos músculos proximais, especialmente dos antigravitacionais — extensores, flexores e abdutores do quadril e extensores e flexores do joelho —, produzindo dificuldades na marcha e até mesmo em atividades mais simples.²³

Foram registrados tempo de contração e de relaxamento mais lentos em indivíduos portadores de miopatia por deficiência de vitamina D, em comparação com indivíduos saudáveis.³⁹ Esses achados são condizentes com a biópsia muscular de pacientes com osteomalácia com demonstrada atrofia de fibras musculares do tipo II, cuja principal característica funcional é a contração rápida.³⁰ Este mesmo tipo de atrofia muscular foi revertido após seis meses de tratamento com um análogo sintético da vitamina D, o 1 alfa-hidroxicolecalciferol, que promoveu o aumento tanto no número relativo como na área de secção transversa das fibras do tipo II.¹⁰

6.5 DISTÚRBIOS HEPÁTICOS

Na doença hepática crônica, têm sido encontradas concentrações séricas normais de $25(\text{OH})\text{D}_3$, muito embora em casos de agravamento dessa doença haja diminuição desses níveis, em decorrência de dois fatores: diminuição da atividade da enzima $25(\text{OH})\text{ase}$ e diminuição de proteína transportadora de $25(\text{OH})\text{D}_3$. Em condições em que há prejuízo da segunda hidroxilação em nível renal da $25(\text{OH})\text{D}_3$, as concentrações sanguíneas desse metabólito podem aumentar de forma relevante, podendo vir a inibir a ação da $25(\text{OH})\text{ase}$ hepática (*feed-back*).^{9,17}

Distúrbios no eixo cálcio/PTH/vitamina D são freqüentemente associados a doenças hepáticas crônicas (DHC). Indivíduos com distúrbios hepáticos crônicos apresentam uma tendência à diminuição do cálcio e da vitamina D, com aumento compensatório do PTH.⁴⁰ Esse distúrbio é resultante não só da diminuição da hidroxilação da vitamina D em $25(\text{OH})\text{D}_3$, como também outros fatores podem estar envolvidos: dieta inadequada, diminuição da exposição à luz solar, tratamento com glicocorticóides em doenças hepáticas crônicas (fibrose cística) e uso de ribavirina (hepatite C).⁶

6.6 ALTERAÇÕES DO FLUXO BILIAR

A absorção da vitamina D está prejudicada nas doenças que apresentam alterações do fluxo biliar, tais como: colestase, litogênese, diminuição da circulação êntero-hepática de sais biliares, desconjugação dos sais biliares por aumento da flora anaeróbica (cirrose biliar primária, doença de Crohn, doença do íleo terminal, alça cega), doenças disabsortivas (doença celíaca, doença de Crohn, síndrome do intestino curto) e gastrectomias por alteração da motilidade e absorção.^{6,15}

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vitamina D é de valor imprescindível ao equilíbrio funcional do organismo humano e, por conseguinte, à manutenção da saúde, pois, ao ser ativada no fígado e nos rins, tem o poder de controlar a homeostase de importantes íons: o cálcio e o fósforo. Alterações ou deficiências no seu mecanismo de ativação e de controle da absorção resultam em distúrbios orgânicos que podem evoluir para importantes patologias. Em consequência, instala-se, em crianças, o raquitismo e, em adultos, a osteomalácia, a osteoporose, além de outros distúrbios que estão associados, particularmente, a hipovitaminose D. Em casos de comprometimento da absorção ou transformação em sua forma ativa, tornam-se necessárias exposições regulares à radiação solar e até mesmo suplementações alimentares.

Atualmente, a prevenção, o tratamento e o controle da osteoporose sinalizam perspectivas promissoras, tendo em vista o avanço do conhecimento científico em nível molecular sobre o mecanismo de ação da vitamina D ativa em conexão, particularmente, com o PTH, a calcitonina, o cálcio e o fosfato em direção à síntese e à utilização de novas drogas, dentre as quais os SERMs e os bisfosfonatos, que vêm sendo alvo de seguidas prescrições.

REFERÊNCIAS

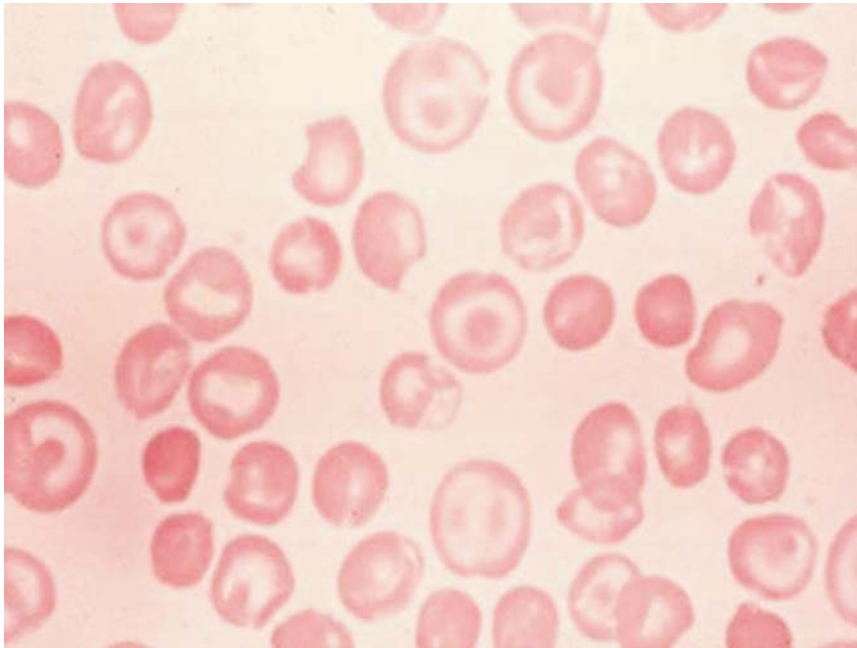
- 1 GRUDTNER, V.S. et al. Aspectos da absorção no metabolismo do cálcio e vitamina D. *R. Bras. Reumatol.*, São Paulo, v.37, p.3, p.143-151, 1997.
- 2 CAMPBEEL, M.K. *Bioquímica*. Porto Alegre: Artmed, 2000.
- 3 LEHNINGER, A.L.; NELSON, D.L.; COX, M.M. *Princípios de Bioquímica*. São Paulo: Sarvier, 2002.

- 4 VOET, D.; VOET, J.G.; PRATT, C.W. **Fundamentos de Bioquímica**. Porto Alegre: Artmed, 2000.
- 5 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Portaria n.31**, de 13 de janeiro de 1998. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 30 mar. 1998. Seção 1-E, p.4. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/31_98.htm/>. Acesso em: 2 fev. 2007.
- 6 MOREIRA, R.O.; DUARTE, M.P.C.; FARIAS, M.L.F. Distúrbios do eixo cálcio-PTH-vitamina D nas doenças hepáticas crônicas. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, Rio de Janeiro, v.48, n.4, p.443-450, 2004.
- 7 DAWSON-HUGHES, B.; HARRIS, S.S.; DALLAL, G.E. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. **Am. J. Clin. Nutr.**, *Bethesda*, v.65, n.1, p.67-71, 1997.
- 8 PREMAOR, M.O.; FURLANETTO, T.A. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, Rio de Janeiro, v.50, n.1, p.25-37, 2006.
- 9 MOREIRA, R.O. et al. Ribavirin, but not Interferon-a, is associated with impaired osteoblast proliferation and differentiation *in vitro*. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v.75, n.2, p.160-168, 2004.
- 10 PEDROSA, M.A.C.; CASTRO M.L. Papel da Vitamina D na função neuro-muscular. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, Rio de Janeiro, v.49, n.4, p.495-502, 2005.
- 11 CHAMPE, P.C.; HARVEY, R.A.; FERRIER, D.R. **Bioquímica ilustrada**. Porto Alegre: Artmed, 2006.
- 12 BAYNES, J.; DOMINICZAK, M.H. **Bioquímica médica**. São Paulo: Manole, 2000.
- 13 MANUAL Merck de informação médica: Saúde para a família. São Paulo: Merck Sharp & Dohme, 1995-2004. Seção 12: Distúrbios da nutrição e do metabolismo, Capítulo 135: Vitaminas e minerais. Disponível em: <http://www.msdbrazil.com/msd43/m_manual/mm_sec12_135.htm>. Acesso em: 7 fev. 2007.
- 14 BANDEIRA, F.; FREESE, E. **Inter-relação biologia óssea e biologia vascular**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, [2007?]. Disponível em: <http://www.endocrino.org.br/conteudo/artigos_exibe.php?idNot=42/>. Acesso em: 4 fev.2007.
- 15 BASTOS, M.D.; SILVEIRA, T.R. Níveis plasmáticos de vitamina D em crianças e adolescentes com colestase. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v.79, n.3, p.245-252, 2003.
- 16 BERTOLINI, D.L.; TZANNO-MARTINS, C. Revisão: efeitos imunomoduladores da vitamina D. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, v.22, n.3, p.157-161, 2000.
- 17 BERGMAN, D.; EIINHORN, T.L.; FORSTER, G. Stone bone syndrome-diffuse sclerosis of bone: a newly described clinical disorder. **Endocr. Pract.**, Jacksonville, v.2, n.42, p.296, 1996.
- 18 HORMÔNIOS esteróides. Belo Horizonte: Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, [2007?] Disponível em: <<http://www.icb.ufmg.br/prodabi/prodabi3/grupos/grupo3/esteroides.html>>. Acesso em: 8 fev.2007.
- 19 MARTINS E SILVA, J. **Bioquímica fisiológica**. Porto Alegre: Artmed, 2006.
- 20 KATCHBURIAN, N.E.; ARANA, V. **Histologia e embriologia oral**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- 21 HOLLICK, M. Vitamina D. In: NÓBREGA, F.J. **Distúrbios da nutrição**. Rio de Janeiro: Revinter, 1998. p.339-345.

- 22 BRINGHURST, F.R. et al. Disorders of bone and mineral metabolism. In: KASPER, D.L. et al. (Ed.) **Harrison's principles of internal medicine**. New York: McGraw-Hill, 2002. Disponível em: <<http://www.harrisonsonline.com/>>. Acesso em: 20 fev. 2007.
- 23 ZIAMBROSAS, K.; DAGOGO-JACK, S. Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency. **West. J. Med.**, San Francisco, v.167, n.6, p. 435-439, 1997.
- 24 MCKENNA, M.; FREANEY, R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. **Osteoporos. Int.**, London., v.8, n.8, p.3, 1998. Suppl.25
- VITAMINA D. **Melhores**, São Paulo, [2007?] Disponível em: <www.dbosul.com.br/revistas/revista_Melhores/pdbos_materia_impressao.asp>. Acesso em: 3 fev. 2007.
- 26 BIANCO, S.M. et al. Raquitismo: uma visão ortopédica. **R. Bras. Ortop.**, Rio de Janeiro, v.29, n.11/12, p.851-854, 1994.
- 27 CÔRREA, P.H.S. et al. Papel da histomorfometria óssea no diagnóstico diferencial da osteomalácia. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, Rio de Janeiro, v.44, n.2, p.148-152, 2000.
- 28 PROPOSED Vitamin D fortification of fruit juices and juice drinks: estimated intake of Vitamin D by consumers. Arlington: Feb. 2002. Disponível em: <<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/04/oct04/102004/04p-0464-cp00001-Appendix-E-vol4.pdf>> Acesso em: 10 fev. 2007.
- 29 AARON, J.E.; MAKINS, N.B.; SAGREIYA, K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. **Clin. Orthop. Relat. Res.**, Philadelphia, v.215, p.260-271, 1987.
- 30 REHMAN, M.T. Age related histomorphometric changes in bone in normal British men and women. **J. Clin. Pathol.**, London, v.47, n.6, p.529-534, 1994.
- 31 MOREIRA, R.O. et al. Hiperparatireoidismo associado à osteomalácia hipofosfatêmica do adulto: relato de caso e revisão da literatura. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, Rio de Janeiro, v.50, n.1, p.150-155, 2006.
- 32 RUSSO, L.A.T. Osteoporose pós-menopausa: opções terapêuticas. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, Rio de Janeiro, v.45, n.4, p.401-406, 2001.
- 33 BANDEIRA, F. et al. Vitamin D deficiency: a global perspective. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, Rio de Janeiro, v.50, n.4, p.640-646, 2006.
- 34 MECHICA, J.B. Raquitismo e osteomalácia. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, Rio de Janeiro, v.43, n.6, p.457-466, 1999.
- 35 HOLIK, M.F.; ADAMS, J.S. Vitamin D metabolism and biological function. In: AVIOLI, L.V.; KRANE, S.M. **Metabolic bone disease**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990. p.123-164.
- 36 RICO LENZA, H.L. Osteomalacias. Raquitismos. Concepto. Epidemiología. Etiopatogenia y clínica. **Medicine**, Madrid, v.7, n.87, p.4086-4094, 1998.
- 37 GOLDRING, S.R.; KRANE, S.M. Disorders of calcification: osteomalacia and rickets. In: DE GROOT, L.J. **Endocrinology**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989. p.1165-1187.
- 38 BEYER, S.H. et al. Idiopathic acquired diffuse osteosclerosis in a young woman. **J. Bone Miner. Res.**, Washington, DC, v.5, p.257-263, 1990.
- 39 GLERUP, H.; MIKKELSEN, K.; POULSEN, L. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v.66, n.6, p.419-424, 2000.
- 40 TSUNEOKA, K. et al. Osteodystrophy in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. **J. Gastroenterol.**, Tokyo, v.31, n.5, p.669-678, 1996.

Hemoglobinopatias

*Leticia Oliveira Saraiva
Lúcio Costa Safira Andrade*



Nota: Disponível em: <http://www.academic.marist.edu/~jzmz/topics/description_rbc_description22.htm>

As anemias hereditárias estão entre as doenças genéticas mais comuns e constituem um grupo de condições de variável complexidade. A anemia hemolítica é causada pela desintegração prematura das hemácias, associada às hemoglobinas instáveis. O processo de colonização no Brasil teve grande influência na dispersão dos genes mutantes, especialmente para as talassemias e falcemias, estando a distribuição das hemoglobinas anormais relacionada com as diferentes etnias que compõem a população. Dentre as hemoglobinas variantes, as mais freqüentes na população brasileira são a hemoglobina S (Hb S) e a hemoglobina C (Hb C), ambas de origem africana, comprovando a intensa participação do negro na composição populacional brasileira. As talassemias são mais freqüentes em regiões que tiveram maior participação da colonização italiana. Outras variantes raras como as hemoglobinas D, J, I, N e G são encontradas em diferentes localidades.

1 CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A hemoglobina é a proteína respiratória presente no interior dos eritrócitos dos mamíferos que tem como principal função o transporte de oxigênio por todo o organismo. Sua estrutura é tetramérica, composta por dois pares de cadeias globínicas, polipeptídicas — duas cadeias a e duas cadeias b — unidas quimicamente a um núcleo prostético de ferro ou heme (um tetrapirrol cíclico), que possui a propriedade de receber, ligar e/ou liberar o oxigênio nos tecidos.^{1,2,3}

Cada cadeia polipeptídica da globina é composta por uma sequência de aminoácidos: as cadeias a, por 141 aminoácidos, e as cadeias b, por 146 aminoácidos. As cadeias globínicas são codificadas por um grupo (*clusters*) de genes α — agrupados no braço curto do cromossomo 16 — e genes β — agrupados no cromossomo 11 —, que serão expressos sequencialmente durante o desenvolvimento. Nos períodos embrionário, fetal e adulto, diferentes grupos de genes são ativados ou suprimidos, e diferentes cadeias globínicas são sintetizadas independentemente. As diferentes combinações dessas cadeias possibilitam o surgimento de hemoglobinas distintas e, para que o tetrâmero funcional seja formado, é necessário que haja um perfeito equilíbrio na produção dessas cadeias.^{2,4}

A síntese de globina embrionária ocorre no saco vitelínico da terceira à oitava semana de gestação, com a produção das hemoglobinas embrionárias transitórias: hemoglobina Gower 1, hemoglobina Gower 2 e hemoglobina Portland. Durante grande parte da vida intra-uterina, predomina a produção da hemoglobina fetal (Hb F), constituindo cerca de 70% da hemoglobina total no momento do nascimento e decaindo logo após os primeiros seis meses de vida. A hemoglobina A (Hb A) está presente nos eritrócitos após os seis meses iniciais de vida e por toda a fase adulta, compondo cerca de 98% da quantidade total. A hemoglobina A2 está presente em 2% a 3%, e pequenas quantidades de Hb F são também encontradas no sangue adulto.^{2,4}

As hemoglobinopatias, doenças decorrentes de anormalidades na estrutura ou na produção da hemoglobina, são muito freqüentes na população humana e possuem conseqüências que variam de imperceptíveis a fatais.⁵

A maioria das hemoglobinas mutantes é expressa pela síntese anormal de cadeias globínicas com substituição de um único aminoácido.⁴ As

mutações desestabilizam a estrutura terciária ou quaternária da molécula, alterando a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. Além disso, as hemoglobinas instáveis são degradadas pelos eritrócitos e seus produtos de degradação causam lise celular, resultando em anemia hemolítica.⁶

2 HEMOGLOBINAS ANORMAIS

Nem todas as hemoglobinas variantes provocam sintomas clínicos, mas algumas moléculas anormais causam doenças debilitantes e até fatais. As variantes estruturais das hemoglobinas anormais agrupam-se em três classes, de acordo com o fenótipo clínico: variantes que causam anemia hemolítica, como, por exemplo, a hemoglobina falcêmica (Hb S) e a hemoglobina C (Hb C); variantes com transporte de oxigênio alterado, como a metemoglobina (Hb M); e as hemoglobinas variantes que determinam fenótipos de talassemia, caracterizada pela redução da síntese de uma ou mais cadeias de globina, como, por exemplo, a hemoglobina E (Hb E).⁴

O processo de colonização no Brasil teve grande influência na dispersão dos genes mutantes, especialmente para as talassemias e falcemias, estando a distribuição das hemoglobinas anormais relacionada com as diferentes etnias que compõem a população. Dentre as hemoglobinas variantes, as mais frequentes na população brasileira são a hemoglobina S (Hb S) e a hemoglobina C (Hb C), ambas de origem africana, comprovando a intensa participação do negro na composição populacional brasileira.⁷ As talassemias são mais frequentes em regiões que tiveram maior participação da colonização italiana.⁸ Outras variantes raras como as hemoglobinas D, J, I, N e G são encontradas em diferentes localidades.⁹

2.1 ANEMIA HEMOLÍTICA

As anemias hereditárias estão entre as doenças genéticas mais comuns e constituem um grupo de condições de variável complexidade.¹⁰

A anemia hemolítica é causada pela desintegração prematura das hemácias, associada às hemoglobinas instáveis. Uma dessas hemoglobinas instáveis é a hemoglobina S (Hb S), em que o ácido glutâmico da posição 6 é substituído pela valina, na cadeia b.¹

Indivíduos que possuem os dois alelos (homozigotos) do gene da hemoglobina S (Hb S) sofrem de anemia falciforme. Nessa doença debilitante e freqüentemente fatal, a desoxiemoglobina S forma filamentos insolúveis que deformam os eritrócitos; as células rígidas e em forma de foice não conseguem passar facilmente pelos capilares, podendo bloquear totalmente o fluxo sangüíneo para alguns tecidos, causando morte tissular. Além disso, a fragilidade mecânica das células deformadas pode resultar em anemia hemolítica.^{4,6}

Quando o indivíduo é heterozigoto para Hb S, apresenta um único alelo alterado. O outro gene da cadeia b codifica uma cadeia b A normal, resultando no traço falciforme (Hb AS), geralmente assintomático.^{4,6}

Outra hemoglobina instável é a hemoglobina C (Hb C), em que o ácido glutâmico é substituído pela lisina na mesma posição 6 da cadeia b da globina. Quando em homozigose, os portadores da Hb C apresentam anemia hemolítica crônica de intensidade variável e muitas vezes fatal na infância.¹¹

A doença da hemoglobina C é manifestada na presença de duplos heterozigotos SC, nos quais as taxas de Hb S e Hb C estão próximas uma da outra e há ausência de hemoglobina A. A herança dessa forma provém de cada um dos genitores. O curso clínico é o de uma doença falciforme de intensidade menos grave, e as crises hemolíticas são mais amenas.¹²

Outra interação possível é a da Hb S com a b-talassemia, conhecida também como microdrepanocitose. Como na doença da hemoglobina C, também ocorre em estado de dupla heterozigose.¹²

2.1.1 Considerações clínicas da anemia hemolítica

Os aspectos clínicos e laboratoriais dos estados hemolíticos podem ser explicados pelo aumento da destruição dos eritrócitos e pelos processos desencadeados em resposta a essa alteração.¹³ A anemia ocorre quando a medula óssea não consegue compensar o ritmo acelerado dessa destruição. Além da palidez cutaneomucosa, pode-se constatar fraqueza, icterícia, taquicardia, hepatoesplenomegalia e retardo do crescimento.¹⁴

As manifestações orais decorrentes dos diversos tipos de anemia têm sido muito estudadas ao longo dos anos. Pacientes que apresentem

sinais e sintomas de atrofia papilar lingual com possível alteração de paladar, queilite angular, mucosite eritematosa, candidíase e ulcerações recorrentes sem causa detectada devem ser avaliados com exames hematológicos que incluem as dosagens de ferritina sérica, ácido fólico e vitamina B12, para um possível diagnóstico de anemia. Essas mudanças orais podem ocorrer na ausência de sintomatologia clínica da anemia, mesmo na presença da doença.¹⁵

2.1.2 Diagnóstico e tratamento da anemia hemolítica

Milhões de pessoas em todo o mundo carregam, em seu patrimônio genético, hemoglobinas anormais em suas diferentes combinações. Sua correta identificação e classificação têm grande importância nas áreas médicas, genética e bioquímica.¹⁶

O diagnóstico das hemoglobinopatias é realizado através de exames laboratoriais que incluem testes seletivos e testes específicos.⁵ Os testes seletivos ou padronizados são: resistência osmótica em solução de cloreto de sódio a 0,36%; eletroforese em fita de acetato de celulose em pH alcalino; e análise da morfologia eritrocitária.^{5,16} Quando as amostras apresentam algum tipo de alteração de hemoglobina, são submetidas aos testes específicos: pesquisa de corpos de Heinz e agregados de hemoglobina H; eletroforese em pH ácido e alcalino; dosagem de hemoglobina A₂; dosagem de hemoglobina fetal; dosagem de metemoglobina; focalização isoeletrica em gel de sacarose; e eletroforese de cadeias polipeptídicas.^{5,16}

Apesar de ainda não terem cura, as anemias hereditárias podem ser controladas. Quando o diagnóstico é feito precocemente e são tratadas adequadamente com os meios atualmente disponíveis, há significativa redução da morbidade e mortalidade.¹¹

A participação e conscientização da família são fundamentais para se obter êxito no tratamento das doenças hereditárias. A maioria dos pacientes e famílias acometidas de doenças puramente genéticas desconhece a sua fisiopatologia, assim como não tiveram uma investigação adequada para estabelecer o diagnóstico tanto clínico quanto laboratorial.¹⁷ A prevenção das anemias hereditárias deve começar o mais precocemente possível e deve ser feita através de ações educativas, de um diagnóstico laboratorial realizado por profissionais capacitados e de estudo familiar.¹¹

Indivíduos portadores das formas imperceptíveis de hemoglobinopatias podem representar fonte de novos heterozigotos ou originar indivíduos homozigotos, através do casamento entre portadores. O reconhecimento desses indivíduos é extremamente importante para a saúde pública e deve fazer parte de um programa preventivo para estas doenças.⁵

2.2 METEMOGLOBINEMIA

A metemoglobinemia consiste na situação clínica caracterizada pela elevação da concentração de metemoglobina no sangue, acima do nível padrão estabelecido por dosagens químicas ou enzimáticas.¹⁸ Resulta em um transporte ineficaz de oxigênio pelos eritrócitos causado pela oxidação do ferro da hemoglobina em seu estado ferroso (Fe^{+2}) para o estado férrico (Fe^{+3}), a metemoglobina. O estado ferroso permite um transporte de oxigênio satisfatório formando a oxihemoglobina.¹⁹

Para permitir uma capacidade de transporte de oxigênio adequado no sangue, existe um sistema enzimático que, em condições normais, costuma reduzir a forma férrica de hemoglobina para a forma ferrosa, representada pela seguinte reação:



A metemoglobinemia pode ser de origem hereditária ou adquirida, e existem três mecanismos que podem explicar essa alteração: uma mutação na cadeia globina alfa ou beta, que ocasiona aumento da formação de metemoglobina (Hb M) com homozigose letal; a deficiência da enzima metemoglobina redutase, com transmissão autossômica dominante; e a presença de metemoglobina adquirida formada a partir do uso de substâncias que alteram hemoglobinas previamente normais.^{19,20}

Existe uma grande variedade dessas substâncias capazes de oxidar a hemoglobina, a exemplo de poluentes ambientais líquidos e gasosos com destaque para compostos à base de sulfonas, quinonas, cloratos, nitritos, nitratos, aminobenzenos, nitrobenzenos e nitrotoluenos, medicamentos utilizados como anti-sépticos, a exemplo de sulfonamidas e corantes azo, medicamentos usados em diálise como a cloramina, além de outras substâncias utilizadas na indústria química.^{18,21}

Na odontologia, as principais substâncias capazes de causar a metemoglobinemia são a benzocaína, utilizada em larga escala como anestésico tópico, e a prilocaína, com uso disseminado em bloqueios nervosos locorregionais, associada ou não a vasoconstrictores.^{22,23}

2.2.1 Prilocaína e benzocaína e o risco de metemoglobinemia

A prilocaína é um anestésico local do grupo amida. Sua apresentação comercial é sob a forma de cloridrato, conferindo-lhe maior lipossolubilidade através da membrana nervosa. Seu pKa é de 7,7 e, no pH fisiológico, encontra-se sob a forma não dissociada na proporção de aproximadamente 35%. É metabolizada no fígado e nos pulmões e excretada por via renal.²⁴

É um anestésico comercializado na concentração de 3% associado à felipressina a 0,03 UI/ml. Esta, por sua vez, é um vasoconstrictor não pertencente ao grupo das aminas simpatomiméticas e, por possuir semelhança estrutural com a ocitocina, tem seu uso restrito para pacientes gestantes, podendo originar contrações da musculatura lisa uterina, embora a dose necessária para que isso ocorra seja maior que a dose máxima utilizada na odontologia.²⁵ Sua eficácia clínica varia muito de acordo com a técnica e o local a ser anestesiado. A prilocaína possui um menor grau de toxicidade no sistema nervoso central que a lidocaína, em virtude de uma maior absorção no local da injeção e por sofrer um metabolismo mais acelerado no fígado.²³

Um dos metabólitos da prilocaína é a ortotoluidina, que é capaz de provocar metemoglobinemia tóxica por sua capacidade de oxidar o ferro no estado ferroso, passando-o para o estado férrico, e de bloquear as vias da metemoglobina reductase.²²

Os níveis máximos de metemoglobina ocorrem cerca de quatro horas após a administração da prilocaína, quando também aparecem os sinais e sintomas clínicos. A quantidade de metemoglobina formada é diretamente proporcional à dose aplicada e, como a concentração do anestésico por tubete é pequena e a dosagem máxima deve ser respeitada, a metemoglobinemia raramente se desenvolve em um paciente sadio.²⁵ Entretanto, no caso de gestantes, a utilização desta droga não é recomendada pelo fato de poder desenvolver metemoglobinemia no feto através de injeções intravasculares acidentais.²⁴

A benzocaína é outra substância anestésica capaz de provocar elevação dos índices de metemoglobina no sangue. Sua aplicação na odontologia restringe-se à utilização como anestésico tópico no local de infiltração de anestésicos locais.²⁵ Na medicina, a benzocaína também é empregada como anestésico tópico em procedimentos cirúrgicos em mucosas e em endoscopias.²⁶

A incidência de metemoglobinemia induzida pela benzocaína na prática clínica tem sido difícil de estimar. Entretanto, deve-se ter precaução na dosagem empregada em adultos e, principalmente, em crianças menores de três anos, que são mais susceptíveis quando expostas à medicação, dada a imaturidade dos mecanismos antioxidantes.²⁰

2.2.2 Considerações clínicas da metemoglobinemia

Os sistemas fisiológicos de manutenção da hemoglobina reduzida, pronta para receber oxigênio, são responsáveis pela presença de níveis de metemoglobina em, no máximo, 1,5%; níveis acima deste são considerados patológicos.²¹

Normalmente, a metemoglobina constitui cerca de até 3% da hemoglobina total. Arbitrariamente, níveis menores que 1% nos indivíduos estimulam a atividade da metemoglobina redutase, convertendo o ferro do estado férrico para o ferroso.²⁰

As manifestações clínicas habituais decorrentes da metemoglobinemia dependem do grau de hipóxia tecidual, causada pela quantidade de hemoglobina oxidada, e consistem em náuseas, vômitos e cefaléias até condições mais graves como cianose, dispnéia, inconsciência, crises convulsivas e óbito.²⁷

Mesmo em níveis considerados baixos de metemoglobina nos eritrócitos, em torno de 15%, o paciente já pode apresentar-se cianótico, pela coloração marrom chocolate do sangue, diferentemente da hemoglobina normal, que confere ao sangue a coloração avermelhada. Geralmente, uma quantidade de até 30% de metemoglobina tende a causar apenas uma “cianose cosmética”, sem outras manifestações clínicas. Ao exceder esse valor, desencadeiam-se os sintomas de privação de oxigênio como cansaço, mal-estar e confusão mental. Em situações mais críticas, os níveis de metemoglobinemia podem ultrapassar a margem de 40% e

provocar diminuição dos padrões respiratórios e do nível de consciência até a morte do indivíduo.²⁰

2.2.3 Diagnóstico e tratamento da metemoglobinemia

O diagnóstico muitas vezes é obtido através de exames laboratoriais, tendo em vista que, geralmente, a gasometria demonstra níveis de saturação de oxigênio normais, podendo, ocasionalmente, apresentar acidose metabólica severa.²⁷ Laboratorialmente, a presença da hemoglobina M é detectada através da mobilidade eletroforética. Pode-se, ainda, constatar a deficiência da enzima metemoglobina redutase através da análise sanguínea direta.

O tratamento específico visando a reverter o estado de oxidação da hemoglobina vai depender do quadro apresentado pelo paciente.²⁰ Geralmente os portadores da variância hereditária que apresentam apenas a cianose como sintomatologia não necessitam de tratamento específico, porém devem ser acompanhados periodicamente.²⁷

Para os indivíduos que adquiriram a metemoglobinemia através de agentes extrínsecos e que não possuem comprometimento do sistema respiratório mais grave, o tratamento específico consiste basicamente na utilização do azul-de-metileno (cloreto de metiltionina) através da aplicação endovenosa lenta na dosagem de 1 a 2mg/kg. O mecanismo de ação dessa droga relaciona-se com a redução da metemoglobina através da transferência de elétrons do sistema NADPH- NADP⁺ via NADPH redutase, convertendo o azul-de-metileno em azul-de-leucometileno. Dessa forma, o ferro no seu estado férrico é reduzido novamente ao seu estado ferroso, possibilitando o transporte normal de oxigênio.²¹ Critérios para a indicação desse tipo de tratamento incluem níveis de metemoglobina acima de 30%-35% com sinais de hipoxemia.²⁷

O azul-de-metileno no tratamento da metemoglobinemia deve ser empregado de forma criteriosa, pois essa droga, se utilizada em excesso, pode, ao contrário, desencadear a doença.²⁵

Níveis mais baixos de metemoglobina, sem sintomas, devem ser, apenas, acompanhados, observando-se o decréscimo gradativo de hemoglobina oxidada em função do agente causador.²¹ Em casos extremos, deve ser considerada a possibilidade de realizar oxigenoterapia e até transfusões sanguíneas.²⁷

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das formas mutantes que a hemoglobina pode apresentar, torna-se de extrema importância o conhecimento da etiologia e das manifestações clínicas das hemoglobinopatias para obtenção de um diagnóstico precoce e preciso, no intuito de estabelecer a indicação de um tratamento adequado, evitando-se a evolução da doença.

As formas hereditárias das hemoglobinopatias muitas vezes requerem apenas tratamentos conservadores baseados no acompanhamento ambulatorial do indivíduo. Porém, nas formas adquiridas dessas doenças, o conhecimento mais profundo do diagnóstico e da terapêutica torna-se imprescindível, visto que os agentes exógenos podem provocar uma sintomatologia grave, podendo levar o paciente ao óbito.

Nesse contexto, o cirurgião-dentista, em sua prática profissional, tem um papel importante na observação dos sinais orais e sistêmicos dessas doenças, na prevenção de acidentes e complicações e, sobretudo, na sedimentação do conhecimento da composição e da farmacocinética dos anestésicos locais.

REFERÊNCIAS

- 1 CAMPBELL, M. **Bioquímica**. 3.ed. Porto Alegre: Art Med, 2000.
- 2 GALIZA NETO, G.C. de; PITOMBEIRA, M. da S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v.39, n.1, p.51-56, 2003.
- 3 MURRAY, R. K. et al. **Harper: Bioquímica**. 8.ed. São Paulo: Atheneu, 1998.
- 4 TORRES, F.; BONINI-DOMINGOS, C.R. Hemoglobinas humanas: hipótese malária ou efeito materno? **R. Bras. Hematol. Hemoter.**, Santos, v.27, n.1, p.53-60, 2005.
- 5 ORLANDO, G.M. et al. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas. **R. Bras. Hematol. Hemoter.**, Santos, v.22, n.2, p.111-121, 2000.
- 6 VOET, D.; VOET, J.G.; PRATT, C.W. **Fundamentos de bioquímica**. São Paulo: Art Med, 2001.
- 7 NAOUM, P.C. Anemias imigrantes: a origem das anemias hereditárias no Brasil. **Ci. Cult.**, São Paulo, v.31, n.14, p.59-64, 1984.
- 8 RAMALHO, A.S. A talassemia minor como causa de anemia no estado de São Paulo. **R. Bras. Patol. Clin.**, Rio de Janeiro, v.22, n.1, p.32-38, 1986.
- 9 NAOUM, P.C. et al. Hemoglobinas anormais no Brasil: prevalência e distribuição geográfica. **R. Bras. Patol. Clin.**, Rio de Janeiro, v.23, n.3, p.32-38, 1987.
- 10 WAGNER, S. et al. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes em pacientes com anemia não ferropênica. **R. Bras. Hematol. Hemoter.**, Santos, v.27, n.1, p.37-42, 2005.

- 11 MELO-REIS, P.R. et al. A importância do diagnóstico precoce na prevenção das anemias hereditárias. **R. Bras. Hematol. Hemoter., Santos**, v.28, n.2, p.149-152, 2006.
- 12 BONINI-DOMINGOS, C.R. et al. Interação entre Hb C [beta6(A₃)Glu>Lys] e IVS II-654 (C>T) beta-talassemia no Brasil. **R. Bras. Hematol. Hemoter., Santos**, v.25, n.2, p.118-121, 2003.
- 13 VIEIRA, M.A.; LIMA, I.N.; PETILIK, M.E.I. Abordagem ambulatorial do nutricionista em anemia hemolítica. **R. Nutr., Campinas**, v.12, n.1, p.103-113, 1999.
- 14 HALSMAN, N. Anemias hemolíticas em geral. In: MARCONDES, E. **Pediatria básica**. 8.ed. São Paulo: Sarvier, 1991. p.1332-1335.
- 15 LU, S.Y.; WU, H.C. Initial diagnosis of anemia from sore mouth and improved classification of anemias by MCV and RDW in 30 patients. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v.98, p.679-685, 2004.
- 16 LEONELLI, G.G. et al. Hemoglobinas anormais e dificuldade diagnóstica. **R. Bras. Hematol. Hemoter., Santos**, v.22, n.3, p.396-403, 2000.
- 17 BRUNONI, D. Aconselhamento genético. **Ci. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.7, n.1, p.101-107, 2002.
- 18 NAOUM, P.C.; RADIDPIEL, J.; MORAES, M.S. Dosagem espectrométrica de metaemoglobina sem interferentes químicos ou enzimáticos. **R. Bras. Hematol. Hemoter., Santos**, v.26, n.1, 2004.
- 19 PERCY, M.J. et al. Identification and characterization of the novel FAD-binding lobe G75S mutation in cytochrome b5 reductase: an aid to determine recessive congenital methemoglobinemia status in an infant. **Blood Cells Mol. Dis.**, Orlando, v.36, p.81-90, 2006.
- 20 WATANABE, E.M. et al. Metemoglobinemia induzida pela benzocaína. **R. Bras. Otorrinolaringol., Porto Alegre**, v.71, n.4, p.12-14, 2005.
- 21 DE CAPITANI, E.M. et al. Metemoglobinemia secundária à exposição ocupacional: relato de nove casos clínicos. **R. Bras. Med. Trab.**, Belo Horizonte, v.1, n.2, p.133-137, 2003.
- 22 MIYACHI, K.; ICHINOHE, T.; KANEKO, Y. Effects of local injection of prilocaine-felypressin on the myocardial oxygen balance in dogs. **Eur. J. Oral Sci., Copenhagen**, v.111, p.339-345, 2003.
- 23 VICTORINO, F.R. et al. Análise comparativa entre os anestésicos locais Articaína 4% e Prilocaína 3% na extração de terceiros molares retidos em humanos. **Acta. Scient. Health Sci.**, Maringá, v.26, n.2, p.351-366, 2004.
- 24 YAGIELA, J.A. Local anesthetics. In: DIONE, R.A.; PHERO, D.M.D.; BECKER, D.D.S. **Management of pain & anxiety in the dental office**. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002. pt.2, p.78-96.
- 25 MALAMED, S. **Manual de anestesia local**. 5.ed. São Paulo: Elsevier, 2005.
- 26 ABDALLAH, H.Y.; SHAH, S.A. Methemoglobinemia induced by topical benzocaine: a warning for endoscopist. **Endoscopy**, Stuttgart, v.34, n.9, p.730-734, 2002.
- 27 FENVES, A.Z.; GIPSON, J.S.; PANCORVO, C. Chloramine-induced methemoglobinemia in a hemodialysis patient. **Semin. Dial.**, Cambridge, MA, v.13, n.5, p.327-329, 2000.

Síndrome de Lesch-Nyhan: estudo de revisão

*Rosângela Góes Rabelo
Sandra Maria Ferraz Mello
Tiago de Moraes Alves da Cunha
Roberto Paulo Correia de Araújo*



Encontrando DR. NYHAN

Nota: Disponível em: <<http://www.themichaelpfund.com/images/Dr.-Nyhan-and-Michael.jpg>>.

A síndrome de Lesch-Nyhan, uma desordem bastante rara, ligada ao cromossomo X, com caráter recessivo, é tida como a forma mais severa das manifestações decorrentes da deficiência da enzima hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferase. Os pacientes acometidos pela doença geralmente apresentam distúrbios graves decorrentes da alta concentração de ácido úrico no sangue e na urina, como hiperuricemia, uricosúria, formação de cálculo renal e outras disfunções renais que podem levar à falência do órgão e, conseqüentemente, ao óbito. O quadro clínico é acompanhado de desordens neurológicas, com deficiência do aprendizado, retardamento mental, comportamento agressivo, espasmos musculares e compulsão pela automutilação. Não há métodos pré-estabelecidos para impedir a automutilação em conseqüência dessa síndrome. A prevenção deve ser administrada e planejada para cada paciente com base em sua condição clínica, podendo-se utilizar desde protetores de superfície corpórea até a colocação de placas sobre as unidades dentárias.

1 CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A síndrome de Lesch-Nyhan foi descrita inicialmente, em 1964, por Michael Lesch e William Nyhan, ao observarem um quadro de deficiência metabólica com a mesma sintomatologia em dois irmãos. A seguir, em 1967, Seegmiller e colaboradores descobriram alterações enzimáticas relacionadas com a síndrome e, em 1985, Friedmann e colaboradores isolaram o gene com a mutação responsável por essas alterações.^{1,2}

Trata-se de uma enfermidade bastante rara, causada por mutação no gene que codifica a enzima hipoxantina-guanina-fosforibosiltransferase (HGPRT) e apresenta uma baixa incidência, entre 1 em 100.000 a 1 em 380.000 pessoas por ano, sem prevalência geográfica ou étnica.^{3,4,5,6,7,8,9,10}

A HGPRT é a enzima responsável pela renovação de purinas no organismo. Na sua ausência, o produto de degradação das purinas resulta em níveis anormais de ácido úrico no sangue.¹¹ A completa deficiência (menos de 1,5%) está associada à síndrome de Lesch-Nyhan, enquanto a deficiência parcial (pelo menos 8%) ocorre na síndrome de Kelley-Seegmiller. O excesso de produção de ácido úrico no organismo provoca, nos indivíduos afetados, manifestações como: artrite gotosa, hiperuricemia, hematúria, uricosúria, retardamento mental, alterações de comportamento, deficiência motora com movimentos involuntários ou espasmos, além de hábitos de automutilação como mordida nos lábios, bochechas e lábios, e traumas com a cabeça.^{12,13,14}

O processo de automutilação pode motivar o aparecimento de úlceras factícias, ou seja, produzidas pelo paciente, tendo sido relatado o caso de uma paciente que foi submetida à reconstrução de calcâneo por processo infeccioso (ostemielite) resultante da perda de integridade da pele na região que favoreceu a contaminação permanente.¹⁵

A síndrome de Lesch-Nyhan caracteriza-se por manifestações metabólicas e neurológicas anormais, porém ainda é desconhecido o mecanismo preciso pelo qual níveis muito baixos de HPRPT produzem disfunção neurológica.¹⁶ Em contrapartida, a síndrome de Kelley-Seegmiller é frequentemente associada apenas a manifestações clínicas da produção excessiva de purina. Cálculo renal e obstrução renal são sintomas bastante presentes na síndrome de Kelley-Seegmiller, mas raramente se configuram na síndrome de Lesch-Nyhan.

O gene HGPRT humano é localizado no cromossomo X na posição q26-27 e consiste de 9 exons com uma seqüência de codificação de 654bp. Atualmente, são conhecidos vários tipos de mutações genéticas nesse gene associados à doença, incluindo inserções, deleções, duplicações e mutações de ponto.¹⁰ Em virtude do caráter recessivo e da localização no cromossomo X, quase que apenas indivíduos do sexo masculino são acometidos por essa doença, sendo, entretanto, encontrados na literatura alguns relatos de comprometimento também em mulheres.^{1,2,10,17}

2 MANIFESTAÇÕES DA SÍNDROME DE LESCH-NYHAN

2.1 ALTERAÇÕES METABÓLICAS

A síndrome de Lesch-Nyhan é caracterizada por distonia, automutilação, hiperuricemia, desordens motoras e retardo mental. Tal fenótipo é provocado por um defeito no gene responsável pela produção da enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HGPRT), tendo como consequência ausência total ou parcial dessa enzima e prejuízo das suas funções.

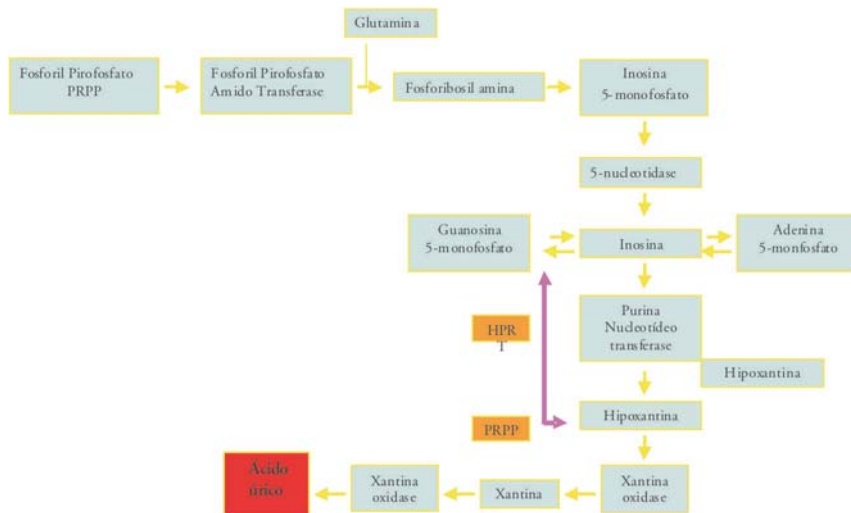


Figura 1 - Processo metabólico das purinas
Fonte: Elaboração própria

Pacientes com deficiência parcial de HGPRT (variações da doença) exibem sempre hiperuricemia e, algumas vezes, sinais de anormalidades neurológicas, porém não apresentam sinais clássicos de automutilação e normalmente são considerados portadores de inteligência normal.¹⁸

Conhecem-se três variantes de deficiência da HGPRT, a depender da quantidade residual dessa enzima. Os casos mais severos de total ausência de atividade enzimática constituem o fenótipo clássico da síndrome de Lesch-Nyhan, na qual se constatam superprodução de ácido úrico, disfunções neurológicas, além dos distúrbios clássicos do comportamento, incluindo a automutilação. Nos casos intermediários, são referidas as variações neurológicas e a produção excessiva do ácido úrico. A variante hiperuricêmica apresenta-se como a forma mais branda, manifestando-se apenas os sinais da superprodução do ácido úrico, como hiperuricemia, nefrolitíase e gota.¹⁹

Descreve-se na literatura uma ocorrência rara de um paciente do sexo masculino com 24 anos de idade, portador de doença renal em estado terminal, com altas concentrações de ácido úrico no sangue. Após levantamento de sua história médica, bem como de todos os integrantes de sua família, descobriu-se deficiência parcial da HGPRT, compatível com a síndrome de Kelley-Seegmiller. O trabalho chama a atenção para a importância do conhecimento das características clínicas da doença e do detalhado exame da história médica do paciente, a fim de que se possa chegar a um diagnóstico precoce, evitando-se a falência renal e a consequente morte do paciente.⁹

A HGPRT tem ação em diversos órgãos, mas é encontrada em maior concentração no cérebro. Existem evidências de que a deficiência de HPRT no organismo está associada à função anormal de dopamina nos portadores da síndrome. Estudos em ratos e em autópsias de indivíduos conhecidamente acometidos têm reforçado essa associação, embora venham motivando questionamentos, não só pelo fato de estudos a partir de autópsias ainda serem bastante limitados, como também de alguns estudos em ratos com deficiência de HGPRT terem constatado apenas moderada redução de dopamina, sem a presença de autodestruição ou outros sintomas característicos.^{3,8}

Há evidências de que os distúrbios neurológicos de comportamento podem estar associados à disfunção do gânglio basal. Estudos neuroquímicos demonstraram redução de 60% a 90% no conteúdo de dopamina e dos seus transportadores no gânglio basal, reforçando a hipótese de que os distúrbios comportamentais característicos da síndrome podem estar relacionados com a disfunção do gânglio basal.²⁰

Um estudo caso-controle para estabelecer a presença da deficiência de dopamina na síndrome de Lesch-Nyhan obteve a primeira evidência *in vivo* da redução desse neuromediador em indivíduos comprometidos. A depender do método de análise, foi encontrada uma redução de 50% a 63% na ligação a transportadores de dopamina no núcleo caudal, e uma redução de 64% a 75% no putâmen dos pacientes afetados em comparação com os indivíduos sadios (grupo controle).²¹

Vários tipos de células HGPRT-deficientes exibem anormalidades no metabolismo dos nucleotídeos, que incluem diminuição na concentração intracelular de nucleotídeos púricos GTP e aumento da concentração de ATP e, em algumas situações, o aumento compensatório da concentração intracelular de nucleotídeos pirimidínicos UTP e CTP.²² Esses dados evidenciam o papel da enzima HGPRT na manutenção de concentrações intracelulares adequadas de nucleotídeos púricos e pirimidínicos, bem como o papel do metabolismo anormal de nucleotídeos na patogênese dos sintomas neuropsiquiátricos da doença de Lesch-Nyhan. É provável que alterações na concentração de nucleotídeos púricos e pirimidínicos resultem na função alterada de proteínas-G, as quais servem como sinais transdutores para muitos neurotransmissores e efeitos celulares.²³ É possível também que a alteração do nucleotídeo guanina associada à deficiência da HPRT possa levar ao desenvolvimento precoce anormal do cérebro, afetando principalmente o gânglio basal, região que demonstra a mais alta atividade dessa enzima, podendo ser responsável pelas características neurocomportamentais específicas da síndrome de Lesch-Nyhan.²⁴

Existem também anormalidades nas concentrações de GTP, ITP e CTP em células HPRT-deficientes. Além disso, GTP, ITP, XTP, UTP e CTP suportam diferentemente a ativação da adenilil ciclase mediada por proteínas-G. Portanto, fica claro que a deficiência da HGPRT altera o sinal de transdução mediado por proteínas-G nas células neurais e não-neurais, apontando para uma larga relevância patofisiológica da reduzida atividade da adenilil ciclase estimulada por GTP na deficiência da HPRT.²⁵

2.2 ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A deficiência de atividade da enzima HPRT responsável pelo aumento das taxas de ácido úrico nos tecidos é geralmente provocada por mutações no gene HGPRT que codifica a enzima.^{6,26} Este gene é localizado no cromossomo X na posição q26-27 e consiste de 9 exons com uma seqüência de codificação constituída por 654 bp.

Atualmente, são conhecidas mais de 270 mutações associadas a doenças com diferentes níveis de gravidade a depender da quantidade de atividade residual da enzima HGPRT.²⁷ Em todos os pacientes diagnosticados com deficiência de HPRT foi identificada uma mutação nesse gene específico.²⁸ Entretanto, tem-se conhecimento do caso de um paciente com deficiência de HGPRT e conseqüente sinais de gota que não apresentava indícios de mutação na região de codificação do gene responsável pela produção da enzima. A provável causa seria, então, um defeito na regulação da transcrição.^{4,29}

Resultados de análises bioquímicas e moleculares em dois pacientes argentinos com deficiência de HGPRT, apresentando os sintomas peculiares à variante neurológica, permitiram a identificação de uma nova mutação, c.584 A>C (Y195S). Para tanto, foi utilizada a técnica de PCR além do seqüenciamento do DNA, que são apontados como instrumentos valiosos para a confirmação do diagnóstico, a identificação de novos casos e descobertas de novas mutações.¹⁹

No Brasil, observou-se em dois irmãos com a síndrome de Lesh-Nyhan uma mutação não conhecida, que foi denominada HGPRT_{BRASIL}. A mãe dos pacientes, que se supunha ser portadora da mutação HGPRT na base 590 do cDNA, e outras mulheres da família não eram heterozigotas. Esta informação foi de fundamental importância para o planejamento familiar em relação a futuras gestações.³⁰

Estudos genéticos, com métodos bioquímicos e moleculares, realizados em 28 pacientes italianos, selecionados de 25 famílias representantes da maioria dos indivíduos vivos no país, que apresentavam a síndrome na sua forma mais severa, ou seja, com a ausência total de atividade da HGPRT, identificaram 24 mutações, sendo nove representativas de novos tipos, nunca antes relatados: 74C>G (P25R), IVS2+1G>C, 194-195delTC, 329-332delCAAC insTCTs, IVS9-1G>A, 506insC, IVS8-1G>C, 606G>T

(L202F), 418G>C (G140R). Apenas duas mutações foram encontradas em mais de uma família, sugerindo a inexistência de uma mutação específica causadora da síndrome de Lesch-Nyhan na Itália.³¹

Também na Itália, foi identificada uma outra mutação nova no gene, que foi designada pelos pesquisadores como HPRTSardinia.¹⁶ Análises de cultura de fibroblastos revelaram mínima atividade residual de HPRT, principalmente quando a guanina era o substrato. A mutação consiste numa transversoão de C®T na base 463 (C463T) do cDNA, no exon 6, resultando na substituição de prolina por serina no códon 155 (P155S).¹⁶

Usualmente, o fenótipo clássico da síndrome de Lesch-Nyhan ocorre quase que exclusivamente no sexo masculino. Mulheres heterozigotas normalmente não expressam a doença, em razão do mecanismo aleatório de inativação do cromossomo X (mecanismo de lionização). Entretanto, existem relatos de mulheres heterozigotas que apresentavam as manifestações mais severas da deficiência da enzima. Nesse caso, a ausência de transcrição do alelo HGPRT normal foi atribuída a uma inativação não aleatória do cromossomo X que possuía o alelo normal, enquanto uma translocação autossômica no cromossomo X afetado impossibilitava a transcrição do gene no alelo mutante.²⁶

Em mulheres heterozigotas para doenças ligadas ao cromossomo X, não há como prever-se o padrão resultante da inativação não aleatória do cromossomo X, mas sabe-se que alguns tecidos podem ser mais afetados que outros, em consequência de uma inativação desigual. Foram observadas situações em que, mesmo em níveis normais da enzima nas células sangüíneas, houve desenvolvimento do fenótipo clássico da síndrome. Tais achados sugerem que a HGPRT produzida por células do sangue não podem ser liberadas e transferidas para outras células cuja atividade é reduzida, evidenciando, portanto, que a enzima das células do sangue não têm acesso a áreas relevantes da doença no sistema nervoso, o que justifica os resultados negativos das tentativas de transfusão de sangue para controle dos sintomas.⁵

2.3 ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS

Os nucleotídeos que contêm como base nitrogenada as purinas têm papel fundamental no metabolismo energético de todas as formas de vida.

As purinas são produzidas por neurônios e outras células que geram amplos efeitos sobre múltiplos sistemas, além de funcionar como neurotransmissores.⁶

Tanto em humanos como em ratos, pôde-se detectar que uma maior atividade da HGPRT se manifesta no cérebro, fundamentalmente nos gânglios basais; os pacientes que apresentam gota primária excretando uma grande quantidade de ácido úrico e, assim mesmo, uma grande quantidade de produtos de degradação das purinas (hipoxantina, xantina, AU) não manifestam danos neurológicos no sistema nervoso central adulto, mas no sistema nervoso central em desenvolvimento.⁴

A partir de necropsias e exames histológicos em pacientes acometidos pela síndrome, verificou-se que não existem alterações nas características anatômicas do cérebro com a falta do HGRTTP, condicionando a síndrome como uma anomalia mais de caráter funcional que estrutural.⁴

2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na doença de Lesch-Nyhan, as crianças são aparentemente normais ao nascimento, mas, durante os primeiros meses de vida, desenvolvem vômitos e passam a eliminar cristais de cor laranja-amarronzada na urina. Ocorre diminuição do tônus muscular e regressão psicomotora, que têm início ainda no primeiro ano de vida. Ao final do primeiro ano e início do segundo, a diminuição do tônus muscular é substituída por movimentos involuntários. Com a evolução da doença, surge aumento do tônus muscular, e os movimentos involuntários tornam-se progressivamente menos evidentes. Entre dois e quatro anos de idade e, às vezes, mais tarde (até 16 anos), observa-se que a criança morde os lábios e as pontas dos dedos, determinando perda da integridade da área (FIGURA 2).⁴ Embora esse último seja considerado sinal característico da doença, está ausente em 15% dos casos.^{3,5,6,8,14,18,32}

Apesar de a traqueomalácia não ser um aspecto clínico frequentemente descrito na literatura, pode ser uma característica clínica da síndrome de Lesch-Nyhan, associada à respiração anormal e à morte repentina.¹¹

Os pacientes com Lesch-Nyhan podem passar por portadores de paralisia cerebral até que as complicações renais, as manifestações de automutilação e artrite gotosa apareçam, além de outros sinais que levam ao diagnóstico diferencial, tais como:^{33,34} (a) irritabilidade; (b) transtornos do sistema nervoso (distonias e coreoatetose): 4-6 meses: falta de tônus muscular e incapacidade para sustentar a cabeça; 9 meses: incapacidade para se arrastar e ficar em pé; 12 meses: incapacidade para caminhar; acima de 12 meses: espasmos dos músculos dos membros e da face; (c) cálculos renais; (d) sangue na urina; (e) dificuldade em deglutir (disfagia); (f) agressividade.



Figura 2 - Sinais clínicos na Síndrome de Lesch-Nyhan
Fonte: MARAMATTOM, 2005.

Não há métodos pré-estabelecidos para impedir a automutilação em consequência dessa síndrome. A prevenção deve ser administrada e planejada para cada paciente com base em sua condição clínica, podendo-se utilizar desde protetores de superfície corpórea até a colocação de placas sobre as unidades dentárias (FIGURA 3).³⁵



Figura 3 - Placas interoclusais
Fonte: MIRANDA; TEIXEIRA, 2007.

3 DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico precoce da síndrome de Lesch-Nyhan é necessário um criterioso exame clínico, incluindo anamnese detalhada e voltada para dados sobre comportamento do paciente, movimentos do corpo, entre outros.⁶

Fazem-se necessários também exames complementares que possam demonstrar os níveis de ácido úrico no sangue, além de exames de análise enzimática, quantidade de fibroblastos e de células amnióticas.^{6,7}

Também são utilizadas técnicas de genética molecular, tanto para o diagnóstico de indivíduos reconhecidamente afetados quanto para a identificação de portadores assintomáticos.³⁶ Nas famílias de afetados pelo distúrbio, é de extrema importância a realização de exames pré-natais, pois já é possível o diagnóstico precoce através de testes auto-radiográficos para a atividade de HGPRT. É possível também identificar mais precocemente prováveis portadores da síndrome, através de células de vilosidades coriônicas, entre a oitava e a nona semana de gestação.^{9,26}

4 TRATAMENTO

O mapeamento do gene HGPRT e a descrição de muitas mutações têm permitido o desenvolvimento de métodos rápidos de diagnóstico e possibilitado a identificação de portadores das mutações que possam ser possíveis transmissores do gene mutante. Outros métodos propõem ainda o diagnóstico pré-natal, em fases mais iniciais da gestação.⁴

Existem relatos de estudos experimentais em ratos em que a administração do mediador TAT auxiliou o transporte de nucleosídeos púricos intracelulares, corrigindo defeitos na atividade enzimática da purina nucleosídeo fosforilase e eliminando seus efeitos de imunodeficiência severa, desordens neurológicas e morte precoce. Entretanto, novos estudos são necessários para que se evidencie a eficácia dessa reposição de enzimas mediadoras em humanos.³⁶

Em suma, não existe tratamento eficaz para curar a síndrome, embora alguns medicamentos e condutas possam aliviar os sintomas. Para o controle dos níveis excessivos de ácido úrico, é comum a administração de Alopurinol; para as alterações neurológicas são utilizados fármacos como

Diazepam, Haloperidol, Fenobarbital; no intuito de prevenir os efeitos da automutilação e de lesões orais, são utilizadas talas de proteção para os cotovelos, adaptações em cadeiras de rodas, placas de mordida no arco superior e, em casos extremos, a completa extração das unidades dentárias.¹⁰

Embora a utilização de medicamentos para evitar os reflexos de automutilação tenha surtido algum efeito, as terapias medicamentosas para tratamento das desordens motoras e neurológicas ainda estão em estado incipiente. A reposição de dopamina geralmente tem apresentado resultados mistos, com quadros de melhora para alguns pacientes, mas, em outros, de agravamento dos sintomas.⁷

No estado atual de conhecimento, o prognóstico da síndrome de Lesch-Nyhan é sempre desfavorável também em razão do severo comprometimento renal. Nas famílias com antecedentes de portadores da síndrome, recomenda-se o aconselhamento genético no que se refere à decisão de ter ou não ter filhos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome de Lesch-Nyhan, uma desordem bastante rara, ligada ao cromossomo X, com caráter recessivo, é tida como a forma mais severa das manifestações decorrentes da deficiência da enzima hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferase. Os pacientes acometidos pela doença geralmente apresentam distúrbios graves decorrentes da alta concentração de ácido úrico no sangue e na urina, como hiperuricemia, uricosúria, formação de cálculo renal e outras disfunções renais que podem levar à falência do órgão e, conseqüentemente, ao óbito. O quadro clínico é acompanhado de desordens neurológicas, com deficiência do aprendizado, retardamento mental, comportamento agressivo, espasmos musculares e compulsão pela automutilação. O tratamento ainda não está bem elucidado no que diz respeito às desordens neurológicas, prescrevendo-se, em alguns casos, benzodiazepínicos para controle dos espasmos. No combate da hiperuricemia, administra-se Alopurinol. O tratamento com inibidores de xantina oxidase é efetivo apenas para o controle da excreção do ácido úrico pelos rins.²⁸

Diante do exposto, evidencia-se a necessidade de estudos que venham a elucidar a patogênese das alterações neurológicas, auxiliando no

tratamento dessa grave síndrome. É importante levar à população o esclarecimento sobre a doença, assim como é relevante o conhecimento das características clínicas por parte dos profissionais, uma vez que é indicado estabelecer criterioso estudo da história médica pregressa dos pacientes e familiares, com o objetivo do diagnóstico precoce e maior controle das seqüelas determinadas pela automutilação.

REFERÊNCIAS

- 1 BADASH, M. **Síndrome de Lesch-Nyhan** (Deficiência en la Hipoxantina-guanina Fosforribosiltransferase o Deficiencia de HPRT, Enfermedad Lesch-Nyhan. 2003. Seattle: GeneTests, GeneClinics: Medical Genetics Information Resource. Disponível em: <<http://healthgate.partners.org/browsing/LearningCenter.asp?fileName=104046.xml> &title= >. Acesso em: 16 jan. 2007.
- 2 CALCAGNO, E.; FANTINI, C. **La síndrome di Lesch-Nyhan: aspetti odontomatologici: caso clinico**. LND Famigle Italiane, Costozza (Vicenza), 2007. Disponível em: < <http://www.webst.it/lesch-nyhan/ortodoc.htm>>. Acesso em: 16 jan. 2007.
- 3 BRODKIN, E.S. et al. Identification of quantitative trait loci that affect aggressive behavior in mice. **J. Neurosci.**, Washington, DC, v.22, p.1165-1170, 2002.
- 4 DAWSON, P.A. et al. Normal HPRT coding region in a male with gout due to HPRT deficiency. **Mol. Genet. Metab.**, Orlando, v.85, p.78-80, 2005.
- 5 GREGORIO, L. et al. Lesch-Nyhan disease in a female with a clinically normal monozygotic twin. **Mol. Genet. Metab.**, Orlando, v.85, p.70-77, 2005.
- 6 JINNAH, H.A. et al. The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. **Mutat. Res.**, Amsterdam, v.463, 309-326, 2000.
- 7 JINNAH, H.A. et al. Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. **Brain**, Oxford, v.129, p.1201-1217, 2006.
- 8 JINNAH, H.A. et al. Dopamine deficiency in a genetic mouse model of Lesch-Nyhan disease. **J. Neurosci.**, Washington, DC, v.14, p.1164-1174, 1994.
- 9 KASSIMATIS, T.I. et al. HPRT deficiency as the cause of ESRD in a 24-year-old patient: a very rare presentation of the disorder. **J. Nephrol.**, Milano, v.18, p.447-451, 2005.
- 10 MARAMATTOM, B.V. Self-mutilation in the Lesch-Nyhan Syndrome. **Neurology**, Hagerstown, v.65, p.E25, 2005.
- 11 MICOLAENKO, I. et al. A golgi study of neuronal architecture in a genetic mouse model for Lesch-Nyhan disease. **Neurobiol. Dis.**, San Diego, v.20, p.479-490, 2005.
- 12 OLSON, L.; HOULIHAN, D. A review of behavioral treatments used for Lesch-Nyhan syndrome. **Behav. Modif.**, Newbury Park, v.24, n.2, p.202-222, 2000.
- 13 ROBEY, K.L. et al. Modes and patterns of self-mutilation in person with Lesch-Nyhan disease. **Dev. Med. Child. Neurol.**, London, v.45, p.167-171, 2003.

- 14 SCHRETLEN, D.J. et al. Behavioral aspects of Lesch-Nyhan disease and its variants. *Dev. Med. Child. Neurol.*, London, v.47, p.673-677, 2005.
- 15 KESIKTAS, E.; GENCEL, E.; ACARTÜRK, S. Lesch-Nyhan syndrome: reconstruction of a calcaneal defect with a sural flap. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg.*, Stockholm, v.40, n.2, p.117-119, 2006.
- 16 COSSU, A. et al. HPRT Sardinia: a new point mutation causing HPRT deficiency without Lesch-Nyhan disease. *Biochim. Biophys. Acta*, Amsterdam, v.1762, p.29-33, 2006.
- 17 RODRIGUEZ, A.M.; BERBEO, M.E. Síndrome de Lesch-Nyhan: alteraciones en el metabolismo de las purinas. *Univ. Med.*, Bogotá, v.44, n.3, p.157-161, 2003.
- 18 SCHRETLEN, D.J. et al. Neurocognitive functioning in Lesch-Nyhan disease and partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, Cambridge, UK, v.7, p.805-812, 2001.
- 19 LAROVERE, L.E. et al. A novel missense mutation, c.584A > C (Y195S), in two unrelated Argentine patients with hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency, neurological variant. *Mol. Genet. Metab.*, Orlando, v.81, p.352-354, 2004.
- 20 VISSER, J.E.; BÄR, P.R.; JINNAH, H. A. Lesch-Nyhan disease and the basal ganglia. *Brain Res. Rev.*, Amsterdam, v.32, p.449-475, 2000.
- 21 WONG, D.F. et al. Dopamine transporters are markedly reduced in Lesch-Nyhan disease *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Washington, DC, v.93, p.5539-5543, 1996.
- 22 BROSH, S. et al. Elevated UTP e CTP content in cultured neurons from HPRT-deficient transgenic mice. *J. Mol. Neurosci.*, Totowa, v.14, p.87-91, 2000.
- 23 PINTO, C.S. et al. Altered membrane NTPase activity in Lesch-Nyhan disease fibroblasts: comparison with knockout mice and HTPR-deficient cell lines. *J. Neurochem.*, New York, v.93, p.1579-1586, 2005.
- 24 MESSINA, E.; MICHELI, V.; GIACOMELLO, A. Guanine nucleotide depletion induces differentiation and aberrant neurite outgrowth in human dopaminergic neuroblastoma lines: a model for basal ganglia dysfunction in Lesch-Nyhan disease. *Neurosci. Lett.*, Limerick, v.375, p.97-100, 2005.
- 25 PINTO, C.S.; SEIFERT, R. Decreased GTP-stimulated adenyl cyclase activity in HPRT- deficient human and mouse fibroblast and rat B103 neuroblastoma cell membranes. *J. Neurochem.*, New York, v.96, p.454-459, 2006.
- 26 RINAT, C. et al. Molecular, biochemical, and genetic characterization of a female patient with Lesch-Nyhan disease. *Mol. Genet. Metab.*, Orlando, v.87, p.249-252, 2006.
- 27 YAMADA, Y. et al. Mutations in the hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase gene (HPRT1) in Asian HPRT deficient families. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, Monticello, v.23, p.1169-1172, 2004.
- 28 ANTONIO, I. de et al. Tratamiento del síndrome de Lesch-Nyhan. *R. Neurol.*, Barcelona, v.35, n.9, p.877-883, nov. 2002.
- 29 BARRERA, L. A. et al. Aspectos clínicos e bioquímicos del Síndrome de Lesch-Nyhan. *Acta Med. Coloma.*, Bogotá, v.17, n.6, p.447-452, nov./dic. 1992.
- 30 O'NEILL, P. et al. Identificação de uma nova mutação (HPRT^{BRASIL}) em uma família brasileira com a síndrome de Lesch-Nyhan e análise de mulheres potencialmente heterozigotas. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v.57, n.4, p.907-911, 1999. Disponível em <: <http://www.scielo.br/pdf/anp/v57n4/1153.pdf> >. Acesso em: 20 jan. 2007.

- 31 BERTELLI, M. et al. Molecular basis of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in Italian Lesch-Nyhan patients: identification of nine novel mutations. *J. Inherit. Metab. Dis.*, Dordrecht, v.27, p.767-773, 2004.
- 32 VALLE, M; COURT LOBO, J. Coreoatetosis hereditária con automutilaciones e hiperuricemia: síndrome de Lesch-Nyhan. *R. Chil. Neuro-psiquiatr.*, Santiago, v.35, p.97-98, ene./mar. 1997.
- 33 AVELLANEDA, A.; IZQUIERDO, M. **Lesch-Nyhan, Síndrome de.** Sistema de Información sobre Enfermedades Raras en Español. 2004. Disponível em: <http://iier.isciii.es/er/prg/er_bus2.asp?cod_enf=1584>. Acesso em: 18 jan. 2007.
- 34 CUSUMANO, F.J.; PENNA, K.J.; PANOSSIAN, G. Prevention of self-mutilation in patients with Lesch-Nyhan syndrome: review of literature. *ASDC J. Dent. Child*, Chicago, v.68, n.3, p.175-178, May/June 2001.
- 35 MIRANDA, M.; TEIXEIRA, M.L. A utilização das placas oclusais no controle das disfunções temporomandibulares (DTM). In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE ODONTOLOGIA DE SÃO PAULO, 25., 2007, São Paulo. *Anais...* São Paulo: APCD, 2007. eBook do Jubileu. cap.8 Disponível em: <<http://www.ciosp.com.br/anais/abert.htm>>. Acesso em: 05 fev. 2007.
- 36 TORO, A.; GRUNEBAUM, E. TAT- mediated intracellular delivery of purine nucleoside phosphorylase corrects its deficiency in mice. *J. Clin. Invest.*, Thorofare, v.116, p.2717-2726, 2006.

Aspectos microbiológicos e imunológicos da candidose bucal

Adna Conceição Barros
Tiago de Moraes Alves da Cunha



Nota: Disponível em: <<http://www.soil.ss.msu.ru/soilyeasts/pics/Candidose.htm>>.

A candidose ou candidíase é uma das infecções micóticas mais comuns da cavidade oral e está relacionada com uma baixa nos mecanismos de defesa e imunidade do organismo e com o desequilíbrio na relação entre a microbiota bucal e o hospedeiro. Tal desequilíbrio resulta geralmente de fatores predisponentes patológicos, fisiológicos, imunológicos e mecânicos, além de fatores como idade, dieta, saúde, condições sanitárias e higiene pessoal. Entre as principais condições de risco para a ocorrência da candidose estão: tratamento com antibióticos de amplo espectro, uso de nutrição parenteral, cateteres intravenosos, entubação endotraqueal, condições malignas ou imunossupressoras, *diabetes mellitus* e outras. A candidose oral é uma infecção comum causada pelo crescimento da *Candida albicans*, que se apresenta como um fungo dimórfico, podendo provocar severas infecções oportunistas em humanos, acometendo tanto crianças como adultos.

1 CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A candidose ou candidíase é uma das infecções micóticas mais comuns da cavidade oral e está relacionada com uma baixa nos mecanismos de defesa e imunidade do organismo e com o desequilíbrio na relação entre a microbiota bucal e o hospedeiro. Tal desequilíbrio resulta geralmente de fatores predisponentes patológicos, fisiológicos, imunológicos e mecânicos, além de fatores como idade, dieta, saúde, condições sanitárias e higiene pessoal.^{1,2,3} Entre as principais condições de risco para a ocorrência da candidose estão: tratamento com antibióticos de amplo espectro, uso de nutrição parenteral, cateteres intravenosos, entubação endotraqueal, condições malignas ou imunossupressoras, *diabetes mellitus* e outras.^{1,2}

A candidose oral é uma infecção comum causada pelo crescimento da *Candida albicans*, que se apresenta como um fungo dimórfico, podendo provocar severas infecções oportunistas em humanos, acometendo tanto crianças como adultos.^{4,1,5}

O gênero *Candida* pode ser considerado o único gênero de fungos encontrado na cavidade oral. Aproximadamente, 50% a 70% dos indivíduos são portadores de *Candida albicans*, podendo estar presente sem sinal clínico de infecção, visto que faz parte da microbiota oral normal.^{6,7}

Apesar de ser bastante comum nos seres humanos, o mecanismo de ação da candidose bucal ainda não está bem elucidado. Tais microrganismos freqüentemente habitam a mucosa da cavidade oral como comensais, podendo, porém, evoluir para uma relação infecciosa oportunista, principalmente em indivíduos portadores do vírus HIV e de *diabetes mellitus*, pacientes em uso crônico de corticóides, em tratamento com antibióticos de largo espectro e em terapia com drogas citotóxicas.^{8,9}

Foram identificadas mais de 200 espécies de *Candida*, sendo a *Candida albicans* o patógeno mais freqüente, embora espécies como *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. krusei* tenham adquirido importância atualmente.¹⁰ Estudos clínicos em 224 pacientes com candidose invasiva demonstraram que 45% das infecções eram causadas por *C. albicans*, enquanto as outras 55% eram originadas por outras espécies de *Candida*.

A candidose pode apresentar-se clinicamente de maneira bastante variada; as variantes pseudomembranosa, eritematosa, hiperplásica, associada a prótese, queilite angular e glossite romboidal mediana são comumente referidas.^{1,3,11,12,13}

Em virtude da alta prevalência e da possibilidade de indivíduos com candidose bucal desenvolverem infecções fúngicas sistêmicas graves quando imunologicamente debilitados, essa enfermidade tem sido motivo de preocupação em saúde pública, tanto no Brasil como no mundo.

Sabendo-se da importância da candidose como uma das doenças infecciosas oportunistas que mais acometem os seres humanos, o objetivo deste estudo é rever a literatura científica a respeito da candidose bucal, abordando especificamente os aspectos microbiológicos e imunológicos da doença.

2 ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

A *Candida albicans* apresenta uma parede celular composta por uma camada externa de proteínas glicosiladas com N-ligações ou O-ligações de resíduos de manosil e uma camada do esqueleto interno constituída de α -glucanos e quitina. O reconhecimento feito pelos monócitos/macrófagos a este patógeno é mediado por três diferentes sistemas — N-ligações de manose, O-ligações de manose e b-glucanos — que são específicos para cada camada da parede celular da *Candida albicans*.¹⁴

A variedade de manifestação da *Candida albicans* está relacionada com a formação de biofilmes na superfície de biomateriais. A sua colonização na cavidade bucal deve-se à capacidade desta levedura de aderir às células epiteliais da mucosa oral e à resina das próteses dentárias.¹⁵ A constituição do biofilme formado por este patógeno apresenta-se como um complexo em três dimensões, que demonstra heterogeneidade espacial e uma arquitetura típica mostrando microcolônias. Em um estudo que avaliou o processo de formação do biofilme pela *Candida albicans*, observou-se, em fase inicial, a aderência das leveduras às células (0-2 h), seguida pela germinação e formação de microcolônias (2-4 h), proliferação (8-24 h) e maturação (24-48h).¹⁶

Entre os fatores mais importantes para o desenvolvimento da infecção pela *Candida albicans* estão: desenvolvimento da forma filamentosa,

adesinas, variabilidade fenotípica, produção de toxinas e enzimas extracelulares.¹⁷

Entre as espécies de *Candida*, a *Candida albicans* é a única capaz de produzir fosfolipase, enzima responsável pela hidrólise de fosfolipídeos, causando dano à célula epitelial.^{8,17}

A alteração morfológica da forma de esporos para uma fase filamentosa, além da produção de proteinases aspartil secretoras, são atributos principais no aumento da virulência da *Candida*, sendo o potencial de invasão do fungo, para o epitélio superficial da mucosa oral, variável de acordo com as diferentes espécies. Estudos *in vitro* em epitélio oral humano apontaram uma maior invasão da espécie *albicans* em relação às espécies não *albicans* quando estas apresentavam a forma de maior virulência.¹⁰

O cultivo de amostras da orofaringe em ágar glicosilado de Sabouraud com antibióticos é imprescindível para se estabelecer a etiologia e efetuar provas de sensibilidade a antifúngicos, além de permitir a tipificação celular.¹⁵ É de grande importância conhecer o número de unidades formadoras de colônia (UFC) de *C. albicans* na saliva, pois esta se correlaciona com a presença de lesão bucal; dessa forma, a quantidade de fungos tem importância no aparecimento da doença.¹⁸ Na literatura, não existe consenso quanto ao número de UFCs que pode causar lesão; de acordo com o estudo realizado por Oliveira,¹⁸ 400 UFCs está diretamente relacionada com a presença e o tamanho da lesão.

Muitas vezes, mesmo em pacientes clinicamente saudáveis, a cultura para *Candida spp.* é positiva e, nos casos de pacientes portadores de próteses, o microrganismo é isolado, na maioria das vezes, apenas na cultura da prótese, revelando possíveis mecanismos de retenção. Tais evidências apontam para a importância da realização do diagnóstico microbiológico da candidose bucal, a fim de que se possa oferecer a melhor opção de tratamento, bem como encontrar medidas eficazes para higienização das próteses dentárias.¹⁹

Com o objetivo de isolar, identificar e classificar, pela sensibilidade às toxinas *killer*, espécies de *Candida* da cavidade bucal de indivíduos com saúde e de pacientes com candidose, observou-se a presença de leveduras na saliva de 260 indivíduos com saúde bucal, dos quais 38,46% das amos-

tras foram positivas para *Candida ssp.*, sendo 97% *Candida albicans*. A partir de amostras de 36 pacientes com candidose, foram isoladas sete espécies de *Candida*. O emprego do sistema *killer* possibilitou diferenciar 14 biótipos de *Candida* nos pacientes com candidose e quatro biótipos em indivíduos sem lesões na cavidade bucal.²⁰

3 ASPECTOS IMUNOLÓGICOS

A ativação da resposta imune inata e a estimulação da produção de citocinas pró-inflamatórias dependem da acurácia no reconhecimento do patógeno invasor. A estratégia básica para reconhecimento de patógenos pelas células da resposta imune inata consiste no reconhecimento não-clonal de estruturas conservadas do microrganismo, chamadas padrões moleculares associados aos patógenos, os quais não estão presentes em células de mamíferos. Diversas classes de receptores de reconhecimento padrão reconhecem esses padrões moleculares dos patógenos, dos quais os TLRs (*tool-like receptors*) e a lecitina tipo C são provavelmente os mais importantes. Têm sido identificadas a TLR2 e a TLR4 como importantes receptores para a *Candida albicans*.^{14,21}

A atividade dos leucócitos polimorfonucleares e dos queratinócitos desempenham uma ação importante na defesa contra a infecção localizada de *Candida albicans*, fazendo parte da primeira linha de defesa do organismo humano. Os leucócitos agem aumentando a resposta imune Th1 (IFN- γ , TNF- α) que atuam como fator de proteção, à medida que diminuem a regulação da expressão de citocinas tipo Th2 (IL-10), relacionada com a suscetibilidade; dessa forma, os leucócitos estão associados à proteção contra a *Candida*.²² Indivíduos com candidose bucal desenvolvem uma resposta imune sistêmica com produção persistente de citocinas do tipo Th1.¹⁸

Adicionalmente, estudos mostram que o epitélio oral possui mecanismos para impedir a invasão pela *Candida albicans*, através do reconhecimento da presença de hifas e proteinases da *Candida*, respondendo a esta tentativa de invasão com a produção de peptídeos antimicrobianos.²³

4 CONDIÇÕES IMUNOLÓGICAS E PATOLÓGICAS COMO FATORES DE RISCO

Atualmente, tem-se atribuído um importante papel ao cirurgião-dentista para diagnosticar as infecções oportunistas com manifestações orais, principalmente em pacientes debilitados imunologicamente. O tratamento multidisciplinar nas diversas áreas da saúde tem contribuído para a melhor qualidade de vida desses indivíduos. Nos principais hospitais do Brasil e dos países desenvolvidos, já existem serviços de odontologia, em razão do reconhecimento da importância do cirurgião-dentista junto a equipes de saúde.

Convém destacar os casos de:

- **Recém-nascidos**

A candidose bucal em recém-nascidos é também conhecida como sapinho. Ela acomete esta faixa etária, em razão de sua maior suscetibilidade, quando comparada com a do adulto, em decorrência de barreiras anatômicas menos efetivas contra a infecção e imaturidade imunológica, bem como por outros fatores como má higiene bucal e esterilização inadequada dos utensílios por eles utilizados, que potencializam a ocorrência dessa infecção fúngica.^{24,25}

Diversos fatores podem contribuir para a instalação da doença, má higiene bucal do recém-nascido e das mamas antes da amamentação, saúde geral do bebê, má higiene da chupeta e da mamadeira, bem como o beijo na boca e a introdução de alimentos artificiais. O acompanhamento dos quatro primeiros meses de vida de 33 neonatos revelou que apenas 40% das mães higienizavam a cavidade oral dos recém-nascidos e que 60,6% e 48,5% deles faziam uso, respectivamente, de chupeta e de mamadeira ainda no primeiro mês de vida, constatando-se nesses recém-nascidos o maior número de casos de candidose da pesquisa.²⁶

A profilaxia com nistatina pode ajudar a prevenir a infecção pela *Candida* em recém-nascidos submetidos a tratamento em unidade de terapia intensiva.²⁷ O flucanazol e a anfotericina B também podem ser utilizados na prevenção da candidemia, apesar de não ser uma prática comum entre os clínicos.²⁸

Embora a candidose bucal do lactente, de cura espontânea, não receba de muitos a devida importância, deve ser motivo de atenção, pois

pode ser uma condição estressante para o bebê, gerando dor e desconforto que podem levar à diminuição da amamentação.²⁹

Um estudo para avaliar fatores predisponentes à candidose bucal em recém-nascidos constatou a presença de *Candida spp.* em 48,5% das amostras analisadas. A candidose bucal foi observada em 27,3% dos recém-nascidos acompanhados, sendo a espécie *albicans* encontrada mais freqüentemente.³⁰

· Xerostomia

A diminuição do fluxo salivar está freqüentemente relacionada com o aumento no número de leveduras do gênero *Candida* na cavidade bucal, levando a uma maior predisposição à candidose. Estudos em ratos xerostômicos revelaram uma maior quantidade de áreas de candidose no epitélio da língua após única inoculação de *C. albicans*.²⁰

· Diabetes *mellitus*

Alguns estudos relatam que o pouco controle glicêmico em pacientes com *diabetes mellitus* predispõe à infecção por *Candida* oral, embora, esta seja uma questão ainda muito controversa na literatura científica.³¹

· AIDS

Estudos que avaliam pacientes HIV-positivos também chamam a atenção para a importância do cirurgião-dentista no seu tratamento, pela alta freqüência de manifestações orais nesses pacientes, principalmente da candidose bucal, que pode atuar como um marcador da imunossupressão.³²

A candidose oral presente, como uma infecção oportunista, em pacientes HIV- positivos tem importante valor preditivo ou de prognóstico para a imunossupressão, definida pela contagem de células CD4⁺ <200 células/mm³, e um valor preditivo moderado para a supressão viral definida como contagem da carga viral $\geq 20\ 000$ cópias ml⁻¹, em brasileiros adultos submetidos à terapia antiretroviral altamente ativa, uma vez que a candidose oral prediz uma falha no sistema imune com baixa contagem de células CD4⁺ e uma alta carga viral.³³

Um estudo de alterações estomatológicas em 431 pacientes com AIDS constatou que a candidose oral foi a patologia mais prevalente (29,69%), seguida pela gengivite (16,70%) e pela queilite angular (14,15%). A candidose pseudomembranosa foi a predominante nesta casuística, em faixa etária entre 31 a 40 anos.³⁴

· Condições malignas

Em uma amostra de 120 pacientes com câncer em estágio avançado, observou-se que 36 deles (30%) apresentavam candidose oral, comprovada por evidências clínicas e microbiológicas, tendo sido a *Candida albicans* o microrganismo mais predominante dentre os isolados. Além disso, foi possível associar a candidose oral à condição econômica do paciente, à presença de xerostomia e ao uso de próteses dentárias. Por outro lado, o uso de antibióticos ou corticóides por via oral/parenteral não apresentou inter-relação com o seu desenvolvimento.³⁵ Desse modo, a candidose oral pode ser considerada uma significativa causa de morbidade em pacientes com câncer em estágio avançado.

Estudando-se o conteúdo do biofilme microbiano presente na superfície do carcinoma oral de células escamosas, a *Candida albicans* foi observada em 8 das 21 lesões. Esses achados permitem inferir que a presença desse microrganismo pode predispor o paciente a uma infecção sistêmica, e que complicações na morbidade oral resultam em lesões infectadas.³⁶

Observadas as alterações bucais em 75 pacientes xerostômicos em estágio avançado de câncer, 45 apresentaram alterações na mucosa oral como eritema (20%), língua revestida (20%), glossite atrófica (17%), queilite angular (11%) e candidose pseudomembranosa (9%). Para o controle dessa infecção oportunista é importante o uso sistêmico de drogas antifúngicas triazóis, visto que a acurácia do diagnóstico e o monitoramento do tratamento da candidose oral é imprescindível para os pacientes com câncer.³⁷

Pesquisando-se a presença de candidose e mucosite oral em pacientes pediátricos oncológicos, não foi possível uma associação estatisticamente significativa entre a ocorrência da candidose e a presença de neoplasias sistêmicas ou tumores sólidos. A presença de mucosite oral e a má higiene bucal foram considerados possíveis fatores que contribuem para o desenvolvimento da candidose oral.³⁸

· Radioterapia e quimioterapia

No tratamento quimioterápico antineoplásico, são comuns alterações orais como a atrofia epitelial da mucosa oral, deixando a mucosa eritematosa e brilhante. Não raramente, tais alterações levam à formação

de úlceras que, na maioria das vezes, se apresentam de forma bastante dolorosas, atuando como via de disseminação sistêmica de infecções fúngicas, além de causar, em algumas situações, episódios de hemorragias. A candidose constitui-se como uma das infecções mais frequentes nesses pacientes e, a depender da intensidade dos sinais e sintomas, pode levar à interrupção do tratamento e elevar o tempo de internação. Assim, o cirurgião-dentista deve atuar como um poderoso aliado na prevenção, diagnóstico e tratamento dessas complicações orais.^{39,40}

O tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço também provoca alterações bucais como mucosite, xerostomia, neurotoxicidade, hipogeusia, trismo muscular, osteorradionecrose, sangramento gengival, candidose, herpes labial e queilite angular. Evidencia-se, assim, a necessidade e a importância do cirurgião-dentista no acompanhamento do paciente submetido à quimioterapia e/ou radioterapia na região de cabeça e pescoço, no intuito de controlar e tratar os efeitos colaterais na cavidade bucal, além de auxiliar no sucesso e eficiência do tratamento, através da manutenção da saúde bucal, motivando o paciente e conduzindo-o ao aprimoramento das suas habilidades para a higienização.⁴⁰

· Condições sindrômicas

A presença de leveduras de *Candida* na cavidade oral de pacientes com síndrome de Down demonstra que esta cromossomopatia torna-os mais predispostos à candidose bucal, provavelmente pelas alterações anatomofisiológicas da boca em decorrência da trissomia do cromossomo 21. A recidiva constante dessa infecção em tais pacientes está a exigir novas alternativas terapêuticas.⁴¹

5 TRATAMENTO DA CANDIDOSE

Apesar da maior oferta de antifúngicos desenvolvidos pela indústria farmacêutica, tem crescido a resistência dos microrganismos aos antimicóticos, gerando um grande desafio para a clínica odontológica.¹⁵

A resistência a antifúngicos deve-se ao contato prévio com a droga ou à resistência inerente ao próprio microrganismo.² Entre as drogas utilizadas no tratamento da candidose, estão a anfotericina B e a nistatina, dois antifúngicos ativos.⁴² Em pacientes infectados pelo HIV que apre-

sentam candidíase orofaríngeal e/ou esofageal, o posoconazol traz mais segurança e efetividade ao tratamento.⁴³

Testada a ação da anfotericina B e de dois derivados azólicos — o miconazol e o cetoconazol — sobre cepas de *Candida albicans* isoladas de pacientes que apresentavam estomatite protética, com candidíase eritrematosa, observou-se que a anfotericina B apresentou maior ação fungicida *in vitro*, enquanto os azóis demonstraram ação fungistática, mas não fungicida.

Em outro estudo, também ficou demonstrado um aumento da resistência da *Candida albicans* ao fluconazol e à anfotericina B nos pacientes em tratamento para candidíase.¹⁶

Em razão da crescente resistência das espécies de *Candida* aos azóis, tem sido pesquisada a ação de novas medicações naturais como da *Tulbaghia alliacea* (espécie da África do Sul), que tem mostrado ação antifúngica efetiva.⁴⁴ Na Tanzânia, foram identificadas 36 espécies de plantas de 21 famílias já utilizadas tradicionalmente no tratamento de infecções por *Candida*, e há relatos na literatura de que 13 dessas plantas têm comprovada ação antifúngica contra a *Candida albicans* e outras espécies de *Candida*.⁴⁵

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A candidose atua como a mais comum infecção oportunista no organismo humano, sendo a *Candida albicans* o principal patógeno associado à candidose oral, infecção freqüente em pacientes imunodeprimidos ou com outras alterações patológicas. Apesar da existência de muitos estudos sobre o mecanismo de ação deste patógeno, ainda há muito a ser pesquisado sobre os mecanismos de defesa atuantes contra esta infecção, visto ser este campo da imunologia ainda obscuro no que se refere à gênese da candidose bucal.

REFERÊNCIAS

- 1 AKPAN, A.; MORGAN, R. Oral candidiasis. *Postgrad. Med. J.*, London, v.78, n.922, p.455-459, 2002.
- 2 ZARDO, V.; MEZZARI, A. Os antifúngicos na infecção por *Candida sp.* *News Lab.* A revista do laboratório moderno, São Paulo, v.63, p.136-146, 2004.

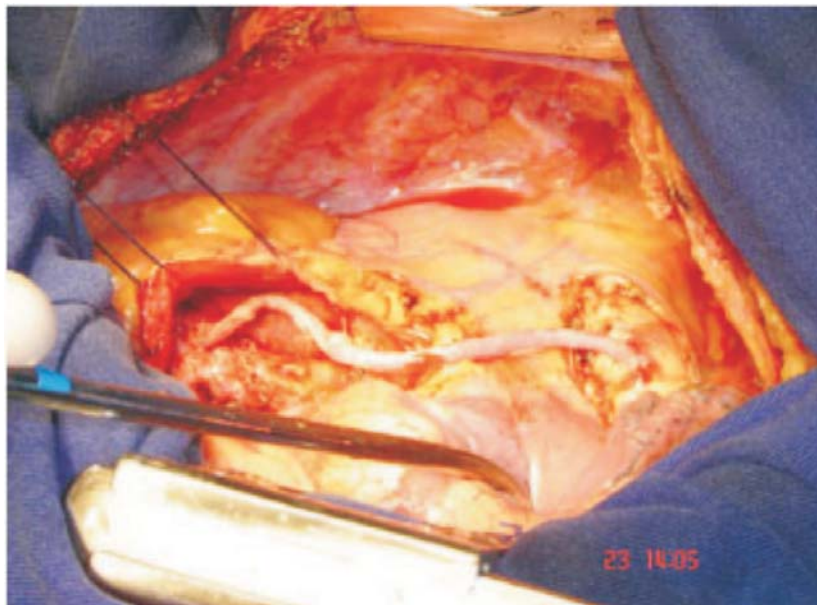
- 3 CAMPAGNOLI, E.B. et al. Candidose, qual o melhor tratamento? **JBC: J. Bras. Clin. Odontol. Integrada**, Curitiba, v.8, n.43, p.72-76, 2004.
- 4 MOLERO, G. et al. Candida albicans: genetics, dimorphism and pathogenicity. **Int. Microbiol.**, Barcelona, v.1, n.2, p.95-106, 1998.
- 5 BROWN, R.S. et al. Oral candidiasis infections with limited clinical findings. **Dent. Today, Montclair**, v.25, n.7, p.86-89, 2006.
- 6 SCHERMA, A.P. et al. Avaliação de fatores predisponentes à candidose bucal. **Ci. Odontol. Bras.**, São José dos Campos, v.7, p.52-57, 2004.
- 7 NEVILLE, B.W. et al. **Patologia oral & maxilofacial**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- 8 SAMARANAYAKE, Y.H. et al. Differential phospholipase gene expression by Candida albicans in artificial media and cultured human oral epithelium. **APMIS**, Copenhagen, v.114, n.12, p.857-866, 2006.
- 9 VIGNESWARAN, N.; ANDERSON, G.B. Oral and maxillofacial pathology case of the month: oral candidiasis associated with inhaled corticosteroid use. **Tex. Dent. J.**, Dallas, v.123, n.7, p.618, 622-623, 2006.
- 10 JAYATILAKE, J.A. et al. Quantitative evaluation of tissue invasion by wild type, hyphal and SAP mutants of Candida albicans, and non-albicans Candida species in reconstituted human oral epithelium. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v.35, n.8, p.484-491, 2006.
- 11 AXELL, T et al. A proposal for reclassification of oral candidosis. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v.84, p.11-12, 1997.
- 12 DAMM, D.D.; FANTASIA, J.E. Removable white lesions of buccal mucosa: candidiasis. **Gen. Dent.**, Chicago, v.54, n.6, p.442-444, 2006.
- 13 GONSALVES, W.C.; CHI, A.C.; NEVILLE, B. W. Common oral lesions: Part I. Superficial mucosal lesions. **Am. Fam. Physician**, Kansas City, v.75, n.4, p.501-507, 2007.
- 14 NETEA, M.G. et al. Immune sensing of Candida albicans requires cooperative recognition of mannans and glucans by lectin and toll-like receptors. **J. Clin. Invest.**, Thorofare, v.116, p.1642-1650, 2006.
- 15 BATISTA, J.M.; BIRMAN, E.G.; CURY, A.E. Suscetibilidade a antifúngicos de cepas de Candida albicans isoladas de pacientes com estomatite protética. **R. Odontol. Univ. São Paulo**, São Paulo, v.13, p.343-348, 1999.
- 16 RAMAGE, G. et al. Characteristics of biofilm formation by Candida albicans. **R. Iberoam. Micol.**, Bilbao, v.18, p.163-170, 2001.
- 17 CHAKRABARTI, A.; NAVAK, N.; TALWAR, P. In vitro proteinases production by Candida species. **Mycopathologia**, Dordrecht, v.114, p.163-168, 1991.
- 18 OLIVEIRA, M.A.M. **Aspectos imunológicos e microbiológicos da candidose bucal**. 2006. 66f. Tese (Doutorado em Imunologia) - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2006.
- 19 MOREIRA, A.C. et al. Estudo clínico e microbiológico de candidoses bucais. **R. Fac. Odontol. Univ. Fed. Bahia**, Salvador, v.23, p.54-58, 2001.
- 20 JORGE, A.O.C. et al. Sensibilidade às toxinas killer de espécies de Candida isoladas da cavidade bucal de pacientes com candidose e de indivíduos normais. **R. Odontol. UNESP**, Marília, v.29, n.1/2, p.71-80, 2000.
- 21 NETEA, M.G. et al. The role of toll-like receptor (TLR)2 e TLR4 in the host defense against disseminated candidiasis. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.185, p.1483-1489, 2002.

- 22 SCHALLER, M. et al. Polymorphonuclear leukocytes (PMNs) induce protective Th1-type cytokine epithelial response an in vitro model of oral candidosis. **Microbiology**, Reading, v.150, p.2807-2813, 2004.
- 23 LU, Q. et al. Hyphal invasion of *Candida albicans* inhibits the expression of human beta-defensin in experimental oral candidiasis. **J. Invest. Dermatol.**, New York, v.126, n.9, p.2049-2056, 2006.
- 24 SCHERMA, A.P. et al. Presença de *Cândida* spp. na cavidade bucal de lactentes durante os primeiros quatro meses de vida. **Ci. Odontol. Bras.**, São José dos Campos, v.7, n.3, p.79-86, 2004.
- 25 MENEZES, E.A. et al. Frequência e atividade enzimática de *Candida albicans* isoladas da mucosa bucal de crianças de uma creche da Prefeitura de Fortaleza. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v.41, p.9-13, 2005.
- 26 SCHERMA, A.P. et al. Avaliação de fatores predisponentes à candidose bucal. **Ci. Odontol. Bras.**, São José dos Campos, v.7, p.52-57, 2004.
- 27 OZTURK, M.A. et al. Oral nystatin prophylaxis to prevent invasive candidiasis in Neonatal Intensive Care Unit. **Mycoses**, Berlin, v.49, n.6, p.484-492, 2006.
- 28 BURWELL, L.A. et al. Antifungal prophylaxis to prevent neonatal candidiasis: a survey of perinatal physician practices. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v.118, n.4, p.1019-1026, 2006.
- 29 HOPPE, J.E. Treatment of oropharyngeal candidiasis in immunocompetent infants: a randomized multicenter study of miconazol gel vs nystatin suspension. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v.16, n.3, p.288-293, 1997.
- 30 SCHERMA, A.P. et al. Avaliação de fatores predisponentes à candidose bucal em recém-nascidos. **Ci. Odontol. Bras.**, São José dos Campos, v.7, n.1, p.52-57, 2004.
- 31 SOYSA, N.S.; SAMARANAYAKE, L.P.; ELLEPOLA, A.N. Diabetes mellitus as a contributory factor in oral candidosis. **Diabet. Med.**, Oxford, v.23, n.5, p.455-459, 2006.
- 32 SHARMA, G. et al. Oral manifestations in HIV/AIDS infected patients from India. **Oral Dis.**, Copenhagen, v.12, n.6, p.537-542, 2006.
- 33 MIZIARA, I.D.; WEBER, R. Oral candidosis and oral hairy leukoplakia as predictors of HAART failure in Brazilian HIV-infected patients. **Oral Dis.**, Copenhagen, v.12, n.4, p.402-407, 2006.
- 34 CAVASSANI, V.G.S. et al. A candidíase oral como marcador de prognóstico em pacientes portadores do HIV. **R. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo, v.68, n.5, p.630-634, 2002.
- 35 DAVIES, A.N.; BRAILSFORD, S.R.; BEIGHTON, D. Oral candidosis in patients with advanced cancer. **Oral Oncol.**, Oxford, v.42, p.698-702, 2006.
- 36 NAGY, K.N. et al. The microflora associated with human oral carcinomas. **Oral Oncol.**, Oxford, v.34, p.304-308, 1998.
- 37 SWEENEY, M.P. et al. Oral disease in terminally ill cancer patients with xerostomia. **Oral Oncol.**, Oxford, v.34, p.123-126, 1998.
- 38 GORDON-NUNEZ, M.A.; PINTO, L.P. Candidíase e sua relação com a mucosite oral em pacientes oncológicos pediátricos. **R. Bras. Patol. Oral**, Natal, v.2, p.4-9, 2003.
- 39 ALVES, F.A. Complicações orais do tratamento quimioterápico antineoplásico. **JBC: J. Bras. Clin. Odontol. Integrada**, Curitiba, v.7, n.4, p.337-340, 2003.

- 40 MENDONÇA, E.F. et al. Complicações bucais da quimioterapia e radioterapia no tratamento do câncer. **R. ABO Nac.**, Rio de Janeiro, v.13, n.3, p.151-157, 2005.
- 41 VIEIRA, J.D.G. et al. Candida albicans isoladas da cavidade bucal de crianças com síndrome de Down: ocorrência e inibição do crescimento por Streptomyces sp. **R. Soc. Bras. Med. Trop.**, Rio de Janeiro, v.38, p.383-386, 2005.
- 42 GROESCHKE, J. et al. Stability of amphotericin B and nystatin in antifungal mouthrinses containing sodium hydrogen carbonate. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, Oxford, v.42, n.3, p.362-366, 2006.
- 43 SKIEST, D. J. et al. Posaconazole for the treatment ofazole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v.44, n.4, p.607-614, 2007.
- 44 THAMBURAN, S. et al. Tulbaghia alliacea phytotherapy: a potential anti-infective remedy for candidiasis. **Phytother. Res.**, Chichester, v.20, n.10, p.844-850, 2006.
- 45 RUNYORO, D.K. et al. Medicinal plants used by Tanzanian traditional healers in the management of Candida infections. **J. Ethnopharmacol.**, Limerick, v.106, n.2, p.158-165, 2006.

Fatores de risco cardiovascular

*Flávio Augusto Aquino Carvalho
Margareth Rezende dos Santos Muniz*



Aspecto final da ponte de safena, observando-se as anastomoses na artéria circunflexa e na aorta descendente.

Nota: Disponível em: <http://www.scielo.br/img/revistas/rbccv/v22n3_a11fig01.jpg>.

Atualmente, pode-se afirmar que são considerados fatores de risco para cardiopatias situações que, isoladamente ou em conjunto, aumentam a possibilidade de os indivíduos, independentemente de sexo, raça e até mesmo faixa etária, tornarem-se mais suscetíveis às adversidades provocadas por essas patologias. São considerados nesse universo: hipertensão arterial, perfil lipídico desfavorável, diabetes, obesidade, sedentarismo, estresse psicossocial, tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas. Em maior ou menor grau, tais condições constituem um conjunto de fatores que não podem ser desprezados no estudo das cardiopatias. O investimento em medidas preventivas propicia resultados bastante favoráveis, além de ser, operacionalmente, de fácil aplicação, dependendo muitas vezes apenas da vontade do próprio indivíduo. Porém, para que isso ocorra, fazem-se necessários o estímulo e a motivação oriundos dos programas de saúde destinados a esses pacientes. A prática de atividade física regular, a utilização de uma dieta rica em nutrientes cardioprotetores são também medidas possíveis de serem postas em prática.

1 CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

Segundo o relatório da Conferência Internacional para a Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças, quase duas dezenas de enfermidades são agrupadas como doenças cardíacas ou cardiopatias. Tem sido pontual, cada vez mais, a frequência dessas patologias no nosso cotidiano. Embora os avanços tecnológicos possibilitem condições extremamente favoráveis de diagnóstico precoce e tratamento adequado, o estilo de vida e as condições psicossociais da população têm propiciado uma realidade vulnerável a esse tipo de adversidade.¹

Data do final da década de 40 o Framingham Heart Study, um importante estudo médico que possibilitou informação crítica para o reconhecimento e a conduta de doenças cardiovasculares, sua etiologia e suas conseqüências. Foram realizados exames físicos, eletrocardiogramas e exames laboratoriais, incluindo o dos níveis séricos da lipoproteína colesterol em 1.980 homens e 2.421 mulheres da cidade americana de Framingham, buscando-se associar evidências de cardiopatia coronária prévia, avaliações específicas sobre aumento da pressão arterial, tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas. A partir da publicação, em 1980, do artigo decorrente desse estudo nos *Annals of Internal Medicine*, surgiu o conceito de “fatores de risco”, como também estabeleceu-se o perfil de risco cardiovascular.²

Ainda na mesma linha de pesquisa, foram avaliados, na década de 80, 1.719 homens e 1.768 mulheres descendentes genéticos, adotados ou cônjuges da população original do mencionado estudo de Framingham. Às variáveis do estudo anterior foram adicionados a HDL-C, uma variável estratégica até então não mensurada, o peso corpóreo e a estimativa de obesidade, e os resultados obtidos demonstraram que os percentuais ultrapassaram discretamente os valores da população americana em geral.²

Atualmente, pode-se afirmar que são considerados fatores de risco para cardiopatias situações que, isoladamente ou em conjunto, aumentam a possibilidade de os indivíduos, independentemente de sexo, raça e até mesmo faixa etária, tornarem-se mais suscetíveis às adversidades provocadas por essas patologias. São considerados nesse universo: hipertensão arterial, perfil lipídico desfavorável, diabetes, obesidade, sedentarismo, estresse psicossocial, tabagismo, ingestão de bebidas alcoó-

licas. Em maior ou menor grau, tais condições constituem um conjunto de fatores que não podem ser desprezados no estudo das cardiopatias.

2 FATORES DE RISCO

2.1 HIPERTENSÃO

A hipertensão é vista como um forte, independente e etiologicamente significativo fator de risco para doenças cardiovasculares. São considerados hipertensos os indivíduos que apresentem pressão arterial sistólica (≥ 140 mmHg) e/ou pressão arterial diastólica (≥ 90 mmHg), confirmadas em pelo menos duas medidas, sob condições padronizadas. Entretanto, alguns pacientes com valores pressóricos entre 120×80 mmHg e 139×90 mmHg desenvolverão hipertensão arterial no futuro, sendo esse risco duas vezes maior na faixa entre 130×80 mmHg e 139×89 mmHg.³

Os mecanismos pelos quais a hipertensão arterial contribui para o desenvolvimento de doença cardiovascular são complexos e, ainda, pouco entendidos. Acredita-se que três fatores participam favoravelmente neste processo: a pulsatilidade arterial, a disfunção endotelial e a hipertrofia das células musculares lisas vasculares.⁴ A estrutura histológica dos vasos de resistência consiste, primariamente, de células musculares lisas, separadas da luz por uma camada de células endoteliais. O controle do diâmetro dos vasos, sua resistência periférica e o fluxo sanguíneo são exercidos pela exposição a forças como: pressão transmural; atrito do fluxo sanguíneo na camada endotelial; produção de substâncias pelas células endoteliais, células musculares lisas e células parenquimatosas; liberação de substâncias induzidas pelas terminações nervosas na intimidade das camadas de células musculares lisas.⁵

Estas substâncias agem no endotélio como reguladoras do fluxo sanguíneo tecidual e constituem um dos principais fatores ligados ao controle da resistência periférica. Existem mediadores vasodilatadores e vasoconstritores. Os mais importantes mediadores de vasodilatação produzidos pelo endotélio são o óxido nítrico, as prostaciclina e o fator hiperpolarizante, e os principais fatores vasoconstritores endoteliais são a angiotensina II, a endotelina, as prostaglandinas, o tromboxano e os radicais superóxidos. Em condições normais, o equilíbrio entre vasodilatadores e

vasoconstritores parece pender para uma situação basal de vasodilatação, com predomínio da ação das prostaciclina e do óxido nítrico (NO).⁶

Os fatores endoteliais que parecem estar mais envolvidos na origem e na manutenção da hipertensão arterial são o óxido nítrico, a endotelina e a angiotensina II.

O papel do óxido nítrico, um radical livre relativamente estável sintetizado a partir do oxigênio molecular e do nitrogênio guanidina da arginina em reação catalisada pela enzima NO sintetase, vem sendo estudado há algum tempo. Acredita-se que a deficiência de produção ou de disponibilidade de óxido nítrico através da administração crônica de inibidores da NO sintetase causa hipertensão arterial, como também promove retenção de sódio e água pelo rim. Além disso, a perda da dilatação vascular mediada pelo óxido nítrico leva à complacência vascular, aumentando a pressão do pulso. A associação desses fatores sugere que uma redução na vasodilatação mediada pelo NO pode elevar a resistência arterial periférica e aumentar a resposta do sistema cardiovascular a estímulos pressóricos.⁶

As endotelinas são uma família de peptídeos vasopressores (ET-1, ET-2 e ET-3) potentes consistindo de 21 aminoácidos e duas pontes de dissulfeto produzidos pelas células endoteliais. Das várias isoformas da endotelina, apenas a isoforma ET-1 é sintetizada no endotélio. Para alguns, a endotelina-1 parece participar na elevação da pressão arterial e no crescimento vascular na hipertensão arterial estágios II e III, nas formas de hipertensão sensíveis a sal e, provavelmente, em populações especiais (negros).⁶ Também já se especulou que um potente agente vasoconstritor como a endotelina possa ter participação na patogênese de afecções cardiovasculares, mas os detalhes dessa participação são pouco conhecidos.⁵

A angiotensina II é o peptídeo responsável pelas principais ações do sistema renina-angiotensina, modulando a pressão arterial, a homeostase de sal e água, e o sistema nervoso autônomo, entre outros. Os efeitos da angiotensina II são mediados, fundamentalmente, pelos receptores AT_1 e AT_2 da membrana plasmática. A ativação do receptor AT_1 promove a produção de espécies reativas de oxigênio na parede dos vasos, resultando na inativação do óxido nítrico.⁶

Apesar do progresso na prevenção, no tratamento e controle da pressão sangüínea, a hipertensão continua a ser o maior desafio da saúde pública.⁷ Sua prevalência é elevada e aumenta em faixas etárias mais altas. Estudos epidemiológicos brasileiros estimam prevalências de 40% a 50% da população adulta com mais de 40 anos, a partir da medida casual da pressão.³

A classificação de um paciente como normotenso ou hipertenso e a decisão entre recomendar apenas mudança no estilo de vida ou iniciar o tratamento medicamentoso dependerão não apenas dos níveis pressóricos mas também da associação de seus valores com os demais fatores de risco.

A hipertensão arterial não complicada é geralmente assintomática, e a medida da pressão arterial é o elemento-chave para o diagnóstico. Assim sendo, é fundamental que os níveis pressóricos sejam corretamente determinados.

2.2 OBESIDADE

A etiologia da obesidade não é de fácil identificação por ser considerada uma doença multifatorial, resultante de uma complexa associação entre fatores comportamentais, culturais, genéticos, fisiológicos e psicológicos. A obesidade pode ser classificada por determinação genética ou fatores endócrinos e metabólicos, e influenciada por fatores externos, sejam eles de origem dietética, comportamental ou ambiental. Acredita-se que os fatores externos são mais importantes na incidência da obesidade do que os fatores genéticos.⁸

No Brasil, a prevalência da obesidade é de 8% para homens e 12,4% para mulheres; ao se somar obesidade com sobrepeso, esse valor eleva-se para 38,5% e 39%, respectivamente.⁹

A obesidade tem sido claramente identificada na literatura como um importante fator de risco no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Ela é definida por índice de massa corpórea (IMC) >30 kg/m, e o sobrepeso, por índice de massa corpórea >25kg/m.¹⁰ Em relação ao índice de massa corpórea, a obesidade abdominal ou central é a que mais se correlaciona com disfunções metabólicas. A simples medida da circunferência da cintura é critério adequado para definir a obesidade ab-

dominal. Os valores de circunferência considerados normais são: <90cm para homens e <80cm para mulheres.

O sobrepeso/a obesidade são um transtorno significativo, em termos de saúde pública e de preocupação clínica; aumenta o risco de desenvolvimento de hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes, além de constituir fator de risco independente de cardiopatia coronariana e acidente vascular cerebral. Suas conseqüências metabólicas contribuem para a hiperinsulinemia, resistência periférica à insulina, hipertriglicerinemias e diminuição dos níveis de HDL.¹¹

A maior parte dessas doenças se vincula à ação do tecido adiposo como órgão endócrino, uma vez que os adipócitos sintetizam diversas substâncias como adiponectina, glicocorticóides, hormônios sexuais, interleucina-6 (IL-6) e leptina.⁸

Recentemente, trabalhos publicados a partir dos dados do estudo INTERHART, definiram que marcadores de obesidade como a relação cintura-quadril podem ser fatores preditores mais fortes de infarto do miocárdio do que o índice de massa corpórea.¹² A redefinição do critério de obesidade é feita por meio da mensuração da circunferência abdominal e da relação cintura-quadril.¹³ A obesidade abdominal tem sido identificada como preditora de resultados adversos metabólicos e cardiovasculares, independentemente do índice de massa corporal, além de ser o fator mais fortemente associado à resistência à insulina.¹³

2.3 DIABETES

A diabetes é uma disfunção metabólica de múltipla etiologia caracterizada por hiperglicemia crônica resultante da deficiência na secreção de insulina, da ação da insulina ou de ambos.¹⁴ É usualmente acompanhada pela resistência à insulina, hiperinsulinemia, hipertriglicerinemias, baixo HDL-colesterol, obesidade abdominal e hipertensão.¹⁵

Fatores como obesidade, sedentarismo e dieta rica em calorias estão diretamente relacionados com aumento da incidência da diabetes em todo o mundo. Indivíduos com excesso de peso ou história familiar de diabetes apresentam maiores riscos de ter diabetes ou intolerância diminuída à glicose.

A diabetes apresenta alta morbimortalidade e origina altos encargos para os sistemas de saúde. A maioria das conseqüências da diabetes são complicações micro e macrovasculares.¹⁴

A hiperglicemia tem sido apontada como a maior responsável pelas complicações microvasculares em indivíduos diabéticos. Os possíveis mecanismos ligados à redução da vasodilatação endotélio-dependente da diabetes seriam: diminuição da síntese de óxido nítrico; inibição endógena da NO sintase - NOS (dimetilarginina assimétrica-ADMA); aumento da inativação ou degradação do óxido nítrico; aumento da produção de fatores de contração derivados do endotélio: prostanóides vasoconstritores (tromboxano A₂ - TXA₂, prostaglandinas H₂ - PGH₂).⁶

O risco de doença cardiovascular é duas a quatro vezes maior em diabéticos em comparação com indivíduos não diabéticos da mesma idade e com riscos similares de doença cardiovascular decorrentes de outros fatores. A expectativa de vida do homem e da mulher diagnosticados como diabéticos aos 40 anos de idade é reduzida em oito anos em relação à população não-diabética. Estima-se que cerca de 50% da totalidade dos acometidos pela doença desconhecem seu diagnóstico e, dessa forma, não recebem tratamento efetivo.¹⁶

Considerando que esta disfunção permanece assintomática por um longo tempo antes de seu diagnóstico assim como a alta prevalência de complicações microvasculares na época do diagnóstico, a detecção e o diagnóstico precoce da diabetes permitiria a instituição de uma terapia antecipada, reduzindo-se as complicações advindas da enfermidade.¹⁴

Os principais sintomas da doença são: sensação exacerbada de fome (polifagia), sede excessiva (polidipsia) e necessidade de micções freqüentes

	Normal	Pré-diabetes	Diabetes
Glicemia de jejum	≤99mg/dL	100 a 125 mg/dL	≥126 mg/dL
Glicemia pós-dextrosol	≤139 mg/dL	140 a 199 mg/dL	≥200 mg/dL

Quadro 1 - Níveis glicêmicos para diagnóstico de pré-diabetes
Fonte: SPOSITO.¹⁷

(poliúria). É comum estar associada à obesidade. A diabetes tipo 2 é preditora independente para doença macrovascular, sendo comum sua associação com outros fatores de risco, como hipertensão e dislipidemia.

Recentemente, foi oficialmente reconhecido um grupo intermediário de indivíduos nos quais os níveis de glicose, apesar de não indicarem diabetes, são considerados anormais pelo fato de sinalizarem risco de complicações.

Alguns critérios para o diagnóstico de diabetes incluem a avaliação dos sintomas clássicos, citados anteriormente, associados à dosagem casual de glicemia, ($\geq 200\text{mg/dL}$). Pode-se também optar pela dosagem da glicemia em jejum ($\geq 126\text{mg/dL}$), além da realização do teste de tolerância à glicose (GTT). Todos esses critérios devem ser confirmados em uma segunda medição.¹⁶

2.4 DISLIPIDEMIAS

As dislipidemias representam aumento ou diminuição das lipoproteínas plasmáticas envolvidas direta ou indiretamente, por vários mecanismos, com o processo aterotrombótico. Assim, as lipoproteínas de menor densidade (remanescentes de quilomícrons) — lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), e lipoproteína de baixa intensidade (LDL) — são comprovadamente aterogênicas e trombogênicas, enquanto as de alta densidade (HDL) são antiaterogênicas e antitrombóticas.¹⁸

Na prática, entretanto, as alterações dos níveis séricos das lipoproteínas são reconhecidas pelas determinações do colesterol relacionado com lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol), triglicérides ou ambos, bem como do colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol).

A classificação das dislipidemias tem base no perfil lipídico, abrangendo as seguintes possibilidades:

a) hipercolesterolemia pura ou isolada - aumento apenas do colesterol; na maioria das vezes, reflete aumento do LDL-C e, excepcionalmente, o HDL-C apresenta-se muito aumentado;

b) hipertrigliceridemia pura ou isolada - aumento apenas dos triglicérides;

c) hiperlipidemia mista - aumento conjunto do LDL-C e dos triglicérides;

d) HDL-C baixo isoladamente ou associado ao aumento do LDL-C e/ou dos triglicérides.¹⁸

O Quadro 2 estabelece referências de valores para os índices lipídicos que constituem o chamado perfil lipídico.

CT (mg/dL)	Ótimo	Limítrofe		Alto
	<200	200-239		≥240
LDL-C (mg/dL)	DCV	Diabetes ou Alto risco		Risco Moderado ou Baixo
	<70	<100		<130
HDL-C (mg/dL)	Baixo			Alto
	Homens	Mulheres		
	<40	<50		>60
TG (mg/dL)	Ótimo	Limítrofe	Alto	Muito alto
	<150	150-200	200-499	>500

Quadro 2 - Valores de referência dos lipídeos para indivíduos na faixa etária acima de 20 anos idade

Fonte: SPOSITO.¹⁷

2.5 SEDENTARISMO

Aceita-se de forma generalizada que um estilo de vida sedentário determina uma tendência ao aumento nas manifestações clínicas da cardiopatia coronariana, em especial o infarto do miocárdio e a morte súbita. Por definição, o indivíduo sedentário é aquele que não pratica atividades físicas, seja por não gostar de atividades esportivas seja por falta de tempo.

Com o desenvolvimento tecnológico e a substituição do trabalho manual, são fatores que limitam a prática de exercícios: o uso constante do automóvel, a televisão como símbolo máximo de lazer doméstico e, especialmente, o uso do computador, não só como objeto de trabalho mas como entretenimento. Acredita-se que o exercício regular em conjunto com outros comportamentos que reduzam o risco ajudem a prevenir o evento cardíaco inicial, facilitem a recuperação dos pacientes pós-cirurgias e diminuam o risco de eventos cardíacos recorrentes.¹⁹

2.6 FATORES PSICOSSOCIAIS

O estresse é uma reação do organismo a qualquer situação que represente um desafio e produza inquietação; é um desequilíbrio biológico que possui componentes físicos e psicológicos. Pode ser benéfico em doses moderadas, pois nos dá ânimo e vigor nos momentos de tensão, porém, quando não se possui estratégia para combatê-lo, pode se prolongar e adquirir proporções preocupantes, com elevação da pressão arterial, complicações gástricas e dermatológicas, cardiopatias e depressão.

O INTERAHT, citado anteriormente, foi o primeiro grande estudo que avaliou a relação entre infarto agudo do miocárdio (IAM) e fatores psicossociais em um grande número de pacientes de todo o mundo e de todos os grupos étnicos. De acordo com seus resultados, o estresse e a depressão estão associados ao risco aumentado de IAM em 60% em comparação com indivíduos que não apresentam esses fatores. Do ponto de vista de relevância clínica, a eliminação desses fatores proporcionaria redução de 33% dos casos de IAM no mundo.²⁰

Os fatores psicossociais classificam-se em fatores emocionais e estresse crônico. Os fatores emocionais são os que dizem respeito ao modo de ser do indivíduo, a como ele reage e lida com conflitos e distúrbios emocionais, tais como depressão, ansiedade, hostilidade e raiva, enquanto o estresse crônico decorre de fatores externos que influem na vida do indivíduo, tais como problemas financeiros, familiares e no trabalho.

Os estressores crônicos bem como os fatores emocionais estimulam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e o sistema nervoso simpático (SNS) que intensificam as reações emocionais, levando a exagerada reatividade aos estressores crônicos, que, por sua vez, estimulam o HHA

e o SNS, formando um círculo vicioso. Essas alterações neuroendócrinas provocam aumento do tônus nervoso simpático, com a conseqüente elevação de frequência cardíaca, trabalho cardíaco e consumo de oxigênio pelo miocárdio, resultando na elevação da pressão arterial.²¹

O estresse emocional agudo representa importante gatilho para a instabilidade da placa aterosclerótica coronariana, podendo causar desde disfunção endotelial até isquemia miocárdica aguda.²⁰ O estresse apresenta alteração significativa de diversos parâmetros bioquímicos. Alguns autores o vinculam ao aumento de colesterol total (CT), LDL-colesterol e uma pequena diminuição da fração HDL-colesterol.

A secreção de hormônios esteróides do córtex adrenal bem como as catecolaminas da medula adrenal são estimuladas pelo estresse. Essas substâncias agem diretamente na área estimulada e reduzem o ritmo excessivo de sua atuação. Tal resposta é perfeitamente adequada quando o fator de estresse requer uma liberação extra de energia para determinada situação. Contudo, a manutenção de altos níveis de açúcar na corrente sanguínea pode levar futuramente à diabetes.⁷

O estresse tem efeito também na alimentação, podendo modificar o metabolismo de vários nutrientes como vitaminas do complexo B, vitamina C, cálcio, magnésio, ferro e zinco. Indivíduos estressados podem apresentar uma depleção de zinco no fígado e nos músculos, como também podem apresentar aumento da excreção urinária de zinco. O metabolismo do cálcio e do sódio é afetado pela ação estressora, interferindo na reatividade vascular. A regulação do metabolismo destes elementos é extremamente complexa, pois apresenta interação hormonal. A ausência de cálcio diminui a reatividade vascular, enquanto o excesso de sódio aumenta a reatividade muscular das artérias. O cálcio é fundamental para que haja contração dos músculos que compõem as paredes das pequenas artérias. Este íon interfere na ação da actina e da miosina, fazendo as células contraírem e relaxarem.⁷

2.7 TABAGISMO

O hábito de fumar é fortemente associado à mortalidade e morbidade de doenças cardiovasculares. Estudos mostram que deixar de fumar provoca um declínio do risco, que é largamente dissipado depois de dois ou três anos.^{21,22}

O cigarro, além da nicotina, possui terebintina — hidrocarbonetos potencialmente cancerígenos —, acetona, formol, monóxido de carbono amônia. Várias dessas substâncias são prejudiciais à saúde, além de causarem dependência física e psicológica.

A nicotina é uma droga muito nociva por ter propriedades psicoativas, ou seja, age no sistema nervoso central, alterando o estado físico e emocional, produz prazer e pode induzir ao abuso e à dependência. Além disso, possui ação estimulante, aumenta a atividade cerebral, e sua privação leva a importantes sintomas de abstinência.²³

As ações da nicotina sobre o epitélio vascular parecem estar associadas à expressão funcional de receptores nicotínicos de acetil-colina na superfície endotelial. Atuando sobre receptores, a nicotina modularia a mobilidade celular, incluindo modificações da sua configuração e algumas funções como a proliferação e a diferenciação celular, assim como a liberação de fatores de crescimento, entre os quais o fator de crescimento derivado de plaquetas e o fator mitogênico tecidual associados com a aterosclerose, além de ativar a expressão de vários genes envolvidos no controle do tônus vasomotor e da trombogenicidade.⁶

Os efeitos sobre a vasodilatação dependentes do endotélio estão vinculados à alteração da disponibilidade de substâncias vasoativas como o óxido nítrico (NO), o troboxano A₂ (TXA₂), a endotelina (ET) e a prostaciclina (PGI₂), assim como com a geração de radicais livres de oxigênio.⁶

As alterações do tônus vascular coronário ocorrem cinco minutos após o consumo de um cigarro e são caracterizadas pela diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo em 7% e aumento da resistência coronariana em 21%, independentemente das alterações da frequência cardíaca e da pressão arterial. A vasoconstrição coronária induzida pelo tabagismo é mediada por estimulação alfa-adrenérgica que provoca imediata constrição proximal e distal das artérias coronarianas e aumento dos vasos de resistência. Este efeito é atribuído à ação da nicotina, que promove liberação local (noropinefrina) e sistêmica (epinefrina) de catecolaminas.⁶

Existem algumas situações consideradas “gatilhos” para os fumantes, como, por exemplo, situações de estresse (daí a perigosa e enganosa sensação de que o cigarro acalma), porém o que ocorre em decorrência é

um somatório de fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.²³

Uma forte e progressiva correlação é observada entre a quantidade de cigarros e o aumento de infarto do miocárdio nos indivíduos fumantes.¹² Fumar aumenta o risco de doença arterial coronária, infarto agudo do miocárdio, doenças ateroscleróticas não coronarianas, como acidente vascular cerebral e insuficiência vascular periférica, de acordo com o mecanismo descrito anteriormente. Além de aumentar o risco de câncer de boca, laringe, pulmões e outros, provoca doenças nas vias respiratórias, catarata, infertilidade, complicações na gravidez e uma infinidade de outras doenças.²⁴

As pessoas que estão próximas dos fumantes, especialmente em ambientes fechados, inalam mais de 400 substâncias prejudiciais à saúde. Desse modo, o fumante passivo também tem maior risco de câncer de pulmão e infarto do miocárdio.²⁴

2.8 CONSUMO DE ÁLCOOL

O consumo de álcool pode causar aumento da pressão arterial e risco de acidente vascular encefálico, especialmente hemorrágico. Este aumento é aparentemente linear nos que ingerem várias doses de álcool por dia.²⁵

Com a ingestão de bebidas alcoólicas, a maior parte do etanol é absorvida rapidamente pelo intestino delgado, para, a seguir, ser metabolizado no fígado. Além dos traços de personalidade associados à vulnerabilidade, o componente bioquímico mais estudado é a variação das enzimas metabolizadoras do álcool no organismo. A enzima álcool desidrogenase (ADH) é responsável pela metabolização de álcool em acetaldeído, que, em altos níveis sanguíneos, provoca reações desagradáveis, como náuseas e vômitos. No entanto, os níveis de acetaldeído mantêm-se baixos graças à ação de outra enzima, a aldeído desidrogenase (ADLH), enzima que possui pelo menos duas variantes (ALDH1 e ALDH2), que são geneticamente controladas, segundo se supõe.²⁵

Embora a heterogeneidade dos resultados em termos de definição dos limites fenótipos e mecanismos de transmissão hereditária tendenciem para o abuso ou dependência de álcool como resultante de uma complexa

interação de fatores genéticos, psicossociais e culturais, essa dependência pode ser melhor compreendida dentro de um modelo desenvolvimental de psicopatologia.²⁶

O consumo de álcool é um fator de predisposição a doenças cardiovasculares, pois aumenta o nível de colesterol-HDL e de apolipoproteína A-1, sendo, provavelmente, um dos determinantes ambientais mais importantes do nível de colesterol de lipoproteína de alta densidade. O incremento de colesterol-HDL pode estar ligado à diminuição de risco de cardiopatia coronariana e aterosclerose, referida para os indivíduos que bebem álcool com moderação, quando comparados com os que não o bebem.²⁷

O álcool afeta vários mecanismos importantes da coagulação, diminuindo a agregação plaquetária, reduzindo os níveis de fibrinogênio e aumentando a atividade fibrinolítica. Estes efeitos sobre a coagulação e a trombose podem diminuir o risco de ataque cardíaco, porém aumentam o risco de sangramento e hemorragia, especialmente em combinação com seus efeitos hipertensivos.

As doses relativamente altas de álcool têm um efeito tóxico direto sobre o coração, o que pode precipitar a miocardiopatia alcoólica. A redução ou abstinência do álcool pode reverter a progressão desta doença potencialmente fatal.²⁸

2.9 DOENÇA PERIODONTAL COMO UM FATOR DE RISCO PARA AS CARDIOPATIAS

O entendimento cada vez mais aceito nos meios científicos de que o organismo funciona de forma interligada e de que sinais e sintomas muitas vezes, aparentemente sem justificativa, estão presentes numa mesma patologia, podem ser exemplificados na inter-relação existente entre doença periodontal e cardiopatias.

Sabe-se que as periodontopatias são resultantes da destruição dos tecidos circundantes da estrutura dental, provocada pela ação de produtos tóxicos liberados na área gengival por microrganismos patógenos específicos. Tais eventos resultam também das respostas inflamatórias e imunológicas desencadeadas por subprodutos tóxicos, geralmente

lipopolissacarídeos. Sua etiologia se baseia na atividade de bactérias anaeróbicas específicas, com características de transmissibilidade, que apresentam caráter multifatorial, são crônicas e normalmente assintomáticas.²⁹

A inflamação crônica é reconhecida como um dos principais fatores perpetuadores de cardiopatias, situações associadas à indução e/ou manutenção de atividade inflamatória intensa, como, por exemplo, infecções bacterianas persistentes, que têm freqüentemente sido relacionadas com a doença arterial crônica.²⁹

A associação estatisticamente significativa entre coronariopatia obstrutiva e presença de doença periodontal ativa fortalece a evidência de que a doença periodontal deva ser considerada fator de risco para o desenvolvimento de cardiopatias associadas à obstrução coronariana, em função dos aspectos inflamatórios que costumam ocorrer, além de ser considerada um fator de risco potencial na etiologia e na estabilização da placa aterosclerótica, culminando com a síndrome coronária aguda.³⁰ Os mecanismos envolvidos nessa associação são: o grau de infecção por patógenos bacterianos, a exposição persistente de antígenos, a produção de endotoxinas e a liberação de citocinas inflamatórias da periodontite. Essa proximidade de agentes infecciosos com o tecido conjuntivo e seus componentes vasculares se apresenta sob as formas moderada e grave da doença periodontal. Assim, as endotoxinas da parede microbiana estimulam a agregação plaquetária, contribuindo para a formação de trombos e placas ateromatosas.²⁹

O perfil do paciente cardiopata, na sua grande maioria, encontra uma base genética de suscetibilidade tanto às doenças cardiovasculares como às doenças periodontais, além da associação de importantes componentes comportamentais, como dieta, higiene, tabagismo, condições extremamente favoráveis, como citado anteriormente.^{30,31}

Alguns estudos comprovaram que portadores de doenças periodontais graves apresentam risco de morbidade e mortalidade 25% maior para doenças cardiovasculares, quando são comparados com indivíduos portadores de doença periodontal da forma leve, e que indivíduos com idade inferior a 50 anos e doença periodontal grave possuem 70% de probabilidade de desenvolver doença cardiovascular no futuro.^{30,31}

3 CONTROLE DOS FATORES DE RISCO

Quando se fala em tratamento de determinada doença, pensa-se imediatamente no processo curativo com eliminação de sintomas, tais como alívio da dor, ansiedade ou qualquer outro sofrimento ligado a complicações conhecidas e/ou previsíveis da patologia em curso. Assim, por exemplo, é possível administrar a um paciente com infarto agudo do miocárdio fármacos trombolíticos, visando a evitar as conseqüências da oclusão coronariana prolongada. O paciente também costuma receber apoio psicológico e de reabilitação. Estes esforços médicos, de certa forma preventivos, foram classificados historicamente como medidas preventivas “terciárias”, porque são realizados para prevenir complicações em pacientes que já apresentam doença clínica evidente.³²

Os esforços profiláticos geralmente estão restritos à prevenção de uma doença nas fases mais precoces de sua instalação. Historicamente, entende-se por “prevenção primária” o conjunto de medidas preventivas levadas a cabo em pessoas inteiramente livres de uma doença — a vacinação infantil para profilaxia da poliomielite, por exemplo —, enquanto as medidas adotadas para identificar e tratar indivíduos assintomáticos, mas que já apresentam a doença em forma pré-clínica, constituem a “prevenção secundária”.³²

Na cardiopatia coronariana, a prevenção primária pode incluir os esforços para profilaxia da hiperlipidemia, hipertensão ou tabagismo — conhecidos fatores de risco dessa enfermidade. Os programas comunitários que ensinam a população a modificar seus hábitos alimentares, salientam a importância do exercício físico regular e desestimulam o tabagismo são exemplos de prevenção primária da cardiopatia coronariana.³³

Nos últimos anos, o entendimento de “prevenção primária”, “secundária” e “terciária” da cardiopatia coronariana tem se modificado. A expressão “prevenção terciária” foi substituída em boa parte da literatura clínica por “prevenção secundária”, podendo referir-se, por exemplo, à redução dos níveis de lipídeos circulantes depois do IAM, a fim de evitar eventos cardíacos recorrentes. De forma semelhante, a “prevenção primária” recentemente passou a significar a prevenção em fase pré-clínica, ainda que se possam evidenciar fatores de risco para a doença. Desse modo, deve-se estar atento para os possíveis usos da terminologia nos vários tipos de abordagens profiláticas.²¹ Embora a classificação em “prevenção primária” ou “secundária”

ria” continue a ser utilizada, as recomendações variam também de acordo com o risco cardiovascular que o paciente apresenta.

A identificação dos fatores de risco para cardiopatia coronariana e a compreensão da diversidade desses riscos em determinados indivíduos ou populações são imprescindíveis para prevenir seu desenvolvimento ou reduzi-lo.³³

A prevenção das doenças cardiovasculares deve estar atrelada a estratégias médicas e de saúde pública. É importante oferecer aconselhamento profilático à população de modo geral, em razão da forte e persuasiva influência do ambiente e dos fatores culturais sobre os comportamentos de risco individuais e sobre os fatores de risco.

A redução dos níveis circulantes de colesterol, o controle da hipertensão e a abstinência do tabaco podem ser as providências mais adequadas para a redução do risco, especialmente no paciente com cardiopatia coronariana. Algumas vezes, a intervenção farmacológica é imprescindível.^{22,33}

As estratégias voltadas para diminuição do tabagismo, controle do peso, melhora dos hábitos alimentares, prática regular de atividade física e moderação do consumo do sal são consideradas válidas mundialmente.¹⁷

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Comprovadamente, pode-se afirmar que existe uma forte relação entre doença cardiovascular e condições socioeconômicas, qualidade e hábitos de vida. No quadro epidemiológico apresentado, percebe-se o comportamento plural desses fatores e sua distribuição nas diversas áreas geográficas do mundo moderno. Para a comunidade médica, o problema é classificado como de saúde pública tanto nos países chamados desenvolvidos como naqueles considerados pobres.

A melhoria das condições de vida de uma determinada população agrega altos níveis de escolaridade, conforto e acesso a um atendimento de saúde de qualidade adequada. Contudo, esse desenvolvimento pode trazer consigo uma diversidade de hábitos desfavoráveis, resultantes de uma dieta cada vez mais calórica, exposição a uma mídia formadora de opinião e que estimula um consumismo desenfreado de produtos nada saudáveis, associados principalmente a hábitos prejudiciais como o taba-

gismo e o consumo de bebidas alcoólicas e a uma maior suscetibilidade ao estresse propiciado pelo estilo de vida das grandes cidades, apenas para citar alguns exemplos pontuais.

O inverso dessa situação pode ser constatado em comunidades carentes, em que a desinformação, a pobreza e as péssimas condições de vida tornam também esses indivíduos suscetíveis aos fatores de risco.

São pertinentes alguns questionamentos sobre o caminho a seguir na busca de soluções para um problema considerado multifatorial, que é a suscetibilidade aos diversos fatores de risco apresentados. As perspectivas para o futuro mostram um caminho claro e centram-se, fundamentalmente, no aporte de investimentos em políticas sociais, no planejamento macroeconômico, na criação de centros de tratamento e diagnóstico das enfermidades cardíacas, no avanço de pesquisas que busquem cada vez mais explicar o comportamento genético e o perfil bioquímico dessas patologias, e no desenvolvimento de fármacos com mecanismos de ação efetivos e que não apresentem danos colaterais ao organismo.

Embora sejam medidas que exijam grandes investimentos financeiros, tais recursos precisam continuar sendo disponibilizados para os grandes centros de pesquisa nas comunidades em que as condições de vida são mais favoráveis, como também precisam ser urgentemente disponibilizados para os países mais pobres e para aqueles considerados em desenvolvimento.

Pode-se concluir que soluções simples e de menor custo financeiro parecem ser extremamente eficazes. O investimento em medidas preventivas, nos níveis abordados, propicia resultados bastante favoráveis, além de ser, operacionalmente, de fácil aplicação, dependendo muitas vezes apenas da vontade do próprio indivíduo. Porém, para que isso ocorra, fazem-se necessários o estímulo e a motivação oriundos dos programas de saúde destinados a esses pacientes. A prática de atividade física regular, a utilização de uma dieta rica em nutrientes cardioprotetores são também medidas possíveis de serem postas em prática.

REFERÊNCIAS

- 1 MANSUR, A. de P. et al. Tendência do risco de morte por doenças circulatórias, cerebrovasculares e isquêmicas do coração em treze estados do Brasil, de 1980 a 1998. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v.87, n.5, p.642-648, 2006.

- 2 SWAN, H.J.C. O estado da descendência (Prole) de Framingham (Framingham Offspring Study): um comentário. *J. Am. Coll. Cardiol.* (edição brasileira), São Paulo, v.6, n.7, p.4-9, 2006.
- 3 FUCHS, F.D. et al. Prevalence of systemic arterial hypertension and associated risk factors in the Porto Alegre metropolitan area. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v.63, n.6, p.473-479, 1994.
- 4 SIMÕES, J.R.; SCHMIDT, A. Hipertensão arterial como fator de risco para doenças cardiovasculares. *Medicina*, Ribeirão Preto, v.29, p.214-219, 1996.
- 5 KRIEGER, E.M.; FRANCHINI, K.G.; KRIEGER, J.E. Fisiopatogenia da hipertensão arterial. *Medicina*, Ribeirão Preto, v.29, 1996, p.181-192.
- 6 LUZ, P.L.; LAURINDO, F.R.M.; CHAGAS, A.C.P. **Endotélio e doenças cardiovasculares**. São Paulo: Atheneu, 2003.
- 7 RONSEIN, G.E. et al. Influência do estresse nos níveis sanguíneos de lipídios, ácidos ascórbico, zinco e outros parâmetros bioquímicos. *Acta Bioquím. Clin. Latinoam.*, La Plata, v.38, p.1-11, 2004.
- 8 ROMERO, C.E.M.; ZANESCO, A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *R. Nutr., Campinas*, v.19, n.1, p.85-91, 2006.
- 9 CONSOLIM-COLOMBO, F.M.; ATALA, M.M. Síndrome metabólica como fator de risco para insuficiência cardíaca. *R. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*, São Paulo, v.14, n.4, p.616-629, jul./ago. 2004.
- 10 SOWERS, J.R. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J. Med.*, New York, v.115, n.8, p.37-41, 2003.
- 11 BOUCHARD, C.; BRAY, G.A.; HUBBARD, V.S. Basic and clinical aspects of regional fat distribution. *Am. J. Clin. Nutr*, Bethesda, v.52, n.5, p.946-950, 1990.
- 12 YUSUF, S. et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case control study. *Lancet*, London, v.366, p.1640-1649, 2005.
- 13 GUIMARÃES, H.P.; AVEZUM, A.; PIEGAS, L.S. Obesidade abdominal e síndrome metabólica. *R. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*, São Paulo, v.16, n.1, p.41-47, 2006.
- 14 TOSCANO, C.M. As campanhas nacionais para detecção das doenças crônicas não transmissíveis: diabetes e hipertensão arterial. *Ci. Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v.9, n.4, p.885-895, 2004.
- 15 GERSTEIN, H.C. et al. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, New York, v.33, p.612-619, 1999.
- 16 AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care*, Alexandria, v.29, n.1, p.4-42, 2006.
- 17 SPOSITO, A.C. (Ed.). IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v.88, 2007. Suplemento 1.
- 18 BERTOLAMI, M.C.; BERTOLAMI, A. Epidemiologia das dislipidemias. *R. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*, São Paulo, v.16, n.1, p.24-30, 2006.
- 19 POWELL, K.E. et al. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu. Rev. Public Health*, Palo Alto, v.8, p.253-287, 1987.
- 20 ROSENGREN, A. et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the

- INTERHEART study): case-control study. **Lancet**, London, v.364, n.9438, p.953-962, Sept. 2004.
- 21 PIEGAS, L.S. al. On behalf of the AFIRMAR study investigators: risk factors for myocardial infarction in Brasil. **Am. Heart J., St. Louis**, v.146, p.331-338, 2003.
- 22 ROSENBERG, L.; PALMER, J.R.; SHAPIRO, S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.322, n.4, p.213-217, 1990.
- 23 ISSA, J.S. et al. Intervenção sobre tabagismo realizado por cardiologistas em rotina ambulatorial. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v.70, p.271-274, 1998.
- 24 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Abordagem e tratamento do fumante: Consenso 2001**. Rio de Janeiro, 2001.
- 25 CRIQUI, M.H. The roles of alcohol in the epidemiology of cardiovascular diseases. **Acta Med. Scand. Suppl.**, Stockholm, v.717, p.73-85, 1987.
- 26 MESSAS, G.P.; VALLADA FILHO, H.P. O papel da genética na dependência do álcool. **R. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v.26, p.54-58, 2004. Supl. 1.
- 27 BARBORIAK, J.J.; ANDERSON, A.J.; HOFFMANN, R.G. Smoking, alcohol and coronary artery acclusion. **Atherosclerosis**, Limerick, v.43, p.277-282, 1982.
- 28 REAGAN, T.J. Alcohol and the cardiovascular system. **JAMA**, Chicago, v.264, p.377-381, 1990.
- 29 ACCARINI, R.; GODOY, M.F. de. Doença periodontal como potencial fator de risco para síndromes coronarianas agudas. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v.87, n.5, p.592-596, 2006.
- 30 BARILLI, A.L.A. et al. Doenças periodontais em pacientes com doença isquêmica coronariana aterosclerótica, em hospital universitário. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.87, n.6, p.695-700, 2006.
- 31 GLURICH, I. et al. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. **Clin. Diagn. Lab. Immunol.**, Washington, DC, v.9, n.2, p.425-432, 2002.
- 32 LAST, J.M. (Ed.) **Maxcy-Rosenau Public health and preventive medicine**. 12th ed. New York: Appleton-Century-Crofts, 1986.
- 33 YUSUF, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet**, London, v.364, n.9438, p.937-952, Sept. 2004.

Fenilcetonúria

*Flávio Augusto Aquino Carvalho
Gleicy Gabriela Vitória Spinola Carneiro
Roberto Paulo Correia de Araújo*



Nota: Disponível em: <http://bp0.blogger.com/_84cUpRl8iQY/Rmbr5IMoUoI/AAAAAAAAAEQ/iB9Bqhd7F-k/s400/p%C3%A9.jpg&imgrefurl>.

São vários os defeitos genéticos identificados no metabolismo dos aminoácidos na espécie humana, e um dos mais estudados é o defeito genético na fenilalanina hidroxilase (PAH), a primeira enzima da via catabólica da fenilalanina, que é o agente etiológico da fenilcetonúria, doença também conhecida mundialmente pela sigla PKU (abreviatura em inglês de phenylKetonUria). A PKU foi descrita pela primeira vez, em 1934, pelo químico norueguês Asbjorn Folling, através dos relatos clínicos de dois irmãos afetados por esta doença. Embora as conseqüências e a patogênese desta doença sejam aparentemente complexas, seu diagnóstico é facilmente realizado em recém-nascidos através do “teste do pezinho”, durante a triagem neonatal, e seu controle é extremamente efetivo. A fenilcetonúria pode ser tratada com base em regime alimentar, através do controle dos índices de fenilalanina na dieta, caracterizado pela restrição de alimentos ricos em fenilalanina. O diagnóstico precoce e a implementação adequada da dieta permitem o desenvolvimento motor normal de uma criança fenilcetonúrica. O diagnóstico tardio ou a não adesão ao tratamento compromete seu desenvolvimento.

1 CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

As alterações metabólicas geneticamente influenciadas são denominadas erros inatos do metabolismo e caracterizadas por uma deficiência específica na atividade de uma enzima em particular, por alteração na síntese protéica.

O conjunto de vias catabólicas protéicas, constituídas pelos aminoácidos nos seres humanos, quando comparados às vias produtivas da glicose e à via de oxidação dos ácidos graxos, é considerado menor, pois representa apenas 10% a 15% da energia corpórea. Embora proporcionalmente inferior, o fluxo dessas vias não tem um papel secundário, mas, ao contrário, é de fundamental importância para o equilíbrio dos processos biossintéticos do organismo. Desequilíbrios nesses processos podem resultar em graves conseqüências, pois a maioria desses defeitos provoca o acúmulo de intermediários metabólicos específicos, podendo ocasionar defeitos no desenvolvimento do sistema nervoso central.^{1,2,3}

São vários os defeitos genéticos identificados no metabolismo dos aminoácidos na espécie humana, e um dos mais estudados é o defeito genético na fenilalanina hidroxilase (PAH), a primeira enzima da via catabólica da fenilalanina, que é o agente etiológico da fenilcetonúria, doença também conhecida mundialmente pela sigla PKU (abreviatura em inglês de phenylKetonUria). A PKU foi descrita pela primeira vez, em 1934, pelo químico norueguês Asbjorn Folling, através dos relatos clínicos de dois irmãos afetados por esta doença.⁴

Embora as conseqüências e a patogênese desta doença sejam aparentemente complexas, seu diagnóstico é facilmente realizado em recém-nascidos através do “teste do pezinho”, durante a triagem neonatal, e seu controle é extremamente efetivo.^{5,6}

Neste trabalho, descrevem-se a fenilcetonúria, sua etiogênese e aspectos clínicos relacionados, buscando-se também abordar características epidemiológicas, diagnóstico, tratamentos e mecanismos preventivos.

2 FISIOPATOLOGIA

A hiperfenilalaninemia ou, simplesmente, fenilcetonúria é considerada uma desordem autossômica recessiva, provocada pela mutação do gene localizado no cromossomo 12q22-2.1,^{7,8} alteração que causa uma

deficiência da enzima hepática fenilalanina hidroxilase responsável pela hidroxilação da fenilalanina em tirosina. Esta deficiência pode variar entre a completa ausência de atividade e 5% de atividade residual.²

Em indivíduos considerados normais, a fenilalanina hidroxilase destina um dos átomos de oxigênio do O₂ da fenilalanina para constituir o grupo hidroxila da tirosina, e o átomo restante do oxigênio é reduzido a H₂O pelo NADH, fundamental também para a reação.^{2,3} Esta conversão da fenilalanina em tirosina é importante para a biogênese de vários neurotransmissores, incluindo dopamina e serotonina, e previne o acúmulo de metabólitos neurotóxicos.⁹

Nos indivíduos portadores de PKU, a fenilalanina sofre transaminação, liberando fenilpiruvato, fenilacetato, fenilactato e fenilacetilglutamina, com formação reduzida de tirosina.¹⁰ Esses subprodutos se acumulam no sangue e nos tecidos e são excretados pela urina, evento que justifica a denominação fenilcetonúria para esta patologia.

O acúmulo sangüíneo de fenilalanina acima de 10mg/dl permite a passagem excessiva de água para dentro das células cerebrais. Em consequência, elas aumentam de tamanho até comprimirem-se umas contra as outras no cérebro em desenvolvimento, em função do desequilíbrio osmótico provocado no meio.

Foram encontradas mais de 490 mutações da enzima fenilalanina hidroxilase, e a correlação entre os genótipos e fenótipos da mesma tem sido justificada, ao menos em parte, pelo grau de heterogeneidade étnica propiciado pelas imigrações.^{2,11} Analisando-se a frequência de mutações da fenilalanina hidroxilase na população do estado de Minas Gerais-Brasil, ficou demonstrado um exemplo claro desta influência migratória. Os achados da pesquisa apontaram uma maior incidência de alterações em comparação com outros estudos, principalmente no que se refere à presença da forma V388M, cujos valores detectados foram maiores do que os encontrados na população de Portugal, país responsável por grande contingente migratório na história brasileira.¹²

3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A PKU ocorre em todos os grupos étnicos, e sua incidência pode sofrer variações dentro de um mesmo país.² A heterogeneidade da distri-

buição geográfica da população interfere na equidade dos serviços de triagem neonatal, equidade aqui entendida como igualdade de acesso, direito do cidadão.¹³

A presença de recorrência da doença entre irmãos na irmandade do propósito está de acordo com o padrão de herança autossômico recessivo, assim como a alta frequência de consangüinidade entre os pais.⁴

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, a prevalência de fenilcetonúria, era estimada em 1:12 a 1:15 mil nascidos vivos. A maior dificuldade na obtenção dos dados de prevalência está na ausência de informações centralizadas. A doença é detectada pelo “teste do pezinho”, cuja obrigatoriedade, para todo o território brasileiro, consta no Estatuto da Criança e do Adolescente (Lei Federal nº 8069, de 13 de julho de 1990).³

A partir da década de 60, começaram a ser instalados diversos Programas de Triagem Neonatal. No Brasil, este programa só entrou em vigor em 1976, na cidade de São Paulo, apenas com o diagnóstico de fenilcetonúria; somente em 1990, ampliou-se para todo o território nacional. O Programa de Triagem Neonatal ocupa-se, atualmente, da detecção, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento dos casos suspeitos de quatro doenças (hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria, hemoglobinopatias e fibrose cística), conforme a fase de implantação da portaria.⁵

Com base no banco de dados do Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) baiano em relação a recém-nascidos que realizaram a triagem na rede de coleta do Estado, em 2003, a incidência observada para fenilcetonúria foi de 1:22.000.⁵ Em estudo realizado com todos os pacientes fenilcetonúricos baianos, acompanhados no SRTN até setembro de 2005, estima-se que a real prevalência da fenilcetonúria na Bahia seria de cerca de 589 afetados, o que reforça a ocorrência de significativo subdiagnóstico.⁴

Nota-se que a cobertura desses programas é muitas vezes dificultada por problemas socioeconômicos e culturais, falta de informação quanto à importância da triagem e dificuldade dos pais em levar seus filhos para a realização dos exames agendados. Tal falha se reflete em coleta tardia e, no caso de pacientes do interior do estado, na demora no comparecimento da criança para iniciar o tratamento, o que, a longo prazo, pode-

rá comprometer seus resultados em termos de capacidade cognitiva.⁴ Também é possível que estes dados sejam subestimados, já que neles não estão computados os dados de testes realizados na rede privada.⁵

Além disso, considerando-se as informações divulgadas pelos órgãos oficiais e comparando-as com os resultados obtidos na pesquisa com os centros de tratamento para fenilcetonúria, somados à inexistência de controle em algumas regiões e ao pouco tempo da obrigatoriedade do teste para a detecção da doença, admite-se que possam existir mais casos de fenilcetonúria no Brasil, muitos ainda desconhecidos e sem tratamento, principalmente em indivíduos com idade superior a 15 anos.³

4 DIAGNÓSTICO

Em conseqüência do erro metabólico em questão, podem ser encontrados diferentes tipos de hiperfenilalaninemias, constituindo-se, assim, num grupo heterogêneo de doenças. Uma das formas de classificar a doença está relacionada com os níveis plasmáticos de fenilalanina. Considera-se como (a) fenilcetonúria (PKU) clássica aqueles casos cuja atividade da fenilalanina hidroxilase (PAH) é inferior a 1% com fenilalanina plasmática superior a 20 mg/dL (³1200 μmol/L); (b) fenilcetonúria (PKU) leve os casos com atividade da PAH de 1% a 3% e fenilalanina plasmática entre 10 e 20 mg/dL (entre 600 e 1200 μmol/L); (c) hiperfenilalaninemia permanente ou transitória aqueles com atividade da PAH superior a 3% e fenilalanina plasmática entre 4 e 10 mg/dL (entre 240 e 600 μmol/L).^{2,10,14}

O nível de fenilalanina sérica ao diagnóstico fornece uma estimativa da atividade enzimática residual, permitindo o estabelecimento do fenótipo bioquímico e a resposta à dietoterapia.⁴

Embora a fenilcetonúria clássica seja a mais grave das hiperfenilalaninemias, não existem anormalidades aparentes pós-parto, pois o fígado materno propicia proteção ao feto; os níveis sanguíneos de fenilalanina do recém-nascido fenilcetonúrico aumentam nas primeiras semanas com alimentação protéica, inclusive com o leite materno.³

A triagem neonatal é um meio de se diagnosticar precocemente diversas doenças congênitas que não apresentam sintomas no período neonatal, a fim de intervir no seu curso natural, impedindo a instalação dos sintomas decorrentes dessas patologias.⁵

O Ministério da Saúde¹⁵ preconiza que o ideal para a coleta das amostras é de até sete dias após o nascimento, considerando o período entre oito e trinta dias como aceitável e, acima de trinta dias, como inapropriado.

Para que o aumento da fenilalanina possa ser detectado, é fundamental que a criança tenha tido ingestão protéica, recomendando-se que a coleta seja feita após 48 horas do seu nascimento. O material pode ser colhido até mesmo de crianças de risco, que não tenham tido contato com leite materno, desde que estejam sob dieta parenteral (rica em aminoácidos essenciais). Ressalte-se que a triagem para fenilcetonúria através da análise de metabólitos na urina mostra-se inadequada para um programa de diagnóstico precoce, pois as alterações detectáveis na urina só surgem em fase posterior às que são detectáveis no sangue e, muitas vezes, já concomitantemente com os primeiros sinais de lesão no sistema nervoso.¹⁵

Várias metodologias podem ser utilizadas para essa triagem: a fluorimétrica, a enzimática ou a espectrometria de massa.¹⁵ Dentre elas, destaca-se a enzimática, metodologia que atualmente vem ganhando a preferência dos especialistas em detrimento dos outros testes, visto que estes sofrem influência da presença de antibióticos.²

Muitos pais com histórico de casos de crianças portadoras de PKU desejam fazer um diagnóstico pré-natal, mas não é possível o diagnóstico no pré-natal para avaliar a enzima fenilalanina hidroxilase, pois a mesma só se expressa no fígado.⁸ Atualmente, é possível o diagnóstico molecular de identificação da mutação, que permite diagnóstico pré-natal para famílias com afetados e diagnóstico de portador, além de oferecer genotipagem para correlação com a gravidade clínica e a instituição da melhor terapêutica.¹

A grande preponderância da triagem neonatal como método diagnóstico, ao tempo em que denota uma melhoria importante no âmbito da saúde pública, uma vez que o diagnóstico e tratamento precoces previnem amplamente o desenvolvimento dos sintomas, em especial o retardo mental, chama também a atenção sobre o provável subdiagnóstico da patologia.⁴

5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes com PKU clássica apresentam deficiência na pigmentação (cabelos e pele claros), eczemas, complicações neurológicas e, ocasionalmente, atividade autística; transtornos de conduta também podem se fazer presentes; inclui-se ainda a presença de odor “de rato” na pele, cabelos e urina, devido ao acúmulo de fenilacetato.³

Fenilactato, fenilacetato e fenilpiruvato, na presença da enzima fenilalanina hidroxilase, não são encontrados na urina de pessoas normais, apresentando-se elevados em pacientes fenilcetonúricos. O acúmulo desses metabólitos anormais e de fenilalanina no plasma tem graves consequências para o sistema nervoso central, como falhas no andar ou falar, hiperatividade, tremor, microcefalia, falhas no crescimento e retardo mental, sendo esta última a manifestação clínica mais severa.²

O diagnóstico clínico da PKU clássica torna-se difícil, pois a criança é aparentemente normal durante os primeiros meses, surgindo apenas por volta do terceiro ou quarto mês o atraso no desenvolvimento, fazendo-a perder o interesse por tudo que a rodeia, tornando-a inquieta, irritada, podendo até mesmo apresentar convulsões.²

O desempenho das funções executivas — habilidades necessárias para a solução de problemas como o planejamento, a memória operacional, a inibição e a auto-regulação do comportamento — é significativamente pior em crianças com alto nível de fenilalanina do que nas demais crianças, mesmo quando tratadas precoce e continuamente.¹⁶

Há duas hipóteses relacionadas com a etiologia do desajuste psicológico na fenilcetonúria, uma baseada em fatores psicológicos e outra em considerações psicológicas. Do ponto de vista biológico, o aumento do nível de fenilalanina plasmática tende a reduzir a síntese de serotonina e dopamina no cérebro dos pacientes com PKU, podendo causar problemas comportamentais. Já sob a perspectiva psicológica, dá-se maior ênfase à interação dos fatores biológicos, sociais e psicológicos. Assim sendo, a família é um ponto-chave no desenvolvimento da criança com PKU.⁹

Em virtude do diagnóstico precoce e da dieta com restrição de fenilalanina durante a infância, muitas mulheres atingem a idade fértil. Assim sendo, torna-se de vital importância a identificação de gestantes portadoras de PKU, em decorrência das possíveis alterações maternas e fetais.¹⁰

A fenilcetonúria materna é uma aminoacidopatia caracterizada por níveis elevados de fenilalanina plasmática na gestante, o que pode provocar anormalidades no desenvolvimento do feto. Seus sinais clássicos são: retardo mental, microcefalia, crescimento intra-uterino retardado e defeitos congênitos diversos, fundamentalmente cardiovasculares.¹⁷

6 TRATAMENTO

Sendo uma das causas mais comuns do retardo mental, a fenilcetonúria pode ter seu curso natural modificado a depender da época do diagnóstico e da instituição do tratamento adequado.¹⁸

Após o diagnóstico da PKU, a criança recém-nascida deve ser submetida a uma dieta com teor controlado de fenilalanina, visando a reduzir os seus níveis plasmáticos. De imediato, sugerem-se substitutos do leite materno com reduzido teor de fenilalanina, suficiente para síntese de proteínas, regeneração e crescimento normal da criança.

A interrupção prematura do tratamento põe em risco as funções cognitivas e emocionais, incluindo perda de QI, dificuldade de aprendizado, ansiedade, distúrbios de personalidade e anormalidade de raciocínio. Apesar de o controle da dieta ser relativamente fácil nos primeiros anos de vida, pode, porém, tornar-se difícil a partir da idade escolar.²

Diversas razões contribuem também para a descontinuidade do tratamento, tais como: pressões sociais que dificultam a integração do indivíduo com PKU na sociedade; disponibilidade de tempo para adequar-se à dietoterapia; limitação financeira em vista do elevado custo dos alimentos especiais; independência familiar; desconhecimento dos teores de fenilalanina nos alimentos; falta de produtos com teores reduzidos de fenilalanina que possam suprir as necessidades nutricionais; e desconhecimento das implicações dieta-doença.¹⁹

Atualmente, preconiza-se que o tratamento dietético deve ser mantido durante toda a vida, já que, mesmo após o desenvolvimento neurológico completo do indivíduo, os níveis altos de fenilalanina podem alterar as funções cognitivas. Alimentos com médio teor de fenilalanina podem ser fornecidos na dieta, de acordo com a prescrição desse aminoácido. As quantidades desses alimentos são determinadas pela idade, por tolerância individual e níveis séricos apresentados periodicamente.³

Dada a dificuldade de manter a adesão ao tratamento dietético e para uma melhor compreensão da bioquímica, genética e base molecular desta patologia, novas estratégias terapêuticas estão sendo estudadas. Novos produtos industrializados foram colocados no mercado, com baixo teor de fenilalanina e adição de aminoácidos e vitaminas, por exemplo.

Apesar da existência de produtos que oferecem facilidade na prescrição e distribuição aos pacientes, eles resultam em uma dieta dispendiosa, monótona e pouco palatável. Como alternativa à alimentação com as misturas de aminoácidos, podem ser utilizados hidrolisados protéicos, pois prevêem algumas vantagens como menor custo e maior facilidade de administração.²

Além disso, alguns pacientes fenilcetonúricos respondem bem à administração por via oral de tetrahidrobiopterina (BH₄), de tal modo que podem até abandonar a dieta com limitação de fenilalanina. A identificação dos pacientes sensíveis a BH₄ é realizada através de um teste de sobrecarga com BH₄, mas não existe um consenso na utilização da metodologia e interpretação dos resultados deste teste.²¹

O tratamento ideal para doenças genéticas consistiria em uma cópia normal do gene defeituoso e sua transferência para as células do paciente.¹¹ Assim sendo, futuramente, a terapia genética mediada pela utilização do DNA poderá ser de grande valor nas desordens de origem genética.²⁰

7 PREVENÇÃO

O plano de referência para os limites entre saúde e doença na PKU é identificado basicamente pelo desenvolvimento cognitivo e motor normais da criança tratada. O diagnóstico é apenas o primeiro passo. A dietoterapia inicia-se nas primeiras semanas e se estende por toda a vida das crianças portadoras. Muitos fatores influenciam o tratamento da PKU. O encorajamento para a adesão imediata e continuada da dieta requer apoio familiar e um processo educativo contínuo, tanto dos pais quanto dos profissionais envolvidos com a criança.¹⁹

O atendimento ao paciente fenilcetonúrico deve ser realizado por equipe multidisciplinar, composta por pediatra, nutricionista, psicólogo, assistente social, geneticista e endocrinologista. A PKU é uma doença de difícil suspeição clínica, o que se deve em grande parte à falta de conhecimento dos médicos, sendo muitas vezes confundida com

autismo, síndrome de Angelman e transtorno de hiperatividade com *deficit* de atenção.⁴

O papel da atenção primária em saúde é fundamental para prevenção da fenilcetonúria materna. As mulheres fenilcetonúricas, em idade reprodutiva, devem ser acompanhadas por um médico em aconselhamento genético tendo em vista o risco pré-concepção, receber informações sobre a probabilidade de desenvolver fenilcetonúria materna e assumir o compromisso de seguir uma dieta restritiva.¹⁷

A fim de viabilizar, de maneira eficaz, os programas de triagem neonatal, sugeriram-se medidas tais como: campanhas de esclarecimento em todos os serviços de acompanhamento às gestantes, principalmente na rede pública; providências imediatas para a completa reorganização administrativa do serviço público de coleta, de forma a atender toda a demanda; patrocínio dos convênios nas campanhas de rastreamento com remoção de suas barreiras burocráticas; além disso, todos os laboratórios da rede privada devem ter seus dados disponíveis para futuras avaliações.¹⁸

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As contribuições mais importantes de pesquisas para compreensão da PKU derivam da interação de estudos entre a variação de manifestações clínicas e respostas à diversidade de terapêuticas utilizadas no seu tratamento.¹¹

Diante do exposto, pode-se concluir que a fenilcetonúria é uma doença de forte caráter genético, com comportamento autossômico recessivo, provocada por alterações na cadeia metabólica dos aminoácidos, causada por deficiências hepáticas da enzima fenilalanina hidroxilase.^{22,23}

Embora seu diagnóstico envolva uma série de testes laboratoriais de fácil acesso nos dias atuais, diversos estudos demonstram haver necessidade de novas pesquisas no campo genético, principalmente pelas dificuldades encontradas na utilização de animais em pesquisa, já que alguns resultados mostram limitações quando os experimentos são utilizados.^{7,20,24,25,26}

Sua abrangência é praticamente global, com variações de prevalência em diferentes regiões do mundo. Apesar das medidas de

controle da doença tornarem-se cada vez mais reais, é crescente o surgimento de mutações identificadas, em virtude dos processos migratórios e das miscigenações entre os povos, intensa nas últimas décadas, em função das facilidades criadas pelo processo de globalização e pela crescente mobilidade mundial.

O quadro brasileiro foi regimentado, justificado pelas recentes padronizações e medidas de controle neonatal. A partir do Estatuto da Criança e do Adolescente, foram criadas medidas de controle no sentido da criação de políticas públicas de uniformização nacional. Há uma obrigatoriedade de os hospitais e demais estabelecimentos de atenção à saúde de gestantes, públicos ou particulares, procederem a exames visando ao diagnóstico e à terapêutica de anormalidades no metabolismo do recém-nascido, assim como ao acompanhamento e à assistência aos pais da criança portadora.³

Quando não diagnosticada e tratada a tempo, o quadro clínico e as seqüelas provocadas pela fenilcetonúria são arrasadores para os indivíduos portadores da doença e suas famílias, das quais o retardo mental tem sido a conseqüência mais grave reportada na literatura.^{6,8,22,27} Há também relatos de diversos graus de comprometimento das funções executivas, aquelas responsáveis pela capacidade de o indivíduo socializar-se e tornar-se apto para a vida, realizando tarefas de planejamento e auto-regulamentação cognitiva comportamental.^{8,28,29}

Tal fato gera para o Estado um alto custo social. A incapacidade de socialização destes indivíduos, além de excluí-los da camada produtiva da população, obriga o Estado a investir um custo elevado em programas sociais de atenção básica e especializada à sua saúde.²⁵

A política de realização de programas de triagem neonatal tem mostrado ser o caminho mais eficaz no controle preventivo destas enfermidades, com altos índices percentuais de sucesso, sendo de um valor inquestionável, já que atinge a população eqüitativamente, ou seja, de forma igualitária para todos os cidadãos.^{13,26}

A fenilcetonúria pode ser tratada com base em regime alimentar, através do controle dos índices de fenilalanina na dieta, caracterizado pela restrição de alimentos ricos em fenilalanina.⁹ O diagnóstico precoce e a implementação adequada da dieta permitem o desenvolvimento motor

normal de uma criança fenilcetonúrica. O diagnóstico tardio ou a não adesão ao tratamento compromete seu desenvolvimento.

Portanto, é importante insistir na necessidade do funcionamento de um sistema integrado complexo e multidisciplinar, que se inicia pela coleta do exame no período adequado, por um procedimento correto que inclui o transporte, a análise laboratorial, e fornece o resultado em um tempo razoável, permitindo a localização e o contato com as famílias dos casos com resultado alterado para a confirmação diagnóstica e o manejo em tempo hábil. A estrutura familiar é a base para o desenvolvimento de uma criança fenilcetonúrica, sendo imprescindível uma dedicação diária dos pais. Para prevenir as seqüelas da doença é de extrema importância a participação efetiva do Estado e da sociedade em programas que promovam saúde e qualidade de vida ao portador de fenilcetonúria.

REFERÊNCIAS

- 1 FUILLERAT ALFONSO, R. Psicología y nutrición en el desarrollo ontogenético en la edad infanto-juvenil. *Nutr. Hosp.*, Madrid, v.19, n.4, p.209-224, 2004.
- 2 MIRA, N.V.M. de; MÁRQUEZ, U.M.L. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria. *R. Saúde Pública*, São Paulo, v.34, n.1, p.86-96, 2000.
- 3 MONTEIRO, L.T.B.; CÂNDIDO, L.M.B. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos. *R. Nutr.*, Campinas, v.19, n.3, p.381-387, 2006.
- 4 AMORIM, T. et al. Aspectos clínicos da fenilcetonúria em serviço de referência em triagem neonatal da Bahia. *R. Bras. Saúde Mater. Infant., Recife*, v.5, n.4, p.457-462, 2005.
- 5 ALMEIDA, A. de M. et al. Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003. *R. Bras. Saúde Mater. Infant., Recife*, v.6, n.1, p.85-91, 2006.
- 6 GUTTER, F. et al. Impact of the phenylalanine hydroxylase gene on maternal phenylketonuria outcome. *Pediatrics, Elk Grove Village*, v.112, n.6, p.1530-1533, 2003.
- 7 GARCIA, E.G. et al. Caracterización molecular de fenilcetonúricos cubanos. *R. Cubana Pediatr.*, Havana, v.75, n.2, p.101-105, 2002.
- 8 KOHLI, S. et al. Prenatal diagnosis of phenylketonuria. *Indian J. Med. Res.*, New Delhi, v.122, p.400-403, 2005.
- 9 JUSIENE, R.; KUCINSKAS, V. Familial variables as predictors of psychological maladjustment in Lithuanian children with phenylketonuria. *Med. Sci. Monit., Warsaw*, v.10, n.3, p.CR102-107, 2004.
- 10 FIGUEIRÓ-FILHO, E.A. et al. Fenilcetonúria materna: relato de caso. *R. Bras. Ginecol. Obstet., Rio de Janeiro*, v.26, n.10, p.813-817, 2004.
- 11 SANTOS, L.L. et al. The time has come: a new scene for PKU treatment. *Genet. Mol. Res.*, Ribeirão Preto, v.5, n.1, p.33-44, 2006.
- 12 SANTOS, L.L. et al. Frequencies of phenylalanine hydroxylase mutations I65T, R252W, R261Q, R261X, IVS12nt1 in Minas Gerais, Brazil. *Genet. Mol. Res.*, Ribeirão Preto, v.5, n.1, p.16-23, 2006.

- 13 RAMALHO, R.J.R. et al. Evolução do programa de triagem neonatal para o hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria no estado de Sergipe de 1995 a 2003. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, Rio de Janeiro, v.48, n.6, p.890-896, 2004.
- 14 BEKHOF, J. et al. Plasma phenylalanine in patients with phenylketonuria self-managing their diet. **Arch. Dis. Child.**, London, v.90, n.2, p.163-164, 2005.
- 15 BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal**. Brasília, DF, 2004.
- 16 MALLOY-DINIZ, L.F. et al. Funções executivas em crianças fenilcetonúricas: variações em relação ao nível de fenilalanina. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v.62, n.2-B, p.473-478, 2004.
- 17 ALVAREZ FUMERO, R.A. Síndrome de fenilcetonúria materna. **R. Cubana Obstet. Ginecol.**, Ciudad de la Habana, v.29, n.3, 2003. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2003000300008&lng=es&nrm=iso&tlng=es > Acesso em: 13 jan. 2007.
- 18 RAMOS, A.J.S. et al. Avaliação do programa de rastreamento de doenças congênitas em Campina Grande-PB, Brasil. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, Rio de Janeiro, v.47, n.3, p.280-284, 2003.
- 19 BRANDALIZE, S.R.C.; CZERESNIA, D. Avaliação do programa de prevenção e promoção da saúde de fenilcetonúricos. **R. Saúde Públ.**, São Paulo, v.38, n.2, p.300-306, 2004.
- 20 CHEN, L.; WOO, S.L. Complete and persistent phenotypic correction of phenylketonuria in mice by site-specific genome integration of murine phenylalanine hydroxylase cDNA. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, Washington, DC, v.102, n.43, p.15581-15586, 2005.
- 21 VÁSQUEZ, A.B. et al. Tratamiento de hiperfenilalaninemia por déficit de fenilalanina hidroxilasa con tetrahydrobiopterina: cuándo y cómo? **An. Pediatr.**, Barcelona, v.64, n.2, p.146-152, 2006.
- 22 KERRUSH, N.J.; ROBERTSON, S.P. Newborn screening: new developments, new dilemmas. **J. Med. Ethics**, London, v.31, p.393-398, 2005.
- 23 LEWENS, T. What is genetics? **J. Med. Ethics**, London, v.30, p.326-328, 2004.
- 24 CLARK, J.T. The maternal phenylketonuria project: a summary of progress and challenges for the future. **Pediatrics, Elk Grove Village**, v.112, n.6, p.1584-1587, 2003.
- 25 KOCH, R. et al. Research design, organization, and sample characteristics of maternal PKU collaborative study. **Pediatrics, Elk Grove Village**, v.112, n.6, p.1519-1522, 2003.
- 26 LEE, P.J. et al. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978-97. **Arch. Dis. Child.**, London, v.90, n.2, p.143-146, 2005.
- 27 KOCH, R. Maternal phenylketonuria: the importance of early control during pregnancy. **Arch. Dis. Child.**, London, v.90, n.2, p.114-115, 2005.
- 28 WAISBREN, S.E.; AZEN, C. Cognitive and behavioral development in maternal phenylketonuria offspring. **Pediatrics, Elk Grove Village**, v.112, n.6, p.1544-1547, 2003.
- 29 WIDAMAN, K.F.; AZEN, C. Relation of prenatal phenylalanine exposure to infant and childhood cognitive outcomes: results from the international maternal PKU Collaborative Study. **Pediatrics, Elk Grove Village**, v.112, n.6, p.1537-1543, 2003.

Proteínas ósseas morfogenéticas e suas aplicações em odontologia

*Cátia Maria Guanaes Silva
Christiano Oliveira
Roberto Paulo Correia de Araújo*

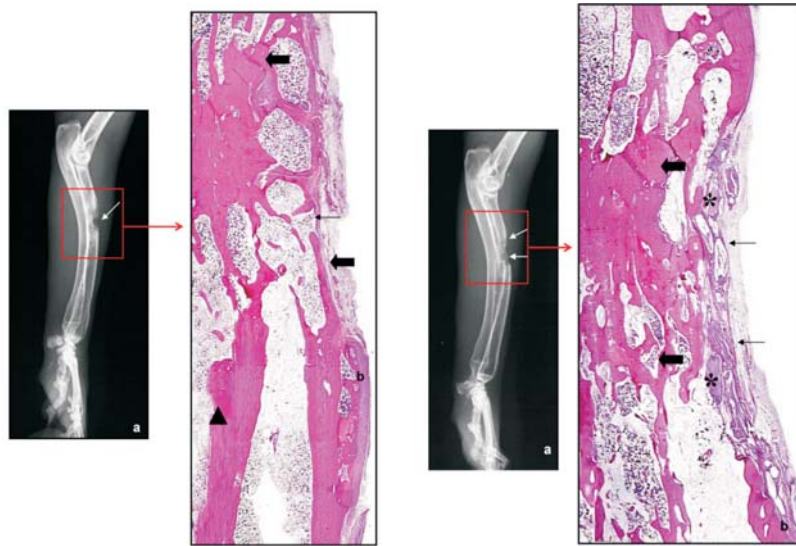


Figura 1

Figura 2

Figura 1 - Imagem radiográfica em posição lateral (a) e corte histológico longitudinal (b) de defeito controle 150 dias de pós-operatório. Em (a) observa-se região central com menor radiopacidade (seta). **Figura 2** - Imagem radiográfica em posição lateral (a) e corte histológico longitudinal (b) de defeito tratado com biomateriais e recoberto por membrana de pericárdio aos 150 dias de pós-operatório. Fonte: CIANI, R. B. et al. Mamprim: Mistura de proteínas morfogenéticas ósseas, hidroxiapatita, osso inorgânico e colágeno envolta por membrana de pericárdio no preenchimento de defeito ósseo segmentar em coelhos. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* v.58 n.1 Belo Horizonte, 2006

As proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) são glicoproteínas não colágenas, membros da família de fatores de crescimento transformador beta (TGF- β). A depender do estágio de diferenciação das células em que atuam, podem apresentar efeito inibitório ou estimulativo. São importantes na regulação do processo de reparação de tecidos mineralizados, sendo capazes de promover a mineralização através, principalmente, de efeitos indutores de diferenciação celular osteoblástica. Estudos *in vitro* e em animais demonstram o potencial do uso clínico das BMPs nos casos de fraturas de difícil consolidação, defeitos ósseos, aperfeiçoamento da osseointegração de implantes e regeneração dentinária e cementária.

1 CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A engenharia tecidual vem se desenvolvendo e constitui um novo campo terapêutico. O conhecimento da biologia celular tem demonstrado que os principais fatores de enxertia de tecidos vivos são os sinais reguladores, as células precursoras e a matriz extracelular.¹ Atualmente, a regeneração óssea tem sido buscada através de diferentes abordagens, por meio de métodos que incluem osteoindução, osteocondução e osteopromoção. A osteoindução é definida como a capacidade do material de induzir células mesenquimais indiferenciadas a se diferenciarem em osteoblastos ou odontoblastos. As propriedades osteoindutoras têm sido exploradas através da utilização de proteínas ósseas morfogenéticas (*bone morphogenetic proteins* - BMPs) e plasma rico em plaquetas (PRP) contendo fatores de crescimento como PDGF (*platelet derived growth factor*), IGF I (*insulin-like growth factor I*), TGF- β (*transforming growth factor* β). A capacidade osteocondutora é atribuída ao material, geralmente inorgânico, que orienta a proliferação celular, permitindo a aposição de tecido ósseo originado de células osteoprogenitoras já existentes. Polímeros sintéticos, vidros e cerâmicas bioativos assim como substitutos do colágeno contendo cálcio são utilizados em métodos osteocondutores. Os materiais osteo-promotores, como as membranas, buscam impedir que fibroblastos proliferem para dentro da região do defeito ósseo em detrimento dos osteoblastos que proliferam mais lentamente.^{2,3}

2 PROTEÍNAS MORFOGENÉTICAS ÓSSEAS

As proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) são glicoproteínas não colágenas, membros da família de fatores de crescimento transformador beta (TGF- β). A depender do estágio de diferenciação das células em que atuam, podem apresentar efeito inibitório ou estimulativo. São importantes na regulação do processo de reparação de tecidos mineralizados, sendo capazes de promover a mineralização através, principalmente, de efeitos indutores de diferenciação celular osteoblástica. As proteínas originárias da matriz óssea estimulam a quimiotaxia e a proliferação de células mesenquimais e promovem a diferenciação em condrócitos e osteoblastos.^{4,5,6,7} As BMPs são capazes de induzir formação óssea ectópica quando implantadas em sítios extra-ósseos.^{8,9}

Mais de 25 fatores moleculares compõem as proteínas da superfamília dos TGF- β , incluindo as BMPs. Essas proteínas não são exclusivas dos humanos, sendo também encontradas em outros animais vertebrados e invertebrados. O fato de o processo evolucionário preservar a codificação das BMPs, possivelmente com origem de gene ancestral comum, aponta para uma atuação crítica destas moléculas no desenvolvimento normal em animais. Técnicas moleculares mais modernas possibilitaram a identificação destas proteínas morfogenéticas que apresentam estruturas semelhantes e contêm seqüências de aminoácidos homólogas às proteínas do TGF- β .¹⁰

As BMPs são sintetizadas e armazenadas no citoplasma, sendo clivadas por proteinases durante a secreção. Consistem em moléculas diméricas com duas cadeias polipeptídicas longas ligadas através de uma única ponte dissulfeto.³ A determinação da seqüência de aminoácidos revela a ocorrência de diversos tipos de BMPs, sendo as BMPs do tipo 1 ao do tipo 7 as mais estudadas.¹¹ Diferentemente das demais proteínas morfogenéticas, a BMP-1 não possui potencial osteoindutor, atuando na síntese do componente da matriz extracelular mais abundante em mamíferos, o colágeno, e promovendo a ativação da enzima procolágeno C-proteinase, que converte o procolágeno em colágeno.¹² A BMP-2 e a BMP-7 possuem o maior potencial osteoindutor e são os tipos mais utilizados recentemente em estudos laboratoriais e modelos animais.^{6,7,13,14}

A função específica de cada BMP ainda não está completamente esclarecida, mas admite-se que as BMPs atuam de forma sinérgica em uma cascata complexa de eventos no fenômeno de osteoindução, regulando a diferenciação celular para expressar condroblastos e osteoblastos.^{10,11}

Armazenadas em forma concentrada no osso e na dentina, as BMPs são produtos do metabolismo de osteoblastos e odontoblastos, bem como de células tumorais formadoras de tecido mineralizado, como as células neoplásicas do osteossarcoma.¹⁰ Como a utilização de BMPs humanas em pesquisas é dificultada por requerer grande quantidade de pó de osso para a extração de pequenas quantidades de proteínas, muitos estudos têm utilizado BMPs oriundas de tecidos ósseos animais.² Porém, através de técnicas de DNA recombinante, os genes produtores de BMPs têm sido identificados e utilizados para sintetizar proteínas humanas recombinantes (rhBMPs) altamente ativas e com maior disponibilidade.

de,¹⁰ e essas rhBMPs vêm sendo utilizadas em estudos experimentais mais recentes.^{6,7,9,13,15}

3 APLICAÇÕES POTENCIAIS DAS BMPs

Tem-se investigado o potencial osteoindutor das BMPs em diversas situações clínicas, em particular na consolidação de defeitos ósseos oriundos de anomalias de desenvolvimento, fraturas e exérese de lesões ósseas,^{3,6,7,15} na osseointegração de implantes dentários^{16,17,18} e como estímulo para formação de tecido dentinário e cementário.^{5,19,20}

Em decorrência de fraturas ósseas ou após a colocação de implantes dentários, a resposta tecidual consiste em uma seqüência de eventos moleculares que culminam, respectivamente, na consolidação da fratura ou na osseointegração na interface implante-osso. Oriundas da medula óssea adjacente, endósteo e periósteo, células mesenquimais indiferenciadas se proliferam e migram para o sítio em processo cicatricial, diferenciando-se, sob a ação de fatores de crescimento, em osteoblastos e osteoclastos, produzindo então tecido mineralizado.^{15,16}

Uma fratura pode acarretar uma solução de continuidade atrófica persistente, resultante de ruptura severa de tecidos moles e periósteo, com a conseqüente ausência de união dos fragmentos ósseos. Através de análise radiográfica, histológica e biomecânica, avaliou-se a influência da aplicação de BMP-7 recombinante em sítios com fraturas artificialmente produzidas em ratos. Ao final de oito semanas, nenhum dos espécimes do grupo controle apresentou cicatrização, enquanto todos os espécimes em que foi aplicada a rhBMP-7 cicatrizaram em seis semanas. Concluiu-se que a aplicação imediata da rhBMP-7 em fraturas pode estimular o processo cicatricial e prevenir a ausência de união dos fragmentos ósseos, apresentando um potencial de acelerar, em situações clínicas, a cicatrização em fraturas de alta energia.¹⁵

Investigando-se o momento mais apropriado para administração exógena de BMP-2 recombinante em sítios de fraturas, foram injetados placebo e rhBMP-2 em diferentes períodos de tempo após fraturas em fêmures de ratos. Segundo os resultados de análises radiográficas e microscópicas, bem como de testes mecânicos, nos grupos tratados com injeções de BMP-2 em estágios mais precoces de cicatrização houve mai-

or formação óssea, concluindo-se que é benéfica a administração das proteínas morfogenéticas nos sítios de fraturas, principalmente nas fases iniciais de cicatrização.²¹

Em estudo sobre regeneração óssea em áreas sujeitas a carga mecânica, foi avaliado o efeito da adição de BMP-2 recombinante no reparo de defeitos ósseos segmentais em ratos, utilizando-se como estratégia de engenharia tecidual um suporte polimérico reabsorvível de alta resistência com inserção intramedular. Ficou demonstrado que a utilização do suporte foi favorável à cicatrização, e os grupos em que se adicionou rhBMP-2 apresentaram resultados radiográficos e histológicos mais significativos.⁶

O efeito da terapia gênica, através de um vetor lentiviral contendo gene codificador de BMP-2, foi testado em defeitos ósseos em fêmur de ratos. Testes biomecânicos e análises histomorfométricas demonstraram que, através da transfecção gênica, células da medula óssea foram capazes de produzir proteínas morfogenéticas ósseas a longo prazo *in vitro*, sugerindo o uso potencial desta terapia em situações clínicas de defeitos ósseos segmentais que requerem um estímulo osteoindutor duradouro.²²

Com a finalidade de testar a terapia gênica com vetores de lipossomo para a liberação de BMP-2 em defeitos ósseos periimplantares, foram criados defeitos ósseos em calvária de porcos em que foram ou não utilizados enxertos autógenos. As análises microrradiográficas e imunohistoquímicas realizadas em diferentes períodos de tempo revelaram osseointegração em estágios mais precoces nos grupos tratados com enxerto ósseo e introdução de genes codificadores de BMP-2.¹⁸

A concentração adequada de BMP é um fator crítico no sucesso de seu uso terapêutico, uma vez que as BMPs, além de induzirem a quimiotaxia, proliferação e diferenciação de células osteoprogenitoras, podem estimular a ação de osteoclastos, promovendo a reabsorção do osso recém-formado. Adicionalmente, uma dose excessiva pode estimular a produção de inibidores intrínsecos de BMPs.^{17,23} Em estudo sobre a influência da BMP-2 na osteocondutividade de superfícies de implantes em maxilas de porcos, foram empregados implantes de titânio com BMPs adsorvidas em sua superfície e implantes cobertos com cálcio-fosfato contendo BMPs incorporadas e/ou adsorvidas. A liberação rápida das moléculas adsorvidas não apresentou efeito positivo sobre a formação óssea, mas foram observados resultados favoráveis nos implantes em que as

moléculas de BMPs foram incorporadas à cobertura de cálcio-fosfato, concluindo-se que a disponibilização das BMPs deve se dar de forma mais análoga à fisiológica, através da degradação mediada por osteoclastos do material contendo as moléculas, liberando-as de forma gradual e induzindo, assim, a formação óssea sem superestimular a reabsorção.¹⁷

Pesquisadores desenvolveram um suporte poroso tridimensional composto por nanofibras de ácido polilático capaz de liberar de forma controlada as proteínas morfogenéticas ósseas e incorporaram em esse suporte BMPs-7 recombinantes microencapsuladas em nanoesferas de ácido polilático-co-glicólico. O uso do suporte macroporoso, associado às nanofibras e BMPs microencapsuladas foi capaz de prolongar a liberação das BMPs bioativas, constituindo um novo método eficaz de utilização destes fatores de crescimento.²⁴

Com o intuito de testar o uso de rhBMP-2 para melhorar a osseointegração em sítios implantares, foram colocados 32 implantes de titânio em fêmures de coelhos, dos quais 16 tiveram suas superfícies cobertas por ácido polilático contendo rhBMP-2. Sua aplicação nesses últimos mostrou não somente superioridade qualitativa, comprovada por testes mecânicos e microscopia eletrônica, como também quantitativa, avaliada através de microscopia confocal de varredura a laser (*confocal laser scanning microscopy* - CLSM) para mensurar a quantidade de osso formado; sugeriu-se, entretanto, a necessidade de avaliação da dosagem adequada de BMP em posteriores experimentos.¹⁶

Eventos traumáticos podem ocasionar, além de fraturas ósseas, injúrias a nervos periféricos. Investigando-se a expressão de BMP-2 após lesão no nervo facial e sua regeneração com ou sem a aplicação exógena de BMP-2, realizou-se a coaptação epineural em coelhos, após ter-se lesionado o nervo facial. Os grupos experimentais receberam aplicações locais de BMP-2 recombinante, e a regeneração do nervo foi avaliada através de eletrofisiologia, análise de imagens e microscopia eletrônica de transmissão, constatando-se a participação das BMPs na regeneração de nervos faciais, funcionando como fatores neurotróficos.¹³

Em outro estudo que testou histologicamente a expressão de BMPs em processos cicatriciais na interface osso-tendão em ovinos, ficou demonstrada, através de avaliação imunohistoquímica realizada em diferentes tempos, a participação de BMP-2 e BMP-7 na cicatrização.¹⁴

Processos cariosos ou lesões traumáticas podem acarretar perda de tecido dentinário com exposição do tecido pulpar. Em grau de inflamação mais avançado da polpa, a abordagem terapêutica consiste no tratamento endodôntico. Procedimentos mais conservadores, como o capeamento pulpar, podem ser utilizados em estágios iniciais de inflamação; recentemente têm sido propostos procedimentos indutores de formação de tecido mineralizado a partir de tecidos pulpares expostos.^{5,19}

Avaliando-se os efeitos de estimulação da BMP-7 sobre as células formadoras de dentina, foram aplicadas soluções contendo a proteína morfogenética, em diferentes concentrações, sobre complexos dentina-polpa de seções dentárias de ratos. Nos grupos com concentrações maiores de BMP-7, observou-se um aumento localizado de secreção de matriz extracelular a partir dos odontoblastos, o que aponta para um uso potencial da BMP-7 na indução de dentinogênese terciária como abordagem terapêutica nos casos de injúria ao tecido pulpar.¹⁹

Estudando-se a influência da aplicação de BMP-2 sobre os tecidos mineralizados envolvidos nas reabsorções radiculares, blocos de dentina radicular de ratos foram imersos em diferentes concentrações de BMP-2 e, a seguir, implantados no tecido conjuntivo palatino de ratos. As análises histológicas e histomorfométricas realizadas em duas, quatro e oito semanas mostraram um aumento dose-dependente na reabsorção dentinária, relacionada com a atividade de osteoclastos, e a produção de tecido cementóide nos espécimes que receberam uma concentração mais baixa de BMP-2, sugerindo que uma dose apropriada de BMP aplicada à superfície dentinária pode ser favorável à regeneração periodontal.²⁰

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços científicos na área da engenharia tecidual têm sido marcantes nos últimos anos. O uso terapêutico das proteínas morfogenéticas ósseas é bastante promissor em diversas especialidades da odontologia, como em cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial, implantodontia, periodontia e endodontia. Estudos *in vitro* e em animais demonstram o potencial do uso clínico das BMPs nos casos de fraturas de difícil consolidação, defeitos ósseos, aperfeiçoamento da osseointegração de implantes e regeneração dentinária e cementária.

O estabelecimento de protocolos específicos para cada situação clínica, como dosagem, material carreador, tipo de BMP e forma de liberação, só será possível após o esclarecimento dos diversos aspectos relacionados com a reparação tecidual. Adicione-se a isso o custo atual bastante elevado das proteínas morfogenéticas recombinantes.

Terapias gênicas que utilizam agentes virais como vetores são bastante promissoras, muito embora a segurança do uso destes mediadores em pacientes ainda deva ser estabelecida.

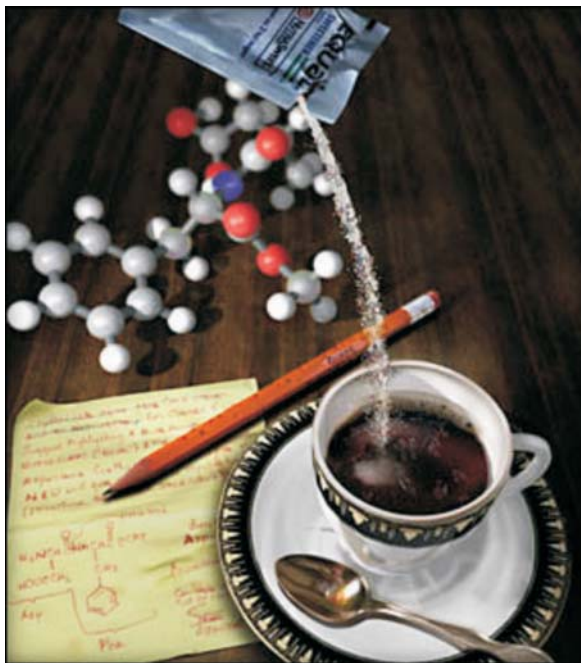
REFERÊNCIAS

- 1 ZIELAK, J.C.; HARTMANN, I.; NICASTRI, A.L. A biologia celular na engenharia dos tecidos: desenvolvimento de técnicas de regeneração periodontal. *JBE: J. Bras. Endo/Perio*, Curitiba, v.1, n.2, p.30-34, 2000.
- 2 SANADA, J.T. et al. Histologic, radiographic and imunoglobuline profile analysis after implantation blocks of demineralized bovine cancellous bone graft of rats. *J. Appl. Oral Sci.*, Bauru, v.11, n.3, p.209-219, 2003.
- 3 VAIBHAV, B. et al. Bone morphogenetic protein and its application in trauma cases: a current concept update. *Injury*, Amsterdam, 2007. No prelo.
- 4 SANTOS, A.P. et al. O papel da proteína morfogenética óssea na reparação do tecido ósseo. *Acta Ortop. Bras.*, São Paulo, v.13, n.4, p.194-196, 2005.
- 5 NAKASHIMA, M. Bone morphogenetic proteins in dentin regeneration for potential use in endodontic therapy. *Cyt. Growth Fact. Rev.*, Oxford, v.16, n.3, p.369-376, 2005.
- 6 CHU, T. et al. Segmental bone regeneration using a load bearing biodegradable carrier of bone morphogenetic protein-2. *Biomaterials*, Oxford, v.28, p.459-467, 2007.
- 7 TURHANI, D. et al. Exogenous recombinant human BMP-2 has little initial effect on human osteoblastic cells cultured on collagen type-I coated/noncoated hydroxyapatite ceramic granules. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v.65, p.485-493, 2007.
- 8 HOSSEINKHANI, H. et al. Bone regeneration through controlled release of bone morphogenetic protein-2 from 3-d tissue engineered nano-scaffold. *J. Control. Release*, Amsterdam, v.117, p.380-386, 2007.
- 9 OTSURO, S. et al. Bone marrow-derived osteoblast progenitor cells in circulating blood contribute to ectopic bone formation in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, San Diego, v.354, p.453-458, 2007.
- 10 GONÇALVES, E.A.L.; GUIMARÃES, S.A.C.; GARCIA, R.B. Proteínas morfogenéticas ósseas: terapêutica molecular no processo de reparo tecidual. *R. Odontol. Univ. São Paulo*, São Paulo, v.12, n.3, p.299-304, 1998.
- 11 MASTROCINQUE, S. et al. Proteínas ósseas morfogenéticas e outros fatores de crescimento ósseo. *Semina Ci. Agr.*, Londrina, v.25, n.2, p.139-150, 2004.
- 12 PAPPANO, W.N. et al. Use of Bmp1/Tll1 doubly homozygous null mice and proteomics to identify and validate in vivo substrates of bone morphogenetic protein 1/tolloid-like metalloproteinases. *Mol. Cell. Biol.*, Washington, DC, v.23, n.13, p.4428-4438, 2003.

- 13 WANG, Y. et al. The role of morphogenetic protein-2 in vivo in regeneration of peripheral nerves. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Edinburgh, v.45, p.197-202, 2007.
- 14 YU, Y. et al. Bone morphogenetic proteins and Smad expression in ovine tendon- bone healing. **Arthroscopy**, Philadelphia, v.23, n.2, p.205-210, 2007.
- 15 MAKINO, T. et al. Prevention of atrophic nonunion development by recombinant human bone morphogenetic protein-7. **J. Orthop. Res.**, New York, v.23, p.632-638, 2005.
- 16 LAN, J. et al. The influence of recombinant human BMP-2 on bone implant osseointegration: biomechanical testing and histomorphometric analysis. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Copenhagen, v.36, p.345-349, 2007.
- 17 LIU, Y. et al. The influence of BMP-2 and its mode of delivery on the osteoconductivity of implant surfaces during the early phase of osseointegration. **Biomaterials**, Oxford, v.28, p.2677-2686, 2007.
- 18 PARK, J. et al. The effect on bone regeneration of a liposomal vector to deliver BMP-2 gene to bone grafts in peri-implant bone defects. **Biomaterials**, Oxford, v.28, n.17, p.2772-2782, June 2007.
- 19 SLOAN, A.J.; RUTHERFORD, R.B.; SMITH, A.J. Stimulation of the rat dentine-pulp complex by bone morphogenetic protein-7 in vitro. **Arch. Oral Biol.**, Oxford, v.45, n.2, p.173-177, 2000.
- 20 MIYAJI, H. et al. Dentin resorption and cementum-like tissue formation by bone morphogenetic protein application. **J. Periodont. Res.**, Copenhagen, v.41, n.4, p.311-315, 2006.
- 21 MURNAGHAN, M. et al. Time for treating bone fracture using rhBMP-2: a randomised placebo controlled mouse fracture trial. **J. Orthop. Res.**, New York, v.23, p.625-631, 2005.
- 22 HSU, W.K. et al. Lentiviral-mediated BMP-2 gene transfer enhances healing of segmental femoral defects in rats. **Bone**, New York, v.40, p.931-938, 2007.
- 23 ROSEN, V. BMP and BMP inhibitors in bone. **Ann. N Y Acad. Sci.**, New York, v.1068, p.19-25, 2006.
- 24 WEI, G. et al. The enhancement of osteogenesis by nano-fibrous scaffolds incorporating rhBMP-7 nanospheres. **Biomaterials**, Oxford, v.28, p.2087-2096, 2007.

Aspartame: um adoçante sintético

*Caliandra Pinto Araújo
Danilo Barral de Araújo
Roberto Paulo Correia de Araújo*



Nota: Disponível em: <<http://www.corujando.com.br/imagens/outubro2005/aspartame.jpg>>.

O aspartame (éster metílico do L-a-aspartil-L-fenilalanina) é um aditivo alimentar com as funções de edulcorante — substância química que não é carboidrato, mas que confere o sabor doce aos alimentos, dentre as quais se destacam também o ciclamato, a sacarina e o esteviosídeo — e de realçador de sabor. Quimicamente, o aspartame é uma molécula constituída por dois aminoácidos (L-fenilalanina e L-aspartico) ligados por um éster de metila (metanol). Embora tecnicamente seja um adoçante nutritivo, pois fornece 4 Kcal/g, é considerado de baixo valor calórico, porque são necessárias quantidades mínimas para produzir a doçura desejada. Esse dipeptídeo vem sendo amplamente utilizado em produtos dietéticos como pudins, gelatinas, refrescos e sorvetes e também como adoçantes de mesa. Diversos estudos buscam respostas quanto à posologia ou aos efeitos adversos que este adoçante sintético possa vir a acarretar. Novos edulcorantes vêm sendo desenvolvidos com o intuito de substituir ou pelo menos diminuir o uso desta substância, porém nenhum destes produtos adoçantes conseguiu superar o poder edulcorante do aspartame, nem conquistou, tampouco, a mesma aceitação pelo público consumidor.

1 CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

Adoçante dietético é um produto constituído a partir de *edulcorantes*, substâncias responsáveis pelo sabor doce. Possuem o poder de adoçamento muitas vezes maior do que o açúcar branco convencional e são recomendados para dietas especiais, quer de emagrecimento, quer de restrição.

O aspartame (éster metílico do L-*a*-aspartil-L-fenilalanina) é um aditivo alimentar com as funções de edulcorante — substância química que não é carboidrato, mas que confere o sabor doce aos alimentos, dentre as quais se destacam também o ciclamato, a sacarina e o esteviosídeo — e de realçador de sabor.¹ Quimicamente, o aspartame é uma molécula constituída por dois aminoácidos (L-fenilalanina e L-aspartico) ligados por um éster de metila (metanol). Embora tecnicamente seja um adoçante nutritivo, pois fornece 4 Kcal/g, é considerado de baixo valor calórico, porque são necessárias quantidades mínimas para produzir a doçura desejada. Esse dipeptídeo vem sendo amplamente utilizado em produtos dietéticos como pudins, gelatinas, refrescos e sorvetes e também como adoçantes de mesa.

Dentre os adoçantes artificiais, o aspartame é um dos mais utilizados mundialmente para substituir o açúcar nos produtos dietéticos, sendo um grande auxiliar nas dietas de controle da obesidade e diabetes *mellitus*. Como é constituído basicamente a partir de dois aminoácidos essenciais, sua segurança e ausência de efeitos colaterais nunca foram contestadas. Ao longo dos anos, sua total segurança tem sido questionada por diversos pesquisadores por causa dos possíveis efeitos tóxicos de seus subprodutos.²

Com relação ao componente aminoácido L-aspartico, não há restrições à sua ingestão, pois o mesmo está presente em alimentos protéicos que fazem parte da dieta normal de qualquer indivíduo. Quanto ao metanol, existe sem dúvida a preocupação referente à sua toxidez como substância química isolada. No entanto, esse composto não está presente apenas no aspartame mas também em diversos alimentos da dieta comum. Considerando a relevância dos dados controversos sobre a real segurança do consumo deste produto químico, busca-se, através do presente estudo, elucidar importantes aspectos que possam vir a contribuir para um melhor entendimento do mecanismo de ação deste adoçante e, por consequência, do seu uso rotineiro.

2 PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS DO ASPARTAME

A procura por alimentos pouco calóricos e a demanda por adoçantes vem aumentando sobremaneira nos dias atuais, devido à constante preocupação com a saúde, em função dos riscos causados pela alta ingestão de sacarose, como a obesidade, a diabete e cárie dental. Pessoas que precisam substituir a sacarose por adoçantes não calóricos procuram por produtos que sejam dotados de sabor e características próximos à sacarose.

O aspartame, um dos adoçantes mais popularmente conhecidos, foi descoberto acidentalmente em dezembro de 1965, pelo químico James Schlatter, pesquisador vinculado à companhia G. D. Searle & Co., por ocasião da síntese de um tetrapeptídeo destinado ao tratamento de úlcera gástrica, a ser utilizado em um teste bioquímico. Foi introduzido nos EUA, em 1983, como adoçante artificial pela indústria de alimentos com o nome de Nutrasweet.³

Trata-se de um dipeptídeo sintetizado a partir do metanol e dos aminoácidos L-fenilalanina e L-aspartato, cujo éster final obtido é o N-L-*a*-aspartil-L-fenilalanina-1-metil. Uma vez metabolizado no interior do organismo, é convertido nos seus componentes básicos: o ácido L-aspártico, o L-fenilalanina e o metanol. Possui estrutura cristalina, com aparência de pó branco ou em forma líquida, e excelente solubilidade em água e álcool, sendo insolúvel em lipídeos oleosos e gordurosos. Através de importantes pesquisas biológicas, tem sido demonstrada sua segurança para consumo em alimentos e bebidas, e apontado seu poder de acentuar o aroma, especialmente em sucos de frutas cítricas.^{4,5} Assim como outros aminoácidos, fornece quatro calorias por grama, sendo aproximadamente 180 a 200 vezes mais doce que o açúcar comum — sacarose —, além de apresentar tempo de duração de doçura prolongado.⁶

O peso molecular do aspartame é 294.31 e sua fórmula molecular é $C_{14}H_{18}N_2O_5$. A Figura 1 apresenta a fórmula estrutural deste edulcorante.

3 COMPONENTES DO ASPARTAME

3.1 ÁCIDO L-ASPÁRTICO

O ácido L-aspártico ou L-aspartato é um aminoácido natural classificado como “não-essencial”, uma vez que os seres humanos estão habi-

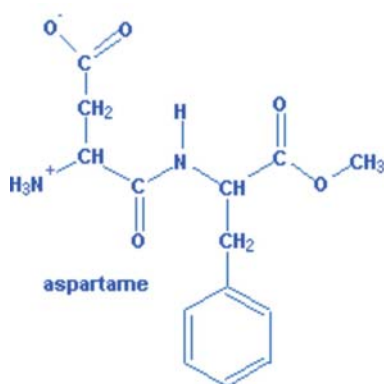


Figura 1 - Aspartame (L-aspartil-L-fenilalanina éster metílico)

litados a sintetizá-lo. Encontra-se em diversos alimentos, dentre os quais se destacam: 72 mg em 355ml de bebida com aspartame; 2.578 mg 100 g de frango; 1.803 mg em 112 g carne; 948 mg em uma xícara de feijão cozido; 925 mg em 355 ml de leite desnatado e 134 mg numa unidade de banana.⁷ Em que pese o fato de esse aminoácido ser considerado não-essencial, ele é indispensável ao processo de construção de outros aminoácidos e de manutenção do ciclo do ácido cítrico. Do ponto de vista bioquímico, são sintetizados a partir do ácido L-aspártico, a asparagina, a arginina, a lisina, a metionina, a treonina, a isoleucina, assim como diversos nucleotídeos.⁸

É também relevante a participação do ácido L-aspártico em outros processos metabólicos vitais, dentre os quais a síntese de DNA e uréia, além de ser importante neurotransmissor no cérebro, já que favorece a comunicação de informações entre os neurônios. Sua regulação metabólica decorre tanto da sua produção a partir da transaminação do oxaloacetato obtido no ciclo de Krebs, quando sua concentração plasmática está baixa, quanto da sua conversão em fumarato no ciclo do L-ornitina. O fumarato obtido a partir desse aminoácido é incorporado ao ciclo de Krebs, produzindo energia. Este fenômeno é desencadeado em situações em que ocorre um excesso deste aminoácido no corpo humano.⁹

Os níveis adequados de ácido L-aspártico no organismo asseguram a manutenção de um importante processo biológico denominado transaminação. Este processo catalisado pela enzima aspartato aminotransferase (AST) ou transaminase glutâmico oxaloacético (TGO) carac-

teriza-se pela transferência do grupamento amina do ácido L-aspartico para o α -cetogluturato, originando os produtos oxaloacetato e ácido L-glutâmico num mecanismo bioquímico intermediado pela vitamina B₆.⁸

AST



3.2 L-FENILALANINA

Classificado como “essencial”, o aminoácido L-fenilalanina é considerado obrigatório na dieta dos seres humanos. Em diferentes concentrações, encontra-se presente em diversos alimentos, tais como: 90 mg em 355 ml de bebida com aspartame; 1.198 mg em 112 g peixe; 1.130 mg em 100 g de frango; 824 mg em 1 xícara de feijão cozido; 587 mg em 360 ml de leite desnatado e 260 mg em 1 xícara de arroz cozido.⁷ Este aminoácido desempenha importantes funções, uma vez que se trata de um substrato essencial à síntese do aminoácido L-tirosina e de diversos outros neurotransmissores do cérebro.

Uma vez incorporado ao organismo humano, seja proveniente da digestão de proteínas seja do aspartame, o aminoácido L-fenilalanina segue os caminhos metabólicos a seguir estruturados (FIGURA 2).

Indivíduos que não possuem a enzima L-fenilalanina hidroxilase (PAH), catalisador biológico que converte o aminoácido L-fenilalanina em L-tirosina, não utilizam esta via metabólica considerada normal. Tal circunstância caracteriza a patologia denominada fenilcetonúria. Nesse caso, o aminoácido L-fenilalanina adicional é convertido nos corpos cetônicos fenilpiruvato, fenilactato e fenilacetato, que são excretados pela urina. Se não for detectada e tratada a tempo, esta deficiência enzimática pode conduzir a diversos distúrbios, sendo o mais grave deles o retardo mental. Trata-se de uma doença genética em que o ensaio laboratorial rotineiro para detecção deste erro inato do metabolismo acha-se plenamente disponível nos dias atuais, o que assegura o diagnóstico desta patologia através da realização do chamado “teste do pezinho”, logo após o nascimento da criança. Os indivíduos que apresentam este defeito genético devem ter monitorado seu consumo de L-fenilalanina. Graças à exigência de controle desta condição, os produtos que contêm o aspartame devem trazer

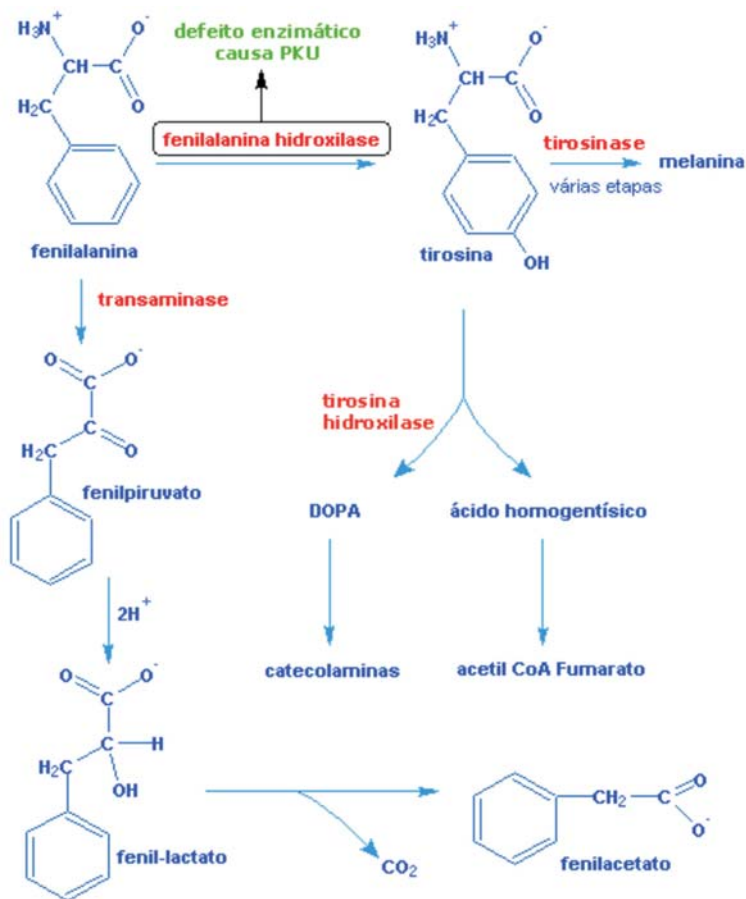


Figura 2 - Metabolismo do aminoácido L-fenilalanina.

Fonte: CHEMELLO, E. A fenilcetonúria e o "teste o pezinho". 2005. Disponível em: <<http://www.ciadaescola.com.br/zoom/materia.asp?materia=249>>. Acesso em: jun. 2007.

uma etiqueta de informação para portadores de fenilcetonúria, face à contra-indicação deste produto químico para esses indivíduos.^{9,10}

3.3 METANOL

O metanol encontrado freqüentemente na dieta pode estar presente em vários alimentos, entre os quais os sucos de frutas, em diferentes concentrações tais como: 50 mg/L de bebida com aspartame; 64 mg/L de suco de laranja; 83 mg/L de suco de maçã; 183 mg/L de suco de pomelo e 301 mg/L de suco de tomate.^{9,7}

Entretanto, sabe-se que, em grandes quantidades, o metanol pode se tornar venenoso, sendo este subproduto do aspartame a principal preocupação quando do uso deste edulcorante, uma vez que este álcool pode desencadear diversas patologias. Doses maiores de metanol podem resultar numa falência do fígado, uma vez que este álcool inviabiliza os processos metabólicos próprios deste órgão, tornando-se, conseqüentemente, um produto maléfico ao ser humano, face ao alto grau de toxicidade hepática.⁹

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA),¹¹ a quantidade de metanol liberada pelo aspartame é muito pequena e, mesmo em doses elevadas, equivalentes à ingestão diária recomendada para este adoçante, resulta em uma ingestão 200 vezes inferior à dose tóxica. Ainda conforme a ANVISA, “a quantidade de metanol proveniente do aspartame contido em uma lata de refrigerante (350 ml) equivale à quantidade liberada pelo mesmo volume do suco de laranja e de maçã, sendo de 4 a 6 vezes inferior àquela proveniente do suco de tomate e de uva”.¹¹

O fígado, ao processar o catabolismo de quantidades razoáveis de metanol, promove sua detoxicação, assegurando ao organismo humano a possibilidade de excretá-lo sem causar maiores conseqüências.

4 METABOLISMO DO ASPARTAME

De acordo com Meguro, Kashiwagi e Satow,¹² o aspartame é hidrolizado no lúmen intestinal, dando origem ao aminoácido L-fenilalanina (50%), ao ácido L-aspártico (40%) e ao ácido aspártico metil éster (10%), conforme se observa na equação química expressa na Figura 3. Após o processo de absorção intestinal, os aminoácidos, em particular o L-fenilalanina e o ácido L-aspártico, são transportados até o fígado através do sistema porta. Este órgão exerce a relevante função moduladora da concentração plasmática dos aminoácidos em geral. Aproximadamente 20% dos aminoácidos incorporados ao fígado são liberados para a circulação sistêmica, cerca de 50% são transformados em uréia, enquanto apenas 6% constituem as proteínas plasmáticas.¹³

Já o metil éster liberado é convertido em metanol, seguindo-se oxidação a formaldeído, de acordo com a equação demonstrada na Figura

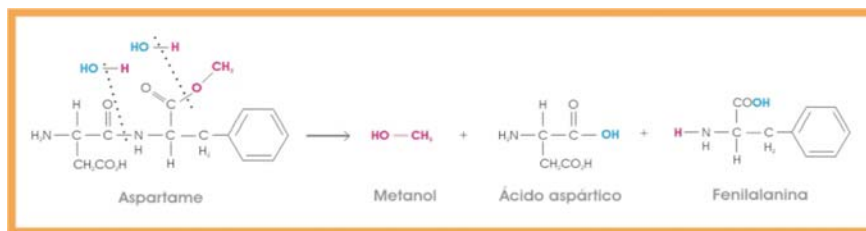


Figura 3 - Hidrólise ácida do aspartame

Fonte: MITRE, M. O lado obscuro do aspartame. *Ci. Hoje*, São Paulo, v.26, n.155, nov. 1999. Disponível em: <http://www.cliquequimica.com.br/ultimas_noticias_aspartame.htm>. Acesso em: jun. 2007.

4. Diversos autores relatam que este subproduto é de difícil eliminação metabólica, podendo implicar em alterações mutacionais do DNA de ratos, seguindo-se de malignização celular, além de alterações funcionais das proteínas.¹² Os subprodutos do aspartame também podem ser encontrados, até em maior quantidade, em alimentos da dieta normal como em frutas, vegetais, carnes e leite, conforme foi referido anteriormente e consta nos dados do documento *Position of American Dietetic Association*.¹⁴

Os aminoácidos L-fenilalanina e ácido L-aspártico constituem 90% do aspartame. Estes aminoácidos ingeridos com a alimentação são normalmente utilizados pelo organismo para síntese do protoplasma. Entretanto, quando não são ingeridos acompanhados dos outros aminoácidos em uma refeição normal de conteúdo protéico, transformam-se em

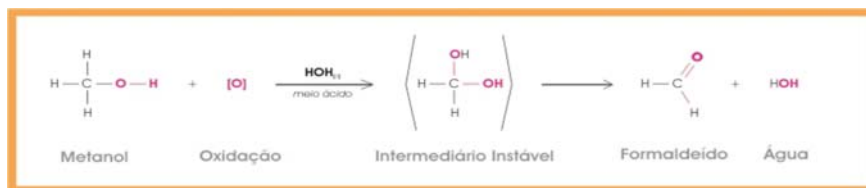


Figura 4 - Oxidação do metanol em formaldeído

Fonte: MITRE, M. O lado obscuro do aspartame. *Ci. Hoje*, São Paulo, v.26, n.155, nov. 1999. Disponível em: <http://www.cliquequimica.com.br/ultimas_noticias_aspartame.htm>. Acesso em: jun. 2007.

neurotoxinas. Esta é a razão pela qual se impõe como obrigatória a colocação da etiqueta informativa nos produtos que contêm aspartame, com o objetivo de advertir, principalmente, os portadores de fenilcetonúria

quanto à sua contra-indicação. Cerca de 2% da população sofre desta desordem metabólica, com extrema sensibilidade a esta substância, a menos que não derive da alimentação. O uso do aspartame por indivíduos portadores de fenilcetonúria é, portanto, contra-indicado, uma vez que implica em seqüelas cerebrais e defeitos genéticos.⁹

Da constituição dos produtos à base de aspartame também fazem parte subprodutos como o beta-aspartame e a dicetopiperazina da aspartilfenilalanina (DKP). Qualquer aquecimento, mesmo no final do cozimento, causa rapidamente a formação de DKP, assim como origina a formação de quantidades significativas de DKP quando o aspartame é armazenado em solução à temperatura ambiente.¹⁵

Por fim, o aspartame é considerado um edulcorante artificial, produzido em laboratório, a partir da conjugação entre os aminoácidos L-fenilalanina e ácido L-aspartico. Quando ingerido, o organismo identifica suas moléculas constituintes, metaboliza-as e absorve-as. A ligação peptídica formada entre os aminoácidos é relativamente fraca, comprometendo o uso do produto em altas temperaturas, uma vez que o mesmo se decompõe em temperaturas acima de 130 graus.¹⁶ Quando adicionado aos alimentos ou às bebidas, a estabilidade do aspartame está sujeita à influência do pH, temperatura e intensidade de luz. Uma maior estabilidade deste produto é constatada num pH em torno de 4,3.³ Segundo a ANVISA,¹¹ o aditivo aspartame foi avaliado toxicologicamente pelo JECFA em 1981, recebendo a IDA numérica de 40 mg/kg de peso corpóreo, o que significa que a ingestão diária aceitável para uma criança de 30 kg é de 1.200 mg de aspartame, enquanto para um adulto de 60 kg é o dobro: 2.400 mg.

5 USO DO ASPARTAME E EPISÓDIOS ORGÂNICOS ESPECIAIS

5.1 ASPARTAME E DIABETES

Os produtos dietéticos são tecnicamente elaborados para atender às necessidades dietéticas de pessoas em condições fisiológicas especiais. Esses produtos são formulados para dietas, principalmente dietas com restrição de sacarose, frutose e glicose, para atender à exigência de indivíduos sujeitos à restrição quanto à ingestão desses açúcares, particularmente os

portadores de diabetes *mellitus*.¹⁷ Esta é uma das razões primordiais para o aumento crescente do consumo do aspartame, em decorrência da sua utilização na produção de alimentos *diet e light*, face às características sensoriais semelhantes às da sacarose.⁹

Estes produtos desempenham um importante papel no plano alimentar de pacientes diabéticos, uma vez que proporcionam o sabor doce com poucas calorias, já que não possuem a sacarose, o principal carboidrato que adoça e que entra na constituição de diversos nutrientes. Além disso, contribuem favoravelmente para o bem-estar psicológico e social destes indivíduos, uma vez que essa doença, embora não apresente predileção entre os sexos, alcança, com frequência, pessoas na faixa etária entre 30 e 69 anos de idade, por ser marcadamente incidente com a progressão da idade.¹⁷ A partir do Censo Nacional de Diabetes realizado em 1988, registrou-se uma prevalência em 7,6% da população brasileira urbana. Mais recentemente, em 2003, um estudo regional (Ribeirão Preto - SP), utilizando a mesma metodologia, demonstrou uma prevalência média equivalente ao percentual de 12,1%, assim como um grau de tolerância diminuída à glicose (pré-diabetes) em 7,7% da população avaliada.¹⁸

O uso de adoçantes artificiais ou de alimentos que os contenham permite escolhas alternativas para indivíduos portadores de diabetes *mellitus*, aumentando a variedade de alimentos, o que resulta em melhor tolerância no planejamento das refeições, ao tempo em que favorece a aceitação psicológica desses pacientes em relação a essa doença.^{17,19}

5.2 ASPARTAME E ESCLEROSE MÚLTIPLA (EM)

A publicação de uma pesquisa tida como científica não se sustenta em argumentos expostos através de informações difundidas pela internet, tal como tem acontecido com a divulgação da existência de uma epidemia de esclerose múltipla causada pelo aspartame. Este fenômeno se agrava a partir do fato de as credenciais dos autores serem desconhecidas.

Os sintomas da esclerose múltipla surgem aleatoriamente, sendo muito fácil relacionar o início ou o fim dos sintomas a um alimento, a um evento específico ou a uma terapia não aprovada, porém a etiologia dessa doença pode ser independente de qualquer desses eventos.²⁰

A esclerose múltipla não se constitui em sentença de morte, mas a toxicidade do metanol, sim. Há que se ter em consideração que o metanol é um subproduto da digestão do aspartame. Em se tratando do lúpus sistêmico, sabe-se que é quase tão grave quanto a esclerose múltipla, especialmente em usuários de produtos *diet* que geralmente bebem de três a quatro latas de refrigerante por dia, contendo diversos tipos de adoçantes artificiais.²¹ Entretanto, tem sido questionado intensamente o estabelecimento de correlações entre o uso do aspartame como agente causal de determinadas enfermidades, uma vez que este tema envolve interesses econômico-financeiros de grandes empresas de países desenvolvidos.

5.3 ASPARTAME E OBESIDADE

Não existem claras evidências que comprovem se os adoçantes causam ganho de peso, mas seu uso pode resultar numa compensação energética com alimentos ricos em lipídios, pois podem agir mudando a aceitabilidade dos alimentos e nos níveis de saciedade. Esta ação sobre a saciedade se dá por meio dos sinais fisiológicos que, por sua vez, influenciam os mecanismos de controle do apetite, agindo no balanço de carboidratos e de lipídios que são ingeridos. Supõe-se que os adoçantes possam induzir a eficiência da saciedade; por outro lado, sugere-se que a substituição dos carboidratos não oferece nenhuma vantagem especial no controle do apetite, além de se refletir na compensação alimentar, principalmente em alimentos ricos em lipídios.²²

Os adoçantes podem ser adicionados aos alimentos não doces com a função de prover a doçura sem alterar o seu valor energético (procedimento aditivo) ou de substituir o carboidrato doce, com o objetivo de manter o nível equivalente de doçura enquanto reduz o consumo energético (procedimento substitutivo), funcionando, no primeiro caso, como estimulador do apetite.²²

Diversos autores relataram que a substituição da sacarose por adoçantes não nutritivos (sacarina, sucralose, neotame, acesulfame) provoca a redução na oferta energética em cerca de 25%; no entanto, sabe-se que essa redução está na dependência da quantidade de açúcar que está sendo substituída, de se manter constante o nível de consumo e de o indivíduo não estar substituindo por outras formas a caloria do açúcar retirado da dieta.^{23, 24, 25}

Constatou-se, ainda, que os adoçantes estimulam a fome, enquanto a solução de sacarose e glicose de doçura equivalente reduz a fome. O aspartame pode promover inibição do apetite, eventualmente, graças à liberação da colecistoquinina promovida pelo aminoácido fenilalanina, apesar de nem todos os adoçantes apresentarem efeitos equivalentes sobre o apetite.²⁶

Numa pesquisa realizada com mulheres, utilizando-se ou não o aspartame, observou-se uma perda de aproximadamente 10% do peso corporal, num período de tempo previamente estabelecido; contudo, durante o período de manutenção, o grupo tratado com aspartame recuperou menor quantidade de peso, comparado com o grupo que não o utilizou, comprovando-se, desse modo, a eficácia do produto quanto às suas propriedades dietéticas.²²

O consumo de cerca de 50 g de açúcar uma hora antes de uma refeição resulta na redução do consumo alimentar, sugerindo que o centro regulador do apetite responde ao conteúdo energético do açúcar; porém, caso o açúcar seja substituído por um adoçante não energético, o centro regulador não responde com a abstenção energética. A redução dos açúcares substituídos por adoçantes de baixa energia poderia induzir um aumento no consumo de lipídios. No entanto, também já ficou demonstrado que mulheres que utilizaram adoçantes artificiais contendo sacarina e aspartame tenderam a ganhar menos peso no decorrer de um ano, em comparação com aquelas que não utilizaram esses edulcorantes.²²

Por fim, estudos que relacionam a fome e a saciedade ao consumo de adoçantes são contraditórios e não conclusivos, não se prevendo mudanças no comportamento alimentar ou alterações de peso a longo prazo.

5.4 ASPARTAME E GESTANTES E CRIANÇAS

A utilização de adoçantes por gestantes deve ser feita sem excessos e sob orientação, para que ocorra a ingestão de uma dieta equilibrada. O aspartame é contra-indicado para crianças portadoras de fenilcetonúria. Observou-se que a quantidade de fenilalanina liberada após consumo de aspartame não resulta em níveis plasmáticos capazes de provocar danos neurológicos.²⁷

Segundo a Food and Drug Administration (FDA), a utilização do aspartame na gestação é segura. Tanto o aspartame quanto a sacarina, o acesulfame-K e a sucralose são edulcorantes aprovados pela FDA. A ingestão de adoçantes tem indicação e controle médico apenas para aquelas crianças diabéticas ou obesas. Para as crianças que são mais propensas à cárie dental, o ideal é o controle na ingestão de sacarose, tanto na frequência quanto na quantidade. Atualmente, é mais recomendado o uso de carboidratos complexos do que o de carboidratos simples, que têm absorção rápida, em razão do aumento da prevalência de obesidade infantil e como estratégia de prevenção de cárie. A moderação é o melhor caminho no uso dos adoçantes sintéticos.

5.5 ASPARTAME E *TRIGGER POINTS*

Define-se *trigger points* como dor miofacial de pontos algícos, desencadeada por diversos agentes como componentes da dieta, período menstrual, estresse, clima regional, dentre outros.²⁸ Considera-se o aspartame um agente desencadeador de *trigger points*. Um estudo realizado com 190 indivíduos que apresentavam queixas de dores de cabeça revelou que, em 8,2% da amostra avaliada, o aspartame foi referido como sendo o principal fator desencadeador das dores, tendo induzido um típico ataque doloroso algumas horas após sua ingestão.²⁹

6 ASSOCIAÇÃO DO ASPARTAME COM OUTROS PRODUTOS QUÍMICOS

Outra característica atribuída com frequência aos adoçantes é a função de veículo para determinados fármacos, tornando-os mais palatáveis, favorecendo assim a adesão dos pacientes ao tratamento. Diversos medicamentos líquidos ou mastigáveis costumam ter sabor desagradável, sendo necessário, às vezes, adicionar-lhes vários adoçantes, a fim de contornar esse inconveniente. Os edulcorantes mais usados pela indústria farmacêutica são: a sacarose — açúcar — e seus substitutivos artificiais — sacarina sódica, ciclamato de sódio aspartame e sorbitol.⁵ A sacarose tem baixo custo, não deixa gosto residual e pode agir como conservante e antioxidante, além de melhorar a viscosidade dos medicamentos líquidos, todavia sofre cristalização durante a estocagem dos medicamentos

— o que pode obstruir a tampa do frasco, além da restrição ao seu uso por pacientes diabéticos.⁵

Um estudo avaliou as apresentações pediátricas líquidas de 499 medicamentos, incluindo antitussígenos, antimicrobianos, analgésicos, antieméticos e antiparasitários, constatando que 82% das formulações em xarope continham açúcar, o que contra-indica seu uso por crianças diabéticas além de favorecer o surgimento de cáries dentais, caso não haja a devida atenção com a higiene oral.³⁰ Por outro lado, um outro estudo revelou que medicamentos que contêm em suas formulações adoçantes — aspartame, ciclamato de sódio e sacarina — não têm os inconvenientes supracitados, podendo ser administrados a pacientes diabéticos. Acrescesse a essa vantagem o fato de os adoçantes artificiais não sofrerem cristalização, condição própria da sacarose, o que se configura num problema ao se adicionar este carboidrato aos mais diversos fármacos na condição de veículos.³¹

7 ASSOCIAÇÃO ASPARTAME E OUTROS ADOÇANTES

Embora exista atualmente uma ampla variedade de adoçantes como ciclamato/sacarina (Dietil, Sucaryl, Adocyl, Assugrin e Doce Menor), aspartame (Finn, Zerocal, Gold, Aspasweet, Linea, Cristaldiet), sucralose (Splenda), acesulfame e estévia, os dois primeiros são, sem dúvida, os de maior preferência. Os adoçantes à base de ciclamato e sacarina são sintéticos e, uma vez absorvidos pelo intestino, são eliminados pelos rins em suas formas originais. A maior parcela do ciclamato que não sofre absorção é eliminada pelas fezes. Uma quantidade variável de ciclamato é convertida em ciclohexilamina pelos microrganismos que constituem a flora do trato intestinal. Após rápida absorção, esse produto é excretado pela urina. Embora tenham gosto amargo, são os mais acessíveis à população brasileira em razão de seu mais baixo custo financeiro. A existência de relatos que registram a possibilidade de o ciclamato ser um agente cancerígeno em ratos leva muitas pessoas a evitá-lo, muito embora não exista uma relação concreta entre o consumo pregresso deste adoçante por diabéticos e o surgimento de tumores.¹⁷

Já o aspartame é um adoçante relativamente recente e, apesar de ser mais oneroso financeiramente, é bem aceito devido ao seu sabor bastante

parecido com o do açúcar, sem o inconveniente do amargor. Sua popularidade vem aumentando desde a década de 80, quando surgiu, principalmente pelo fato de não estar associado ao efeito cancerígeno, já que é produzido a partir de dois aminoácidos naturais que ocorrem livremente em diversos nutrientes ou estão presentes na constituição de proteínas freqüentes em vários alimentos.

Apesar da intensa massificação midiática para o uso dos adoçantes dietéticos, este parece não ser o fator que mais influencia os indivíduos no momento da escolha, que tem o sabor como principal referencial.

Uma vez absorvido, o aspartame é metabolizado e excretado seguindo a rota normal de qualquer outra proteína ou polipeptídeo, conferindo 4 kcal/g, aporte calórico que é considerado irrelevante em razão de sua elevada intensidade de doçura e, conseqüentemente, das baixas quantidades necessárias para produzir o efeito desejável. De acordo com o Serviço Brasileiro de Respostas Técnicas, em concentrações normais, seus principais produtos da metabolização não conferem risco à saúde.³²

8 A IMPORTÂNCIA DO ASPARTAME NA ODONTOLOGIA

O açúcar de cana ou sacarose é o principal nutriente das bactérias que provocam cárie dental, enquanto os adoçantes sintéticos não são aproveitados por elas da mesma forma; desse modo, quando há oferta de adoçantes substituindo a sacarose, o número de bactérias diminui. O uso de adoçantes pode controlar a ingestão de açúcar, mas é muito importante lembrar que vários fatores atuam em conjunto para provocar a cárie, não podendo a prevenção ser direcionada para um único fator; além disso, a substituição da sacarose por outros tipos de carboidratos mais complexos (menos utilizados pelas bactérias) seria uma escolha mais saudável.³³

9 QUESTIONAMENTO AO USO DO ASPARTAME

9.1 TOXICIDADE

A segurança do uso do aspartame tem sido questionada pela possibilidade de toxicidade do metanol, um subproduto resultante da metabolização deste dipeptídeo, assim como a elevação da concentração plasmática dos aminoácidos L-fenilalanina e do ácido L-aspartico, o que

poderia implicar num aumento do transporte destes aminoácidos no cérebro, alterando sua composição neurológica. Questiona-se também a possibilidade de alterações neuroendócrinas, particularmente em função do aumento da concentração das catecolaminas, neurotransmissores derivados dos aminoácidos L-fenilalanina.³⁴

O metanol derivado do aspartame é liberado no intestino quando o grupo metílico esterificado neste edulcorante sofre a ação catalítica da enzima quimotripsina³⁵ e também quando outro líquido qualquer que contenha o aspartame seja exposto a uma temperatura superior a 30°C. Esta possibilidade advém naturalmente até no interior do corpo humano. Uma vez formado, o metanol é convertido em formaldeído, que dá lugar, por sua vez, à formação de ácido fórmico, produto extremamente tóxico.

Determinados estudos registram que o aspartame origina subprodutos perigosos para os quais não existem defesas naturais e que o estômago vazio de uma pessoa em dieta acelera esta conversão, amplificando-se, em conseqüência, os danos causados; admitem, por exemplo, que um dos subprodutos do aspartame, o metanol, alcance o cérebro, causando fortes cefaléias, confusões mentais, convulsões e problemas de equilíbrio. Necropsias realizadas em ratos e outros animais utilizados como cobaias em laboratórios experimentais indicaram a possibilidade de indução de malignização celular, reforçando, dessa forma, a hipótese de surgimento dessas lesões em função do uso desse edulcorante. Entretanto, não se pode perder de vista que os mesmos subprodutos também podem ser encontrados, até em maior quantidade, em alimentos da dieta normal — frutas, vegetais, carnes e leite —, como registra o texto “Position of the American Dietetic Association”.¹⁴

Outros relatos estabelecem correlações diretas entre o consumo de adoçantes em geral e possíveis eventos de câncer de cérebro, laringe e pulmão, entretanto, nenhuma dessas hipóteses se fundamenta em testes realizados em animais ou pessoas, o que deixa em aberto a questão por falta de esclarecimentos consistentes. Diversos aditivos incorporados aos alimentos, tais como o aspartame e o bromato de potássio, revelaram efeitos mutagênicos em diferentes sistemas experimentais.³⁶ No entanto, outros estudos igualmente relevantes, ao avaliarem a mutagenicidade e a carcinogenicidade do aspartame, concluíram que este adoçante não possui qualquer ação genotóxica.¹²

O aspartame pode causar acidose tubular renal quando consumido em grandes quantidades, isto é, acima da dose diária aceitável para um adulto de cerca de 60 kg, ou seja, maior que 2.400 mg/dia.⁵ De acordo com a ANVISA³⁷ o aspartame só se torna maléfico se for consumido em grande quantidade, ou seja, 48 envelopes de 1 g por dia, e nada contra-indica seu uso, exceto por indivíduos portadores de fenilcetonúria.

9.2 MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS

É um comum o efeito alergênico pelo contato com o formaldeído. Esta substância está presente em diversos produtos como cosméticos, medicações tópicas desinfetantes, papel e cigarros, dentre outros. Um estudo experimental desenvolvido com o objetivo de detectar se a dermatite dos olhos era causada pelo formaldeído derivado do aspartame levou seus autores a sugerirem que a região dos olhos que possui alta atividade metabólica pode ser afetada pelo metanol e, subseqüentemente, pelo formaldeído, apesar de não ter sido constatada toxicidade deste adoçante.³⁸

O aspartame, dentre outros adoçantes, pode induzir reações de hipersensibilidade manifestadas através de urticária, prurido e angioedema, havendo a possibilidade de ocorrerem reações alérgicas cruzadas entre este adoçante, a sacarina, e as sulfonamidas. Como já mencionado, atribui-se a este edulcorante a possibilidade de provocar acidose tubular renal, quando consumido em grande quantidade. Entretanto, a ênfase maior é dada à sua contra-indicação para aqueles pacientes portadores de fenilcetonúria, em virtude da presença do aminoácido L-fenilalanina em sua constituição.⁵

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aspartame é um adoçante substitutivo do açúcar amplamente difundido no mercado e de baixo valor calórico. Nada foi provado ainda de forma contundente quanto à sua toxicidade ou poder de malignização celular, permitindo, então, que este produto continue a ser livremente comercializado no mercado. Diversos estudos evidenciaram que a quantidade de aspartame consumida pelas pessoas nos produtos disponíveis no mercado é totalmente segura para a saúde.^{2,15,35}

Já foi demonstrado que doses de aspartame iguais ou acima de 100 mg/kg de peso são necessárias para aumentar o nível de metanol sangüíneo, seu subproduto considerado nocivo.³⁵ Diversos estudos buscam respostas quanto à posologia ou aos efeitos adversos que este adoçante sintético possa vir a acarretar. Novos edulcorantes vêm sendo desenvolvidos com o intuito de substituir ou pelo menos diminuir o uso desta substância, porém nenhum destes produtos adoçantes conseguiu superar o poder edulcorante do aspartame, nem conquistou, tampouco, a mesma aceitação pelo público consumidor.

Diversos pesquisadores vêm desenvolvendo novos adoçantes baseados na estrutura molecular da monatina, aminoácido extraído das raízes da *Schlerochiton illicifolius*, que chega a ser 1.400 vezes mais doce que o açúcar natural e sete vezes mais que o aspartame, porém os resultados das experimentações ainda estão em processo.^{39,40}

REFERÊNCIAS

- 1 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Portaria n.540, de 27 de outubro de 1997. Aprova o Regulamento Técnico: Aditivos Alimentares – definições, classificação e emprego. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 28 out. 1997.
- 2 RENWICK, A.G.; NORDMANN, H. First European Conference on Aspartame: putting safety and benefits into perspective: synopsis of presentations and conclusions. **Food Chem. Toxicology**, Exeter, v.45, n.7, p1308-1313, 2007.
- 3 HSIEN, T.J.; CHEN, S. A facile HPLC method for optical purity and quantitative measurements of phenylalanine from the hydrolyzed aspartame under different pH and temperature after its derivatization with a fluorescent reagent. **Amino Acids**, Wien, v.12, p.110-115, 2006.
- 4 MURRAY, T.G. et. al. Methanol poisoning: a rodent model with structural and functional evidence for retinal involvement. **Arch. Ophthalmol.**, Chicago, v.109, n.7, p.1012-1016, 1991.
- 5 BALBANI, A.P.S.; STELZER, L.B.; MONTOVANI, J.C. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. **R. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo, v.72, n.3, p.400-406, 2006.
- 6 PEREIRA, A.V.; MARCOLINO-JUNIOR, L.H.; FATIBELLO-FILHO, O. Determinação espectrofotométrica de aspartame em adoçantes por injeção em fluxo usando um reator em fase sólida contendo fosfato de zinco imobilizado. **Quim. Nova**, São Paulo, v.23, n.2, p.167-172, 2000.
- 7 WERUTSKY, C.A. Mitos e verdades sobre o aspartame. In: SIMPÓSIO EDUCAÇÃO NUTRICIONAL EM DIABETES, 2006, Porto Alegre. Disponível em: <www.abiad.org.br/pdf/novos/anad2006.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2007.

- 8 VOET, D.; VOET, J.G.; PRATT, C.W. **Fundamentos de Bioquímica**. Porto Alegre: Artmed, 2000.
- 9 WALTERS, E. Aspartame, a sweet-tasting dipeptide. 2001. Disponível em: <<http://www.chm.bris.ac.uk/motm/aspartame/aspartameh.html>>. Acesso em: 3 jul. 2007.
- 10 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Portaria n.29, de 13 de janeiro de 1998. Aprova o Regulamento Técnico referente a alimentos para fins especiais. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 mar. 1998.
- 11 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Alimentos: Considerações sobre o uso do edulcorante aspartame em alimentos**. Brasília, DF, 2006. (Informe Técnico nº 17). Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/ALIMENTOS/informes/17_190106.htm>. Acesso em: 15 jun. 2007.
- 12 MEGURO, T.; KASHIWAGI, T.; SATOW, Y. Crystal structure of the low-humidity form of aspartame sweetener. **J. Pept. Res.**, Copenhagen, v.56, n.2, p.97-104, 2000.
- 13 OLIVEIRA, J.E.D. de; MARCHINI, J.S. **Ciências nutricionais**. São Paulo: Sarvier, 1998.
- 14 POSITION of the American Dietetic Association: appropriate use of nutritive and non-nutritive sweeteners. **J. Am. Diet. Assoc.**, Chicago, v.87, n.12, p.1689-1694, 1987.
- 15 TSANG, WING-SUM; CLARK, M.A.; PARRISH, F.W. Determination of aspartame and its breakdown products in soft drinks by reverse-phase chromatography with UV Detection. **J. Agric. Food Chem.**, Washington, DC, v.33, n.4, p.734-738, 1985.
- 16 ZHU, Y. et al. Separation and simultaneous determination of four artificial sweeteners in food and beverages by ion chromatography. **J. Chromatogr. A**, Amsterdam, v.1085, n.1, p.143-146, 2005.
- 17 CASTRO, A.G.; FRANCO, L. Caracterização do consumo de adoçantes alternativos e produtos dietéticos por indivíduos diabéticos. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, Rio de Janeiro, v.46, n.3, p.280-287, 2002.
- 18 TORQUATO, M.T. et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. **São Paulo Med. J.**, v.121, n.6, p.224-230, 2003.
- 19 BLOCK, G. The data support a role for antioxidants in reducing cancer risk. **Nutr. Rev.**, Washington, DC, v.50, n.7, p.207-213, 1992.
- 20 BENEDICT, R.H.; BOBHOLZ, J.H. Multiplesclerosis. **Semin. Neurol.**, New York, v.27, n.1, p.78-85, 2007.
- 21 KHAN, F.; PALLANT, J.F. Use of international classification of functioning, disability and health (ICF) to describe patient-reported disability in multiple sclerosis and identification of relevant environmental factors. **J. Rehabil. Med.**, Uppsala, v.39, n.1, p.63-70, 2007.
- 22 BLUNDELL, J.E.; GREEN, S.M. Effects of sucrose and sweeteners on appetite and energy intake. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, London, v.20, p.S12-17, 1996. Suppl. 2.
- 23 FERRAZ, A.E.P. et al. Atendimento multiprofissional ao paciente com diabetes mellitus no ambulatório de diabéticos do HCFMRP-USP. **Medicina (Ribeirão Preto)**, Ribeirão Preto, v.33, p.170-175, 2000.
- 24 ROSADO, E.L.; MONTEIRO, J.B.R. Obesidade e a substituição de macronutrientes da dieta. **R. Nutr., Campinas**, v.14, n.2, p.145-152, 2001.

- 25 GERALD, M.R. The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace. *Clin. Chem.*, Washington, DC, v.51, p.931-938, 2005.
- 26 ROGERS, P., BLUNDELL, J.E. Evaluation of the influence of intense sweeteners on the short-term control of appetite and caloric intake: a psychobiological approach. In: GRENBY, T.H. (Ed.). **Progress in sweeteners**. London: Elsevier Applied Science, 1989. p.267-289.
- 27 CARDELLO, H.M.A.B.; SILVA, M.A.A.P. da; DAMÁSIO, M.H. Análise descritiva e quantitativa de edulcorantes em diferentes concentrações. *Ci. Tecnol. Alim.*, Campinas, v.20, n.3, p.318-328, 2000.
- 28 CHABRIAT, H. et al. Precipitating factors on headache: a prospective study in a national control-matched survey in migraineurs and nonmigraineurs. *Headache*, Mount Royal, v.39, n.5, p.335-338, 1999.
- 29 BIGAL, M.E.; KRYMCHANTOWSKI, A.V. Migraine triggered by sucralose: a case report. *Headache*, Mount Royal, v.46, n.3, p.515-517, 2006.
- 30 WADE-GALUSKA, T. et al. Aspartame demand in rhesus monkeys: effects of volume and concentration manipulations. *Behav. Processes*, Amsterdam, v.74, n.1, p.71-78, Jan. 2007.
- 31 ARRUDA, J.G.F.; MARTINS, A.T.; AZOUBEL, R.. Ciclamato de sódio e rim fetal. *R. Bras. Saúde Mater. Infant., Recife*, v.3, n.2, p.147-150, 2003.
- 32 SERVIÇO BRASILEIRO DE RESPOSTAS TÉCNICAS. **Uso de edulcorantes**. Brasília, DF, 2006. Disponível em: <<http://sbtr.ibict.br/upload/sbtr3398.pdf>>. Acesso em: 15 jun. 2007.
- 33 GRENBY, T.H. Dental aspects of the use of sweeteners. *Pure Appl. Chem.*, Oxford, v.69, n.4, p.709-714, 1997.
- 34 TSCHANZ, C. et al. (Ed.) **The clinical evaluation of a food additive: assessment of aspartame**. Boca Raton: CRC Press, 1996.
- 35 STEGINK, L.D. et al. Blood methanol concentrations in normal adult subject administered abuse doses of aspartame. *J. Toxicol Environ. Health*, London, v.7, p.281-290, 1981.
- 36 ANTUNES, L.M.G.; ARAUJO, M.C.P. Mutagenicidade e antimutagenicidade dos principais corantes para alimentos. *R. Nutr., Campinas*, v.13, n.2, p.81-88, 2000.
- 37 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Especialistas garantem que o aspartame não causa problemas à saúde. *Anvisa Divulga: Notícias*, Brasília, DF, 1999. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/1999/191199_1.htm>. Acesso em: 15 jun. 2007.
- 38 HILL, A.M.; BELSITO, D.V. Systemic contact dermatitis of the eyelids caused by formaldehyde derived from aspartame? *Contact Derm.*, Copenhagen, v.49, n.5, p.258-259, 2003.
- 39 KUCK, D.W. Fabricado adoçante 1400 vezes mais doce que açúcar comum: **Unicamp sintetiza compostos derivados de substância presente em árvore sul-africana**. *Ci. Hoje online*, Rio de Janeiro, 2003. Disponível em: <http://cienciahoje.uol.com.br/controlPanel/materia/view/3020>. Acesso em: 15 jun. 2007.
- 40 CAMARGO, E.C.F. **Preparação de aminoácidos não proteínogênicos, estruturalmente relacionados ao adoçante natural Monatina**. 2003. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003. Disponível em: <<http://biq.iqm.unicamp.br/arquivos/teses/ficha54479.htm>>. Acesso em: 15 jun. 2007.

Estresse oxidativo e ação dos agentes antioxidantes na aterosclerose

*Cátia Maria Guanaes Silva
Matra Dias Sampaio
Ramon dos Santos El-Bachá
Roberto Paulo Correia de Araújo*

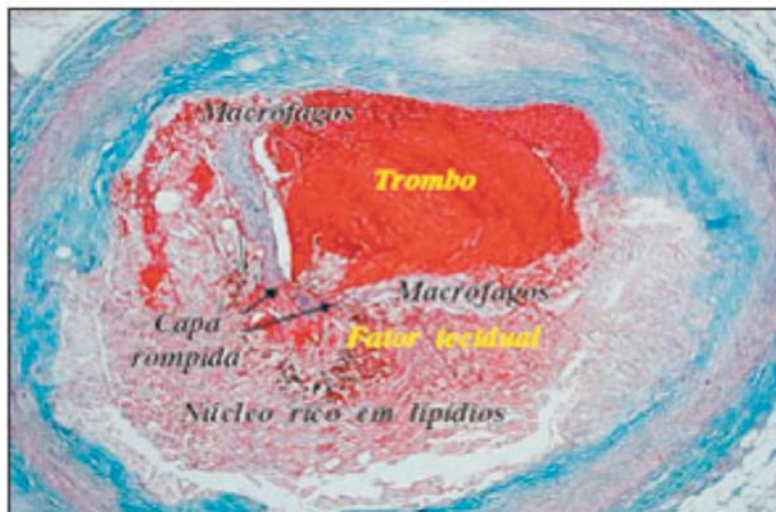


Imagem histológica de uma placa vulnerável (fibroateroma de capa fina), com sinais de inflamação (infiltração de macrófagos), com a capa fibrosa delgada e rompida, observando-se trombose intravascular oclusiva e um núcleo central necrosado com grande volume de material lipídico.

Nota: Disponível em: <http://www.rbc.org.br/detalhe_artigo.asp?id=71>.

O conceito de aterosclerose foi criado por Marchand, em 1904, para descrever a esclerose de vasos acompanhada de depósitos gordurosos. A palavra aterosclerose tem origem no grego athère, 'placa' e skleros 'duro' e significa, literalmente, 'endurecimento da artéria'. Esse processo engloba uma série de lesões da parede arterial produzidas por diversos agentes patogênicos. A aterosclerose deixou de ser vista como uma doença de lipídios para ser estudada como um processo dinâmico e progressivo oriundo da disfunção endotelial e do processo inflamatório. A utilização de agentes antioxidantes pode representar uma nova abordagem na inibição dos danos provocados pelo excesso de radicais livres. Atualmente, combinam-se as hipóteses de inflamação, estresse oxidativo e disfunção do endotélio vascular como importantes fatores ligados à aterogênese, intermediando a relação entre fatores de risco e indução do ateroma. Todos esses fatores podem ser favorecidos ou mediados por estresse oxidativo.

1 CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

O conceito de aterosclerose foi criado por Marchand, em 1904, para descrever a esclerose de vasos acompanhada de depósitos gordurosos. A palavra *aterosclerose* tem origem no grego *athére*, 'placa' e *skleros* 'duro' e significa, literalmente, 'endurecimento da artéria'. Esse processo engloba uma série de lesões da parede arterial produzidas por diversos agentes patogênicos.

Os grandes patologistas do século XIX identificaram a aterosclerose como uma patologia independente e a consideraram como derivada do processo normal de envelhecimento do ser humano. Entretanto, a etiologia da aterosclerose ainda é controversa, e a cada ano surgem novas hipóteses etiopatogênicas.²

Em 1980, Furchgott e Zawadzki descreveram o fator de relaxamento do endotélio (EDRF), posteriormente identificado como o óxido nítrico (NO), desencadeando uma série de estudos sobre o endotélio e a sua importância em várias condições clínicas, incluindo a aterosclerose.¹

A teoria oxidativa se constitui em uma das hipóteses etiopatogênicas para a aterosclerose e postula a importância da modificação oxidativa do LDL, um complexo de lipídios polares neutros, composto por uma proteína de grande peso molecular (a apolipoproteína B) e antioxidantes lipofílicos (alfa-tocoferol e betacarotenos).²

As evidências sobre a hipótese oxidativa da aterosclerose são consistentes. A modificação oxidativa da LDL é importante e, possivelmente, obrigatória no desenvolvimento das lesões ateroscleróticas. Evidências químicas de oxidação lipídica são observadas em todos os estágios da aterogênese, e as defesas antioxidantes naturais (endógenas) podem ser insuficientes.^{2,3,4}

O organismo humano está sujeito ao estresse oxidativo causado por radicais livres provenientes do meio ambiente ou gerado pelo próprio organismo. Entre as biomoléculas que são alvo dessas espécies encontram-se as que compõem membranas celulares e proteínas, além de DNA e RNA.⁵

Alguns autores relatam que os radicais livres, além do próprio processo de envelhecimento, estão envolvidos em aproximadamente 40 doenças, entre as quais a aterosclerose.⁶ Além disso, os danos oxidativos in-

duzidos nas células e tecidos têm sido relacionados também com a etiologia de doenças como câncer, cardiopatias e problemas pulmonares.^{6,7,8}

A utilização de compostos antioxidantes encontrados na dieta ou mesmo sintéticos é um dos mecanismos de defesa contra os radicais livres que podem ser empregados nas indústrias de alimentos, cosméticos, bebidas e, também, na medicina.⁶

Diante desse contexto, a aterosclerose deixou de ser vista como uma doença de lipídios, para ser estudada como um processo dinâmico e progressivo oriundo da disfunção endotelial e de inflamação.^{1,3}

Neste capítulo faz-se uma revisão da literatura sobre aterosclerose, uma alteração responsável pela etiologia de diversas doenças, enfatizando o estresse oxidativo como fator etiopatogênico.

2 ETIOPATOGENIA DA ATEROSCLEROSE

A origem da aterosclerose é incerta, porém a teoria corrente é a de que o início da lesão seja no endotélio por mecanismo hemodinâmico.

O endotélio é uma camada única e contínua de células organizadas em forma de fuso que separa o sangue da parede vascular e do interstício.³ O fluxo sanguíneo, com a sua força de cisalhamento (*shear stress*), atua sobre as células endoteliais através de uma cascata de eventos que conduzem à produção de óxido nítrico (NO) pela enzima NO-sintase endotelial. O período de vida esperado das células endoteliais em adultos é de cerca de 30 anos, após o que tendem a morrer, sendo substituídas pelo crescimento de células vizinhas. No entanto, o endotélio regenerado parece não possuir a mesma habilidade para liberação dos fatores que inibem a contração, e sua resposta a estímulos torna-se diminuída.^{3,9,10}

Em condições fisiológicas, por promover alterações funcionais adaptativas, o endotélio contribui com a homeostase vascular, que é o resultado da regulação dinâmica das alterações funcionais adaptativas. Essas funções ocorrem estando o endotélio em condições fisiológicas e resultam na liberação de substâncias autócrinas e parácrinas com atividades pró- e anticoagulantes, capazes de promover adesão celular e ações vasoativas.^{1,9}

O endotélio apresenta papel fundamental no início e na perpetuação do processo inflamatório crônico vascular, principalmente através de

sua capacidade de secretar citocinas e moléculas de adesão. Embora o endotélio não permita normalmente a aderência de leucócitos, as células endoteliais, nas fases precoces da aterosclerose, expressam moléculas de adesão, em função de estímulos de substâncias como interleucina 1 (IL-1), fator alfa de necrose tumoral (TNF- α), proteína C reativa (PCR), ocorrendo o recrutamento de células inflamatórias com posterior migração transendotelial e penetração na íntima do vaso. A liberação contínua de citocinas pelo endotélio e pelas células espumosas perpetua o processo inflamatório e o acúmulo de lipídios, influenciando também a atividade das células musculares lisas.^{1,9,10}

Pelo endotélio circulam os ácidos graxos e o colesterol, substâncias essenciais ao metabolismo, que, por serem não solúveis em água, necessitam de um sistema de transporte específico, que permita sua circulação através do plasma sanguíneo desde os sítios onde estão estocados até as células-alvo.^{4,10,11}

As lipoproteínas são, na verdade, um invólucro para onde os lipídios podem ser carreados pela circulação e são formadas fundamentalmente por fosfolipídios, triglicérides, colesterol e ésteres de colesterol, agrupados por conjuntos de proteínas com propriedades hidrofílicas e hidrofóbicas, as denominadas apoproteínas. Esse conjunto forma um glóbulo com um núcleo lipídico rico em triglicérides e ésteres de colesterol encapsulados pelos fosfolipídios e moléculas de colesterol livre e apoproteínas.^{4,10,11,12}

Cada lipoproteína possui tamanho e conteúdo próprios e desempenha um papel específico no transporte de colesterol e triglicérides. São elas: quilomícron, lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL).^{10,11}

A molécula LDL é um complexo de lipídios polares e neutros composta por uma proteína de grande peso molecular (apolipoproteína B) e antioxidantes lipofílicos (α -tocoferol e b-caroteno).⁴ É praticamente depletada de triglicérides, contendo fundamentalmente colesterol, sendo, portanto, a responsável pela distribuição de colesterol livre para as células periféricas e para a produção de esteróides.^{10,11}

As lipoproteínas atravessam as células endoteliais intactas por transporte vesicular (transcitose) que não requer receptores. Como a magnitu-

de desse transporte é concentração-dependente, níveis elevados de LDL resultam em aumento da quantidade do composto que atinge a íntima, a mais interna das três túnicas das artérias, formada pelo endotélio, camada única de células planas ou escamosas de forma oval ou fusiforme orientadas segundo a direção da corrente sanguínea, com núcleos arredondados ovóides ou achatados, e por uma camada subendotelial de tecido conjuntivo delicado constituído de colágeno, elastina e glicoproteínas. Na íntima, essas LDL são aprisionadas numa trama de fibras e fibrilas secretadas pelas células parietais através de endotélio intacto.^{4,5,9}

A fração lipoprotéica conhecida como HDL é constituída por um grupo de partículas originalmente obtidas por ultracentrifugação do plasma, com densidade entre 1,063 e 1,25 g/ml, sendo as menores (7-17 nm de diâmetro). As principais apolipoproteínas da HDL são apoA-I e apoA-II, embora outras — apoA-IV, apoA-V, apoC-I, apoC-II, apoC-III, apoD e apoE — possam estar presentes. A HDL também serve como eficaz transportador plasmático de proteínas envolvidas com o metabolismo lipídico, como proteína transportadora de éster de colesterol (CETP), lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT) e proteína transportadora de fosfolipídios (PLTP), que participam ativamente das vias metabólicas da HDL.^{4,5,9} A célula endotelial vascular produz o óxido nítrico (NO) a partir do aminoácido L-arginina em um processo catalisado pela enzima óxido-nítrico-sintase (NOs).^{2,4}

Além da sua ação vasodilatadora, o NO inibe a adesão e a agregação plaquetária,¹¹ impede a proliferação do músculo liso vascular,¹⁰ limita o recrutamento vascular de leucócitos¹¹ e inibe a produção do fator tecidual, que é um determinante crítico na geração do trombo.^{1,3,10}

A ação contrária ao NO é realizada pela endotelina-1 (ET1), peptídeo vasoconstritor secretado pelas células endoteliais em resposta à insulina e outros agonistas. Níveis elevados de ET1 são observados em indivíduos com resistência insulínica (RI) e naqueles com aterosclerose, sugerindo um possível mecanismo patogenético. Além disso, aumenta a atividade central e periférica do sistema nervoso simpático, e possui ação natriurética e de estímulo ao sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por outro lado, a ET1 também causa dano à função endotelial por induzir a atividade da NADPH-oxidase.^{1,3,10}

A inflamação, particularmente, é o fenômeno básico que determina a desestabilização da placa e culmina com ruptura do ateroma, trombose oclusiva e eventos clínicos agudos. Eventos inflamatórios na placa aterosclerótica incluem: infiltração de leucócitos mononucleares, aumento da expressão e atividade de metaloproteinases de matriz, aumento da expressão de fatores pró-trombóticos e morte celular programada (apoptose) de células musculares lisas e endoteliais.^{1,2,3}

Na presença de fatores inflamatórios e de fatores de risco cardiovascular mais frequentes, há perda da ação protetora do endotélio, com aumento da propensão à vasoconstrição, trombose, inflamação e proliferação celular na parede do vaso. Assim, a perda da atividade biológica do NO, denominada disfunção endotelial, pode ser o evento desencadeante da doença aterosclerótica vascular em humanos,² e a sua avaliação, um marcador precoce de risco de aterosclerose.^{1,3}

No vaso lesado, ocorre um afluxo de macrófagos que, quando ativados, liberam radicais superóxido, peróxido de hidrogênio e enzimas hidrolíticas, produtos que, além de lesarem células vizinhas, estimulam a proliferação de músculo liso subendotelial.¹

A disfunção endotelial é um evento precoce na doença vascular, ocorrendo antes que se possa detectar qualquer alteração morfológica do vaso. As evidências científicas sugerem que a disfunção endotelial ocorre bem antes das manifestações clínicas das alterações vasculares estruturais provocadas pela aterosclerose, e que a avaliação clínica da disfunção endotelial pode servir como preditor de eventos cardiovasculares, sendo um marcador da atividade da doença aterosclerótica.^{1,3}

Inflamação, estresse oxidativo e disfunção do endotélio vascular constituem importantes fatores ligados à aterogênese, intermediando a relação entre fatores de risco e indução do ateroma. Todos esses fatores podem ser favorecidos ou mediados por estresse oxidativo, que é a produção excessiva ou não compensada de espécies reativas de oxigênio.^{4,6}

3 ESTRESSE OXIDATIVO E RADICAIS LIVRES

O entendimento do estresse oxidativo implica em comentários sobre radicais livres. De maneira simples, o termo radical livre refere-se a toda molécula que possui um elétron não pareado em um de seus orbitais.

Este elétron livre favorece a recepção de outras moléculas, o que torna os radicais livres extremamente reativos, inclusive com moléculas orgânicas, produzindo reações biológicas lesivas. Os radicais livres têm vida média de milésimos de segundo, mas, eventualmente, podem tornar-se estáveis.^{6,13,14} Em razão de sua exposição ao oxigênio molecular, são produzidos continuamente durante os processos metabólicos e atuam como mediadores para a transferência de elétrons em várias reações bioquímicas, desempenhando funções relevantes no metabolismo.¹⁵ A presença de um ou mais elétrons não pareados nos orbitais externos determina uma atração para um campo magnético, o que permite reagir com qualquer composto situado próximo à sua órbita externa, passando a ter uma função oxidante ou redutora.^{16,17} Podem ceder o elétron solitário e ser oxidados; ou podem receber outro elétron e ser reduzidos.¹⁸

É conveniente recordar que reações de redução implicam em ganho de elétrons, e as de oxidação, em perda. Portanto, quando, no metabolismo normal, ocorrer uma redução do oxigênio molecular (O_2), este ganhará um elétron, formando o radical superóxido (O_2^-), considerado instável por possuir número ímpar de elétrons na última camada L.¹⁸

O oxigênio molecular é um reagente abundante, o mais atrativo agente oxidante, e pode ser utilizado em muitas reações de oxidação. O oxigênio molecular reage com a maioria dos substratos orgânicos, segundo um mecanismo radicalar, geralmente com baixa seletividade. Através da sua complexação a um centro metálico, este mecanismo radicalar pode ser eliminado pela ativação da molécula de dióxigênio.¹⁹

O oxigênio molecular (O_2) é um birradical de 16 elétrons que, embora apresente um elétron não-emparelhado na última camada de cada átomo, é estável, pois estes elétrons gravitam com o mesmo *spin*, impedindo o O_2 de atacar um orbital completo de outra molécula. Esta condição lhe confere características de potente oxidante, ou seja, receptor de elétrons de outras moléculas que também tenham um elétron não pareado, como os metais de transição. Se ocorrer a entrada de energia, um dos elétrons não emparelhados inverte seu *spin*, formando então uma molécula mais reativa chamada oxigênio singular (*singlet*).¹⁹

As principais fontes endógenas de radicais livres são as organelas citoplasmáticas como, por exemplo, mitocôndrias e membrana celular que metabolizam o oxigênio, moléculas nitrogenadas e cloro, gerando

grande quantidade de metabólitos,¹⁷ cujo alvo celular (proteínas, lipídios, carboidratos e DNA) está relacionado com o seu sítio de formação.^{17,20} São fontes exógenas de radicais livres: as radiações gama e ultravioleta, determinados medicamentos, a dieta, o cigarro e os poluentes ambientais.^{6,16,17}

Diversas classes de moléculas são susceptíveis ao ataque de espécies reativas de oxigênio, incluindo proteínas, aminoácidos, lipídios, além de ácidos graxos poliinsaturados, que formam hidroperóxidos. Esses hidroperóxidos contribuem para a deterioração e disfunção em células e membranas celulares²¹ incluindo lesão tecidual, mutação, carcinogênese, comprometimento do sistema imunológico, doenças e morte celular.^{15,22}

Os radicais livres passam a ter um efeito prejudicial ao nosso organismo quando ocorre um aumento excessivo na sua produção ou diminuição de agentes antioxidantes. Em qualquer dessas situações, começa a predominar um excesso de radicais livres no organismo, o denominado estresse oxidativo.^{10,12,23}

O oxigênio é utilizado como aceptor final de elétrons pelos organismos aeróbicos, uma vez que permite elevada produção de energia na respiração, em consequência de seu alto potencial eletroquímico. Entretanto, graças à sua configuração eletrônica, o oxigênio pode sofrer reduções parciais, sendo a oxidação parte fundamental da vida aeróbica e do nosso metabolismo. Assim, os radicais livres são produzidos naturalmente ou por alguma disfunção biológica e se encontram centrados nos átomos de oxigênio ou nitrogênio. Esses radicais ou moléculas reativas que possam gerá-los são denominados espécies reativas de oxigênio (EROs) ou espécies reativas de nitrogênio (ERNs).^{5,9,10}

As EROs incluem as espécies radicalares e outras que, embora não possuam elétrons desemparelhados, são muito reativas em decorrência de sua instabilidade, razão pela qual esse termo tem sido mais utilizado. As espécies químicas na forma de radicais livres centradas no oxigênio são de grande interesse na área biológica, uma vez que, a partir delas, podem ser geradas espécies reativas envolvendo outros átomos.^{5,10}

O organismo humano sofre ação constante de EROs e ERNs gerada em processos inflamatórios por alguma disfunção biológica ou proveniente dos alimentos. As principais EROs (derivadas do oxigênio) distribuem-se

em dois grupos: os radicalares — hidroxil (HO^\bullet), superóxido (O_2^-), peróxil (ROO^\bullet) e alcoxil (RO^\bullet) — e os não-radicalares — oxigênio, peróxido de hidrogênio e ácido hipocloroso. Dentre as ERNs incluem-se: óxido nítrico ($^\bullet\text{NO}$), óxido nitroso (N_2O_3), ácido nitroso (HNO_2), nitritos (NO_2^-), nitratos (NO_3^-) e peroxinitrito (ONOO^-).^{1,3} Enquanto alguns deles podem ser altamente reativos no organismo, atacando lipídios, proteínas e DNA, outros são reativos apenas com os lipídios. Existem ainda alguns que são pouco reativos, mas, apesar disso, podem gerar espécies danosas.^{1,3}

Os radicais livres tomam parte na destruição de microrganismos durante o processo de fagocitose, mecanismo essencial na defesa contra infecções, e atuam como fatores de sinalização intracelular, induzindo à apoptose.¹⁰ Quanto aos efeitos adversos, sua produção tem sido implicada na carcinogênese, na progressão de doenças cardiovasculares, na patogênese da sepse e doenças oculares (catarata e degeneração macular), em complicações do *diabetes mellitus*, disfunções cognitivas associadas ao envelhecimento e também na isquemia tecidual seguida de reperfusão, procedimento que ocorre em intervenções cirúrgicas.¹⁰

Se o O_2 é parcialmente reduzido pela recepção de dois elétrons, o produto é o peróxido de hidrogênio (H_2O_2); se receber apenas um elétron, o produto será o radical superóxido (O_2^-).¹⁰

O peróxido de hidrogênio (H_2O_2) isoladamente é praticamente inócuo, porém pode se difundir facilmente através das membranas celulares como, por exemplo, a membrana do núcleo. Como a célula possui metais de transição, ocorre geração do radical hidroxil (HO^\bullet) em seu interior.^{1,3,4} O H_2O_2 , por ter seus orbitais externos completos, não é considerado um verdadeiro radical livre, porém, por ser uma substância altamente hidrossolúvel e penetrar facilmente na célula, age como precursor da formação de outros radicais livres. O peróxido de hidrogênio e o superóxido são extremamente tóxicos, pois atacam os ácidos graxos das membranas celulares, causando lesão celular. Sua toxicidade se deve, em grande parte, à conversão em $^\bullet\text{OH}$.¹⁰

Os radicais livres como $^\bullet\text{OH}$ são altamente reativos, causando quebra e modificações nas bases de DNA, alterações na expressão genética, mutação e apoptose celular, alterações de cadeias protéicas e peroxidação lipídica com conseqüente prejuízo do transporte intercelular. A peroxidação lipídica produzida nas paredes do endotélio vascular contribui para a

aterosclerose, risco de acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio.¹⁰ É o radical mais deletério ao organismo, sendo formado principalmente por dois mecanismos: reação de H_2O_2 com metais de transição e homólise da água por exposição a radiação ionizante.^{2,9}

O radical superóxido, uma das principais EROs de interesse biológico, reage de modo rápido e favorável com o NO, inibindo sua bioatividade e gerando espécies reativas oxidantes secundárias, como o ONOO⁻, um potente oxidante capaz de oxidar moléculas de LDL, causar disfunção vascular e nitrificar os resíduos de tirosina das proteínas.^{2,9}

O superóxido é gerado pela reação entre moléculas de substâncias que participam da cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria e no retículo endoplasmático e outras reações, como as das catecolaminas e dos tetrahydrofolatos com o oxigênio, em decorrência do metabolismo aeróbico. Apenas uma pequena fração do oxigênio inspirado é utilizada para fabricar radicais superóxido gerados por acidentes químicos, consequência natural da existência de moléculas do organismo que necessitam de oxigênio. As células fagocitárias produzem superóxido como parte do mecanismo de defesa imunológica para eliminar microrganismos patogênicos; nas doenças inflamatórias crônicas, esta produção torna-se excessiva, provocando lesões nos tecidos.¹²

O óxido nítrico é um produto gasoso instável e altamente difusível, um intermediário químico capaz de exercer efeitos na transdução de sinais biológicos específicos de maneira autócrina (na própria célula de origem) ou parácrina (em células contíguas). A óxido-nítrico-sintase (NOS) é a enzima responsável pela síntese de NO, tendo sido identificadas três isoformas distintas: NOS neuronal (tipo I), NOS indutível (tipo II) e NOS endotelial (tipo III).¹ As isoformas de NOS catalisam reação da L-arginina para NO e L-citrulina. Isoformas dessa enzima estão presentes no endotélio e nos macrófagos. A síntese de NO é influenciada por vários co-fatores como a tetrahydrobiopterina, o inibidor da NOS endógena dimetilarginina assimétrica (ADMA) e a disponibilidade do substrato. A enzima superóxido dismutase (SOD) previne a conversão do óxido nítrico em suas formas oxidativas, apresentando efeito sinérgico com a L-arginina.¹⁰ Entre suas principais funções destacam-se a regulação da pressão arterial e a sinalização intercelular. Seu efeito tóxico, como radical livre, contribui de modo importante para a lesão tecidual que ocorre nos

processos inflamatórios crônicos e também na sepse. Promove relaxamento do endotélio vascular (vasodilatação com redução da resistência periférica), inibe agregação plaquetária e desempenha importante papel na síndrome de lesão por isquemia-reperfusão. Além da situação de reperfusão pós-isquemia, a superprodução de óxido nítrico por macrófagos durante a inflamação tem sido associada ao choque séptico e a outros processos crônicos relacionados com a presença de macrófagos ativados.¹⁰

A formação das EROs ocorre usualmente através de um processo enzimático, estimulado por agonistas específicos, cujos níveis estão em condições patológicas. O equilíbrio interativo entre estas moléculas reativas de oxigênio é determinante para a função celular, por meio de regulação de proteínas específicas e lipídios. Dessa forma, a disfunção endotelial decorrente da ação dos radicais livres pode ser resumida como uma disfunção da sinalização redox vascular, ou seja, uma transdução de sinais celulares mediada por reações de transferência de elétrons, envolvendo radicais livres.^{1,2,3,5,9}

A produção excessiva de EROs ou a diminuição das defesas antioxidantes leva à toxicidade celular por dois mecanismos: desequilíbrio na sinalização das células vasculares, agindo as EROs como segundo mensageiro intracelular; toxicidade química direta das EROs pela alta reatividade destas espécies contra todos os componentes químicos celulares, que pode danificar o DNA e levar à apoptose.^{1,3}

Uma das principais vias finais do estresse oxidativo é a perda da bioatividade do NO, com conseqüente redução da capacidade vasodilatadora dependente do endotélio.¹⁰ O estresse oxidativo, que reduz a biodisponibilidade do óxido nítrico, está envolvido na oxidação da lipoproteína de baixa densidade e constitui o segundo mensageiro intracelular de fatores de crescimento indutores de proliferação, secreção de matriz extracelular, diferenciação e senescência.^{10,12,24}

O estresse oxidativo é um importante indutor do fator de transcrição NF- κ B, que estimula a transcrição de um programa gênico relacionado com a inflamação. Recentemente, vem sendo reconhecida a importância da via de sinalização CD40/CD40L no controle de todos esses processos.^{10,12} É interessante notar que muitos desses fenômenos são modulados por espécies reativas de oxigênio, sugerindo a participação do estresse oxidativo na ruptura da placa aterosclerótica.^{10,12}

As evidências sobre a hipótese oxidativa da aterosclerose são consistentes. A modificação oxidativa da LDL é importante e, possivelmente, obrigatória no desenvolvimento das lesões ateroscleróticas. Evidências químicas de oxidação lipídica são observadas em todos os estágios da aterogênese, e as defesas antioxidantes naturais (endógenas) podem ser insuficientes.^{1,2,4}

Entretanto, é necessário ressaltar a característica multifatorial na etiopatogenia da aterosclerose. Por exemplo, pode a patologia ser exacerbada pela fumaça do cigarro, uma vez que, sendo rica em ferro, catalisa a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Tal oxidação estimula a internalização de colesterol nos macrófagos, que, em conseqüência, se convertem em células espumosas, contribuindo para a formação da placa de ateroma.¹⁸

Outros fatores podem aumentar o número de radicais livres, incrementando as reações de oxidação e favorecendo a diminuição dos antioxidantes celulares, sendo considerados fatores de risco para a aterosclerose: o uso de determinados medicamentos, as condições nutricionais da dieta, o consumo de álcool, a poluição do ar, a hereditariedade e o sedentarismo.²⁵

4 AS VITAMINAS COMO AGENTES ANTIOXIDANTES

As lesões causadas pelos radicais livres nas células podem ser prevenidas ou reduzidas por meio da atividade de antioxidantes, que são encontrados em muitos alimentos.¹⁷ Os antioxidantes podem ser definidos como qualquer substância que, presente em baixas concentrações em comparação com um substrato oxidável, atrasa ou inibe a oxidação desse substrato de maneira eficaz.^{6,8,15,17}

Os compostos antioxidantes encontrados na dieta ou mesmo os sintéticos constituem um dos mecanismos de defesa contra os radicais livres e podem ser empregados na indústria de alimentos, cosméticos, bebidas, como também na medicina, podendo muitas vezes acontecer que os próprios medicamentos aumentem a geração intracelular desses radicais livres.^{6,26} Com exceção da vitamina E (a-tocoferol), que é um antioxidante estrutural da membrana, a maior parte dos agentes antioxidantes está no meio intracelular.¹⁸

Os antioxidantes agem em três linhas de defesa orgânica contra as espécies reativas de oxigênio (EROs): prevenção, interceptação e reparo.^{6,15,27}

A primeira linha, a de prevenção, se caracteriza pela proteção contra a formação das substâncias agressoras.^{15,27} Esse impedimento se dá principalmente pela inibição das reações em cadeia com o ferro e o cobre.⁶

Na segunda linha, os antioxidantes precisam interceptar os radicais livres, que, uma vez formados, iniciam suas atividades destrutivas.^{15,27} Essa interceptação impede o ataque sobre lipídios, aminoácidos das proteínas, a dupla ligação dos ácidos graxos poliinsaturados e as bases do DNA, evitando a formação de lesões e a perda da integridade celular. Nesse processo, os antioxidantes obtidos da dieta, tais como os flavonóides, carotenóides e as vitaminas C, E e A são extremamente importantes.⁶

A última linha, o reparo, ocorre quando a prevenção e a interceptação não foram completamente efetivas, e os produtos da destruição pelos radicais livres estão sendo continuamente formados em baixas quantidades e podem se acumular no organismo.^{15,27} Esse processo está relacionado com a remoção de danos da molécula de DNA e a reconstituição das membranas celulares danificadas. Em algumas situações, pode ocorrer uma adaptação do organismo em resposta à geração desses radicais com o aumento da síntese de enzimas antioxidantes.⁶

A classificação mais utilizada para o sistema de defesa antioxidante é a que o divide em enzimático e não-enzimático. A composição enzimática do sistema consiste em enzimas produzidas no organismo, presentes nas células e na circulação sanguínea; e a não-enzimática, em vitaminas e outras substâncias como, por exemplo, os flavonóides.^{15,17,28}

Dos componentes não-enzimáticos da defesa antioxidante destacam-se alguns minerais (cobre, manganês, zinco, selênio, ferro), vitaminas (vitamina C, vitamina E, vitamina A), carotenóides (beta-caroteno, licopeno, luteína), bioflavonóides (genisteína, quercetina), taninos (catequinas),¹⁷ proteínas do plasma, glutatona, clorofilina, L-cisteína e curcumina.^{6,15}

As vitaminas são substâncias orgânicas de pequeno peso molecular, que agem em pequenas doses, sem qualquer valor energético intrínseco. É necessário que sejam fornecidas ao organismo — incapaz de assegurar sua

biossíntese —, a fim de promover crescimento, manutenção da vida e da capacidade reprodutiva animal e humana.^{29,30} Alguns autores as consideram excelentes antioxidantes, capazes de seqüestrar os radicais livres com grande eficiência e restabelecer as defesas do organismo.^{6,20}

4.1 VITAMINA C

A vitamina C, também conhecida como ácido ascórbico, é uma vitamina cristalina, hidrossolúvel e com sabor ácido; em razão da sua hidrossolubilidade, não é capaz de agir nos compartimentos lipofílicos, inibindo a peroxidação lipídica.⁶ Encontra-se no organismo humano sob a forma de ascorbato,⁹ e o calor, a exposição ao ar e o meio alcalino aceleram sua oxidação.²⁹

O homem é incapaz de sintetizar o ácido ascórbico devido à ausência de uma enzima hepática denominada L-gulonolactona-oxidase, que tem como função catalisar a conversão da L-gulonolactona em ácido ascórbico; em consequência disso, necessita de vitamina C dietética para prevenção de doenças como, por exemplo, o escorbuto.^{29,31}

As principais fontes dietéticas de vitamina C são frutas (acerola, caju, goiaba, manga, mamão, morango, laranja, limão, tangerina), folhas e vegetais crus, e tomates.²⁹

Geralmente, a vitamina C é consumida em grandes doses, sendo adicionada a muitos produtos alimentares para inibir a formação de metabólitos nitrosos carcinogênicos. Além disso, é absorvida de forma rápida e eficiente por um processo dependente de energia.⁶ O ácido ascórbico é o antioxidante mais eficaz no sangue humano e pode ser importante na proteção contra oxidantes de doenças relacionadas com o estresse e a degeneração.²⁹

O ascorbato desempenha papéis metabólicos fundamentais no organismo humano, atuando como agente redutor de metais de transição (em particular Fe^{3+} e Cu^{2+}) presentes nos sítios ativos das enzimas ou nas formas livres. Por ser um bom agente redutor, pode ser oxidado pela maioria dos radicais livres (EROs e ERNs) presentes nos compartimentos aquosos dos tecidos orgânicos⁹ e reage diretamente com o oxigênio simples, radical hidroxil e radical superóxido, especialmente quando o ali-

mento está em contato com o cobre, o ferro ou enzimas oxidativas.^{29,30} Tendo em vista que o ascorbato converte os radicais livres em espécies inofensivas e que seus derivados são pouco reativos, a vitamina C age como antioxidante *in vivo*.⁹

Pode-se considerar que o ascorbato possui também propriedades pró-oxidantes, pois os íons Fe^{2+} e Cu^+ reagem com o peróxido de hidrogênio gerando radical hidroxil. Assim sendo, ele pode induzir indiretamente as reações de radicais livres, porém, em função de o ferro encontrar-se, na maior parte do tempo, ligado a proteínas de transporte ou armazenamento, as propriedades antioxidantes do ascorbato suplantam suas propriedades pró-oxidantes.⁹

A vitamina C ocorre naturalmente em alimentos sob duas formas: a forma reduzida (ácido ascórbico) e a forma oxidada (ácido desidroascórbico), ambas fisiologicamente ativas e encontradas nos tecidos orgânicos.²⁹

O ácido ascórbico é necessário para a conversão do colesterol em ácidos graxos, sendo também requerido para a hidroxilação da prolina. Desse modo, na ausência do ascorbato, a produção do colágeno sofre uma diminuição da hidroxilação e não compõe adequadamente suas fibras, resultando em fragilidade dos vasos sanguíneos.³²

A vitamina C pode agir como doador de hidrogênio a fim de reverter a oxidação, sendo, portanto, considerada um antioxidante que reage com radicais livres e inativa-os antes que cause danos a proteínas e lipídios.³³ A inibição da oxidação da LDL se dá através do bloqueio de ligações de íons metálicos à apolipoproteína B.³⁴

Pesquisas vêm sendo realizadas no intuito de determinar que altas doses de ácido ascórbico parecem ser necessárias para proteger a LDL da oxidação. Em camundongos portadores de aterosclerose induzida, doses diárias de vitamina C de 15mg/100g de peso da cobaia favoreceram a diminuição da aterogenicidade. Além disso, lesões severas de aterosclerose na veia aorta de ratos com dieta rica em colesterol foram prevenidas pela presença do ácido ascórbico, provavelmente pela oxidação da LDL.³⁵ Dessa maneira, a vitamina C parece estar indicada na prevenção da hipercolesterolemia, patologia que favorece o processo aterosclerótico.³⁶

Para avaliar este fato, realizou-se um estudo *in vitro* comparando-se a oxidação da LDL de indivíduos normais e com hipercolesterolemia, na ausência e na presença de diferentes doses de ácido ascórbico. Pacientes com hipercolesterolemia demonstraram uma tendência significativa à oxidação do LDL e requereram uma alta quantidade de ascorbato para reduzir os níveis desta oxidação. Tal fato demonstra a necessidade de desenvolvimento de uma suplementação antioxidante para pacientes portadores de hipercolesterolemia, indutora da aterosclerose.³⁷

Nos Estados Unidos, estudos epidemiológicos de longo prazo demonstraram que indivíduos que receberam doses máximas de vitamina C (>50mg/dia) apresentaram mortalidade abaixo da média populacional e, em um período de dez anos, houve a diminuição da mortalidade por doenças cardiovasculares.³⁸ No entanto, revisões posteriores e estudos de meta-análise sobre a relação entre antioxidantes e aterosclerose não confirmam essa evidência. A análise de estudos clínicos aleatórios com mais de 100 pacientes mostrou uma redução pouco nítida da prevalência e mortalidade por doenças cardiovasculares.³⁹

4.2 VITAMINA E

A vitamina E é um antioxidante dietético disponível nos óleos vegetais. É parte da família dos tocoferóis, tocotrienóis e suas formas isoméricas: a, b, g, d. Formam, assim, um total de oito membros sendo o a-tocoferol o mais importante.⁴⁰ A forma a-tocoferol é a mais ativa no plasma e responde por 90% da atividade vitamínica nos tecidos.^{6,9,15} Nas membranas celulares e em lipoproteínas circulantes, a vitamina E é a mais representativa, sendo considerada a principal antagonista da peroxidação lipídica.⁴¹

Sua função como antioxidante é proteger os tecidos adiposos do ataque de radicais livres, como, por exemplo, a formação de radicais peróxidos a partir de ácidos graxos poliinsaturados nas membranas fosfolipídicas.¹⁵ Evidências recentes sugerem que essa vitamina impede ou minimiza os danos provocados por esses radicais quando associados a patologias como câncer, artrite, catarata e ao envelhecimento.^{6,42}

A ação protetora da membrana é importante para o bom funcionamento da barreira endotelial e, conseqüentemente, da redução da prolifere-

ração de células musculares da média e de fatores quimiotáticos de monócitos.⁴³

A vitamina E tem a capacidade de impedir a propagação das reações em cadeia induzidas pelos radicais livres nas membranas biológicas, evitando a oxidação de constituintes essenciais dos tecidos, como a ubiquinona (coenzima-Q), e impedindo a formação de novos radicais livres.⁴⁴ Age doando hidrogênio para o radical peroxil, interrompendo a reação em cadeia. Uma molécula de tocoferol pode reagir com até dois radicais peroxil e, nesse caso, o tocoferol é irreversivelmente desativado. Para que ele não se desative, necessita do mecanismo de regeneração sinérgico com o ascorbato nas membranas celulares e com a ubiquinona na membrana mitocondrial.⁹

A vitamina E vem sendo usada em pesquisas animais e com humanos para determinar seu potencial em reduzir riscos cardiovasculares. No entanto, são necessários estudos detalhados que estabeleçam correlação da aterosclerose com, por exemplo, a obesidade.

Em um estudo em que ratos foram submetidos a uma dieta rica em vitamina E e comparados com um grupo controle não submetido a esse nutriente, os resultados demonstraram que a obesidade e a hiperlipidemia agem sinérgicamente, promovendo o estresse oxidativo. No entanto, as lesões ateroscleróticas desenvolvidas não demonstraram diferença significativa entre os animais que receberam, ou não, uma dieta rica em vitamina E. Além disso, não foi detectado um impacto cardioprotetor deste antioxidante sobre os níveis séricos de lipídios no plasma, mesmo para os animais obesos.⁴⁵

Um outro estudo em camundongos demonstrou que a vitamina E tem um efeito modesto na hiperlipidemia e aterosclerose experimental das cobaias somente em situações de deficiência severa desta vitamina e que independe da oxidação lipídica nas paredes dos vasos.⁴⁶

Em relação a humanos, há pouco conhecimento sobre a efetividade da vitamina E como suplemento alimentar para as populações com alto estresse oxidativo. Uma pesquisa acompanhou fumantes crônicos sob a administração de 500UI de vitamina E durante quatro anos. Durante este período, exames ultra-sonográficos determinaram a espessura da íntima da carótida dos grupos estudados, tendo-se a suplementação de vitamina

E mostrado ineficaz na redução da progressão de aterosclerose de carótida na amostra observada.⁴⁷

Estudos epidemiológicos têm demonstrado uma correlação inversa entre doenças cardiovasculares e vitamina E, fato que justifica os muitos estudos para comprovar a eficácia desta vitamina na redução dos riscos cardíacos. No entanto, os resultados apresentados têm sido heterogêneos, revelando-se efeitos benéficos, mistos ou insatisfatórios da vitamina E.⁴⁵

4.3 CAROTENÓIDES

Os carotenóides formam um tipo incomum de agentes redutores biológicos por atuarem melhor em baixos níveis de oxigênio, pois altos níveis promovem a destruição destas moléculas. Tendo em vista que o nível de oxigênio é baixo na maioria dos tecidos biológicos, os carotenóides adquirem grande importância como antioxidantes.⁹

Neste grupo de substâncias, o b-caroteno é a mais importante fonte de vitamina A, vitamina que constitui um fator importante no crescimento e na diferenciação celular^{6,40} e a primeira a ser reconhecida, em 1913, como lipossolúvel.¹⁵

A forma acíclica do b-caroteno corresponde ao licopeno,⁴⁸ que vem a ser um carotenóide sem a atividade pró-vitamina A. É um composto lipossolúvel, constituído por onze ligações conjugadas e duas ligações duplas não conjugadas, e está presente tanto no plasma quanto nos tecidos humanos.¹⁷

As principais fontes dietéticas de b-caroteno são cenoura, abóbora, espinafre, tomate e produtos derivados. Já o licopeno é encontrado em um número limitado de alimentos de cor vermelha, como goiaba, melancia, mamão, pitanga e tomate e seus produtos.¹⁷

Os carotenóides agem *in vivo* como desativadores do oxigênio singlete ou como seqüestradores dos radicais peroxil, reduzindo a oxidação do DNA e lipídios, que estão associados a doenças degenerativas como as doenças cardíacas.¹⁵ O licopeno é tido como o carotenóide que possui a maior capacidade seqüestrante do oxigênio singlete, possivelmente pela presença das duas ligações duplas não conjugadas, o que lhe oferece uma maior reatividade.^{17,49}

A velocidade da reação antioxidante dos carotenóides para a desativação do oxigênio singlete é superior à dos tocoferóis. A desativação desse radical livre pode ocorrer de duas formas. A primeira se dá pela transferência física da energia de excitação do oxigênio para o carotenóide, e a segunda, pela reação química do carotenóide com o oxigênio. Em condições normais no organismo, 95% da desativação do oxigênio singlete é física, restando somente 5% para reagir quimicamente, o que torna os carotenóides antioxidantes mais efetivos.⁹

Outro aspecto da atividade dos carotenóides diz respeito à polaridade. Aqueles que possuem grupos polares nos anéis A e B são efetivos na prevenção da oxidação das membranas. Essa polaridade os localiza de maneira tal que estão em contato mais próximo com a fase aquosa, reagindo com os radicais que penetram a membrana. Os apolares, tais como o licopeno e o b-caroteno, são mais regeneradores que preventivos, combatendo com mais eficiência os radicais formados no interior da membrana.⁹

Sua estrutura química é composta por ligações duplas conjugadas, responsáveis por sua cor e por algumas de suas funções biológicas como a proporcionalidade entre a ação seqüestrante de radicais livres e o número de ligações duplas conjugadas, presentes nas moléculas dos carotenóides. O mecanismo de proteção dos sistemas biológicos depende da transferência de energia do oxigênio excitado para a molécula do carotenóide. Nesta, a energia é dissipada através de rotações e vibrações para o meio em que o carotenóide está dissolvido.¹⁷

Alguns estudos mostraram que o licopeno protege moléculas de lipídios, lipoproteínas de baixa densidade, proteínas e DNA contra o ataque dos radicais livres. Tendo um papel essencial na prevenção da carcinogênese e aterogênese, preconiza-se o consumo de dietas ricas em alimentos que aportem cerca de 35mg deste carotenóide ao dia.¹⁷

Em voluntários humanos, foi avaliado o efeito do consumo de substâncias derivadas do tomate na oxidação lipídica. Após se submeterem por uma semana a dieta pobre em carotenóides, foi introduzido um suplemento alimentar com diferentes produtos derivados do tomate, equivalente a 8 mg ao dia, durante três semanas. A concentração plasmática de carotenóides, sua capacidade antioxidante e a suscetibilidade à oxidação do LDL foram aferidas mediante coletas periódicas de sangue. Como era de se esperar, as concentrações de licopeno elevaram-se após o consumo

de alimentos derivados do tomate, entretanto a capacidade antioxidante do plasma não variou durante o estudo. Contrariamente, a oxidação do LDL decresceu com o acréscimo da substância ao longo da dieta, reafirmando o papel dos produtos à base de tomate como preventivos para a oxidação lipídica, um fator de risco para as doenças cardiovasculares.⁵⁰

Algumas pesquisas demonstraram que 79% a 91% do licopeno presentes no tomate e seus produtos encontram-se sob a forma do isômero *trans* (*trans*-licopeno), em contraste com os níveis de licopeno sérico e tissulares, que se apresentam em mais de 50% na forma de isômero *cis* (*cis*-licopeno).^{17,51} Durante a digestão e absorção, o licopeno é separado dos demais nutrientes e incorporado a micelas. É possível que ocorra a isomerização do licopeno nesta separação, alterando a configuração do licopeno de *trans* para *cis*-isômero. Dados sugerem que os *cis*-isômeros de licopeno são mais bem absorvidos, pela sua melhor solubilidade em micelas e por não se agregarem.^{17,52}

Um estudo prospectivo em mulheres norte-americanas sadias de meia idade e de idade avançada avaliou a associação entre licopeno plasmático e doenças cardiovasculares. Foram realizadas coletas sanguíneas periódicas e pesquisada a presença de licopeno plasmático, outros carotenóides, retinol e colesterol total. Os resultados evidenciaram que um elevado volume de licopeno plasmático relacionava-se com um menor risco de doença cardiovascular nesta população.⁵³

Contrariamente a estes estudos, observando-se níveis plasmáticos de licopeno e presença de aterosclerose em coelhos através de microscopia ótica, concluiu-se que este antioxidante não exerceu efeito protetor significativo nos casos de hipercolesterolemia, oxidação lipídica plasmática e aterosclerose da aorta destas cobaias.⁴⁸

Essas contradições reafirmam a necessidade de mais pesquisas científicas, tanto em modelos animais quanto em seres humanos, para evidenciar dados mais precisos sobre o real potencial antioxidante dos carotenóides, particularmente do licopeno.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Várias hipóteses têm sido postuladas visando a determinar a etiopatogenia da aterosclerose, como as teorias de Virchow-Aschoff e de

Rokitansky, as teorias lipídica, mecânica, da fibrina, da injúria, dentre outras. A teoria oxidativa se constitui em uma dessas hipóteses etiopatogênicas para aterosclerose e postula a importância da modificação oxidativa do LDL. Vários estudos, como alguns aqui citados, demonstram que as evidências sobre a hipótese oxidativa da aterosclerose são consistentes.

Como consequência desses estudos, a aterosclerose deixou de ser vista como uma doença de lipídios para ser estudada como um processo dinâmico e progressivo oriundo da disfunção endotelial e do processo inflamatório. Nesse contexto, a utilização de agentes antioxidantes pode representar uma nova abordagem na inibição dos danos provocados pelo excesso de radicais livres.

Atualmente, combinam-se as hipóteses de inflamação, estresse oxidativo e disfunção do endotélio vascular como importantes fatores ligados à aterogênese, intermediando a relação entre fatores de risco e indução do ateroma. Todos esses fatores podem ser favorecidos ou mediados por estresse oxidativo.

A real contribuição das vitaminas antioxidantes para a manutenção da saúde e seus mecanismos de ação ainda não está totalmente esclarecida. Apesar disso, há um grande interesse nestas substâncias em vista do seu provável efeito protetor contra o desenvolvimento de doenças humanas relacionadas com o estresse oxidativo, como a aterosclerose.

As contradições e a falta de uniformidade nas pesquisas científicas, em humanos ou em animais, *in vivo* ou *in vitro*, apontam para o fato de que muito deve ser investigado acerca do benefício dos antioxidantes exógenos na aterosclerose. Até o momento, não existem estudos que apontem com segurança o real papel dos agentes antioxidantes.

Assim sendo, os dados advindos das pesquisas epidemiológicas devem ser interpretados tendo em mente que intervenções na dieta interferem na disponibilidade de muitas substâncias além das vitaminas antioxidantes e que o consumo de frutas e vegetais promove uma complexa mistura de micronutrientes que podem atuar sinergicamente, interagindo entre si e, possivelmente, potencializando seus efeitos.

REFERÊNCIAS

- 1 BAHIA, L. et al. Endotélio e aterosclerose. **R. Soc. Cardiol. Estado do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, v.17, n.1, p.26-32, jan./mar. 2004.
- 2 DUQUE, F.L.V. Aterosclerose: aterogênese e fatores de risco. **R. Angiol. Cir. Vasc.**, Rio de Janeiro, v.7, n.2, p.50-58, 1998.
- 3 BAHIA, L. et al. O endotélio na síndrome metabólica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, São Paulo, v.50, n.2, p.291-303, abr. 2006.
- 4 BATTIUNI, M. Hipótese oxidativa da aterosclerose e emprego dos antioxidantes na doença arterial coronária. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v.68, n.1, p.55-63, 1997.
- 5 LIMA, E.S.; COUTO, R.D. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas de lipoproteínas de alta densidade. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v.42, n.3, p.169-178, 2006.
- 6 BIANCHI, M.L.P.; ANTUNES, L.M.G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **R. Nutr., Campinas**, v.12, n.2, p.123-130, maio/ago. 1999.
- 7 ROY, P., KULKARNI, A.P. Oxidation of ascorbic acid by lipoxygenase: effect of selected chemicals. **Food Chem. Toxicology**, Exeter, v.34, n.6, p.563-570, 1996.
- 8 SIES, H.; STAHL, W. Vitamins E and C, β -carotene, and other carotenoids as antioxidants. **Am. J. Clin. Nutr., Bethesda**, v.62, n.6, p.1315-1321, 1995.
- 9 BARREIROS, A.L.B.S.; DAVID, J.M.; DAVID, J.P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Quim. Nova**, São Paulo, v.29, n.1, p.113-123, 2006.
- 10 RIBEIRO, S. M. R. et. al. A formação e os efeitos das espécies reativas de oxigênio no meio biológico. **Biosci. J.**, Uberlândia, v.21, n.3, p.133-149, set./dez. 2005.
- 11 SANTOS, R.D. (Coord.). III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v.77, p.1-48, 2001. Suplemento 3.
- 12 PIETTA, P. Flavonoids as antioxidants. **J. Nat. Prod.**, Cincinnati, v.63, n.7, p.1035-1042, 2000.
- 13 ALFIERI, M.A.; LEUNG, F.Y.; GRACE, D.M. Selenium and zinc levels in surgical patients receiving total parenteral nutrition. **Biol. Trace Elem. Res.**, London, v.61, n.1, p.33-39, 1998.
- 14 AMARA-MOKRANE, Y.A. et al. Protective effects of α -hederin, chlorophyllin and ascorbic acid towards the induction of micronuclei by doxorubicin in cultured human lymphocytes. **Mutagenesis**, Oxford, v.11, n.2, p.161-167, 1996.
- 15 SANTOS, H.S.; CRUZ, W.M.S. A terapia nutricional com vitaminas antioxidantes e o tratamento quimioterápico oncológico. **R. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v.47, n.1, p.303-308, 2001.
- 16 HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. The chemistry of free radicals and related 'reactive species'. In: _____. **Free radicals in biology and medicine**. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1999. p.36-104.
- 17 SHAMI, N.J.I.; MOREIRA, E.A.M. Licopeno como agente antioxidante. **R. Nutr., Campinas**, v.17, n.2, abr./jun. 2004.
- 18 FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L.S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **R. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v.43, n.1, p.61-68, 1997.

- 19 GUIMARAES, C.A.; MORAES, M. de. Efeito do tipo e tempo de agitação na atividade catalítica de rutenioporfirina. *Eclét. Quím.*, Araraquara, v.27, p.367-381, 2002. Número especial.
- 20 ANDERSON, D. Antioxidant defenses against reactive oxygen species causing genetic and other damages. *Mutat. Res.*, Amsterdam, v.350, n.1, p.103-108, 2000.
- 21 OLIVEIRA, T.T. de et al. Ação antioxidante de flavonóides modificados. *Pesq. Agropec. Bras.*, Brasília, DF, v.34, n.5, p.879-883, maio 1999.
- 22 STOHS, S.J. The role of free radicals in toxicity and disease. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.*, London, v.6, n.3/4, p.205-228, 1995.
- 23 SOUZA, H.P.; LAURINDO, F.R.M. Estresse oxidativo e ruptura da placa aterosclerótica. *R. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*, São Paulo, v.12, n.4, p.584-594, jul./ago. 2002.
- 24 STAHL, W.; SIES, H. Antioxidant defence: vitamins E and C and carotenoids. *Diabetes, Alexandria*, v.46, n.2, p.S14-S18, 1997.
- 25 ROE, D.A. Effects of drugs on vitamins needs. *Ann. N Y Acad. Sci.*, New York, v.669, p.156-163, 1992.
- 26 WEIJL, N.I.; CLETON, F.J., OSANTO, S. Free radicals and antioxidants in chemotherapy-induced toxicity. *Cancer Treat. Rev.*, London, v.23, n.4, p.209-240, 1997.
- 27 KONG, Q.; LILLEHEI, K.O. Antioxidant inhibitors for cancer therapy. *Med. Hypotheses*, Edinburgh, v.51, p.405-409, 1998.
- 28 SIES, H. Strategies of antioxidant defense. *Eur. J. Biochem.*, Oxford, v.215, p.213-219, 1993.
- 29 ARANHA, F.Q. et al. O papel da vitamina C sobre as alterações orgânicas no idoso. *R. Nutr.*, Campinas, v.13, n.2, p.89-97, maio/ago. 2000.
- 30 GUILLAND, J.C.; LEQUEU, B. *As vitaminas do nutriente ao medicamento*. São Paulo: Santos, 1995.
- 31 MARCUS, R., COULSTON, A.M. Vitaminas hidrossolúveis. In: GILMAN, A.G. et al. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.
- 32 STOCKER, R.; KEANEY JR, J.F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol. Rev.*, Bethesda, v.84, n.4, p.1381-1478, 2004.
- 33 CARR, A.C.; ZHU, B.Z.; FREI, B. Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C) and atocopherol (vitamin E). *Circ. Res.*, Baltimore, v.87, p.349-354, 2000.
- 34 DAI, L. et al. Ascorbate promotes low density lipoprotein oxidation in the presence of ferritin. *Biochim. Biophys. Acta*, Amsterdam, v.1304, n.3, p.223-228, 1996.
- 35 PARTHASARATHY, S.; STEINBERG, D.; WITZTUM, J.L. The role of oxidized low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Annu. Rev. Med.*, Palo Alto, v.43, p.219-225, 1992.
- 36 DAS, S. et al. Effect of ascorbic acid on prevention of hypercholesterolemia induced atherosclerosis. *Mol. Cell. Biochem.*, The Hague, v.285, n.1/2, p.147, Apr. 2006.
- 37 DAS, S. et al. Role of ascorbic acid on in vitro oxidation of low-density lipoprotein derived from hypercholesterolemic patients. *Clin. Chim. Acta*, Amsterdam, v.372, p.202-205, 2006.
- 38 ENSTROM, J.E.; KANIM, L.E.; KLEIN, M.A. Vitamin C intake and mortality among sample of US population. *Epidemiology*, Baltimore, v.3, n.3, p.194-202, 1992.

- 39 DIAZ, M.N. Antioxidants and atherosclerotic hearth disease. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.337, p.408-416, 1997.
- 40 ROCK, E. et al. Vitamin A, vitamin E and carotenoid status and metabolism during ageing: functional and nutritional consequences (VITAGE PROJECT). *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, Heidelberg, v.11, p.70-73, 2001.
- 41 RICCIONI, G. et al. The role of the antioxidant vitamin supplementation in the prevention of cardiovascular diseases. *Expert Opin. Investig. Drugs*, London, v.16, n.1, p.25-32, 2007.
- 42 HEINONEN, O.P. et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in controlled trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, Cary, v.90, n.6, p.440-446, 1998.
- 43 ABUDU, N. et al. Vitamins in human arteriosclerosis with emphasis on vitamin C and vitamin E. *Clin. Chim. Acta*, Amsterdam, v.339, p.11-25, 2004.
- 44 MANZI, F.R. et al. Estudo morfológico do efeito radioprotetor da vitamina E (DL-Alfa-Tocoferil) na reparação tecidual em ratos. *Radiol. Bras.*, São Paulo, v.36, n.6, p.367-371, 2003.
- 45 HASTY, A.H. et al. Effects of vitamin E on oxidative stress and atherosclerosis in n obese hyperlipidemic mouse model. *J. Nutr. Biochem.*, New York, v.18, n.2, p.127-133, 2007.
- 46 SUARNA, C. et al Protective effect of vitamin E supplements on experimental atherosclerosis is modest and depends on preexisting vitamin E deficiency. *Free Radic. Biol. Med.*, Tarrytown, v.41, n.5, p.722-730, 2006.
- 47 MAGLIANO, D. et al. The Melbourne atherosclerosis vitamin E trial (MAVET): a study of high dose vitamin E in smokers. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, London, v.13, n.3, p.341-347, June 2006.
- 48 FREDERIKSEN, H. et al. Dietary supplementation with an extract of lycopene-rich tomatoes does not reduce atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Br. J. Nutr.*, Wallingford, v.97, n.1, p.6-10, Jan. 2007.
- 49 KRINSKY, N.I. Carotenoids as antioxidants. *Nutrition*, Tarrytown, v.17, n.10, p.815-817, 2001.
- 50 VISIOLI, F. et al. Protective activity of tomato products on in vivo markers of lipid oxidation. *Eur. J. Nutr.*, Darmstadt, v.42, n.4, p.201-206, Aug. 2003.
- 51 CLINTON, S.K. et al. Cis-trans lycopene isomers, carotenoids and retinol in the human prostate. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, Philadelphia, v.5, n.10, p.823-833, 1996.
- 52 BOILEAU, A.C. et al. Cis-lycopene is more bioavailable than trans-lycopene in vitro and in vivo in lymph-cannulated ferrets. *J. Nutr.*, Bethesda, v.129, n.6, p.1176-1181, 1999.
- 53 SESSO, H.D. et al. Plasma lycopene, other carotenoids, and retinol and the risk of cardiovascular disease in women. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v.79, p.47-53, 2004.

Biomateriais: aplicabilidade do osso bovino

Gleicy Gabriela Vitória Spinola Carneiro

Letícia Oliveira Saraiva

Robson Gonçalves de Mendonça

Roberto Paulo Correia de Araújo



Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4



Figura 5



Figura 6



Figura 7



Figura 9

Vários tipos de materiais são empregados na enxertia óssea: sintéticos ou não sintéticos (vitais ou não vitais), reabsorvíveis ou não reabsorvíveis, de variadas origens embrionárias, de diferentes formas de apresentação (bloco ou particulado), removidos de sítios doadores intra-orais ou extra-orais, osteocondutores, osteoindutores e osteogênicos. Cada qual possui uma aplicação clínica e protocolo cirúrgico a ser respeitado, dependendo do tipo do defeito ósseo encontrado, da sua origem e, principalmente, da arquitetura óssea residual próxima ao defeito.

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Na busca de desenvolver substitutos biológicos para restaurar, manter ou melhorar a função de diversos tecidos, um novo campo interdisciplinar tem emergido com intenso vigor: a engenharia tecidual. Um dos poucos tecidos de mamíferos capazes de regeneração é o tecido ósseo, o que se deve em grande parte à habilidade dos fatores de crescimento em direcionar as células-tronco para as vias condrogênica e osteogênica, e ao papel das forças mecânicas estimulando a remodelação óssea.¹

Um defeito ósseo é definido como qualquer espaço no tecido ósseo ou próximo dele que precisa ser preenchido com um novo tecido ou até mesmo neoformado.² O tecido ósseo possui grande potencial regenerativo, com capacidade para restaurar completamente sua estrutura e função originais. Há, porém, situações em que os defeitos ósseos não conseguem por si sós obter o reparo, casos em que se faz necessário o uso de enxertos para um correto tratamento e bom prognóstico.³

Nesse contexto, é crescente o interesse no desenvolvimento de biomateriais que possuam propriedades biológicas e físico-químicas adequadas para o tratamento de perdas ósseas.⁴

As características desejadas de um substituto ósseo são: biocompatibilidade, previsibilidade, aplicação clínica sem riscos transoperatórios e seqüelas pós-operatórias mínimas, além de aceitação por parte do paciente. Apesar de não se ter encontrado um material que preencha todos esses requisitos, há, atualmente, uma grande variedade de opções para enxertos ósseos, associadas a um avanço crescente no desenvolvimento e aperfeiçoamento de materiais para esse fim.¹

Vários tipos de materiais são empregados na enxertia óssea: sintéticos ou não sintéticos (vitais ou não vitais), reabsorvíveis ou não reabsorvíveis, de variadas origens embrionárias, de diferentes formas de apresentação (bloco ou particulado), removidos de sítios doadores intra-orais ou extra-orais, osteocondutores, osteoindutores e osteogênicos. Cada qual possui uma aplicação clínica e protocolo cirúrgico a ser respeitado, dependendo do tipo do defeito ósseo encontrado, da sua origem e, principalmente, da arquitetura óssea residual próxima ao defeito.²

Os substitutos ósseos podem conter células capazes de promover diretamente a formação óssea (materiais osteogênicos), induzir a transfor-

mação de células indiferenciadas do tecido conjuntivo em condroblastos, osteoblastos, formando tecido mineralizado até mesmo em sítios não ósseos (osteoidução); ou podem servir apenas como um substrato estruturalmente favorável para a ocupação de tecido ósseo oriundo das imediações, conduzindo ou direcionando a neoformação óssea sobre e entre a estrutura do material de preenchimento (osteocondução).^{5,6}

Outro mecanismo biológico que pode levar ao processo de neoformação óssea é a osteopromoção, caracterizada pelo uso de barreiras mecânicas de proteção que evitam o crescimento de tecido conjuntivo denso em meio ao defeito ósseo, permitindo que ele mesmo seja repovoado exclusivamente por células osteoprogenitoras.⁷

Os enxertos ósseos são classificados de acordo com a diferença genética entre os organismos doadores e receptores, sendo: autógenos, quando compostos por tecido do próprio receptor; homólogos ou alógenos, quando obtidos de outro indivíduo da mesma espécie; e heterólogos ou xenólogos, quando retirados de uma espécie diferente.⁸

Os problemas inerentes ao emprego de materiais autógenos foram sanados, em parte, com materiais homólogos, visto que não exigem a necessidade de criar uma área cirúrgica adicional. Porém o potencial imunogênico dos enxertos homólogos tem sido relacionado como um fator de insucesso em alguns casos, podendo agir como eventual vetor de inoculação viral.⁹

Existem também materiais aloplásticos, que podem ser sintéticos ou naturais, produzidos ou manipulados em laboratório. Entre eles, os derivados inorgânicos como o fosfato tricálcico e a hidroxiapatita têm recebido grande atenção como materiais de preenchimento e substitutos para os enxertos ósseos, principalmente em razão de sua biocompatibilidade, bioatividade e características de osteocondução em relação ao tecido hospedeiro. Estudos mostraram que a hidroxiapatita sintética possui, porém, microestrutura e tamanho do cristal diferente do osso natural, podendo produzir resposta biológica indesejada.¹⁰

O enxerto xenogênico vem apresentando resultados promissores e mostra-se como uma alternativa à intervenção em um segundo leito cirúrgico (no caso do enxerto autógeno) ou aos riscos de contaminação e custos com exames laboratoriais (no caso do enxerto alógeno). Diversas

empresas vêm produzindo biomateriais com o osso bovino para serem utilizados como substituto ósseo, graças à sua abundância, seu baixo custo e processamentos mecânico e químico adequados.⁴

O advento de novos biomateriais heterógenos, como o osso bovino, que agem como promotores do reparo tecidual e carreadores de fatores de indução óssea, tendem a representar o futuro na reconstrução de defeitos ósseos.¹¹

2 OSSO BOVINO

A engenharia tecidual caminha com o objetivo de minimizar a necessidade de sacrificar áreas doadoras, e as pesquisas avançam com o surgimento dos biomateriais.¹¹

Diferentes materiais têm sido empregados para regeneração tecidual, e fatores ligados às suas propriedades, como potencial osteoindutor, composição e tamanho das partículas têm sido relevantes no seu desempenho. Além disso, as características da área a ser regenerada são também fundamentais e, nesse sentido, a topografia do defeito é altamente significativa na previsibilidade dos resultados do preenchimento, pois defeitos ósseos com duas e três paredes remanescentes respondem melhor à terapia regeneradora do que defeitos portadores de uma parede.⁹

Nos últimos anos, vários materiais de origem bovina para enxerto ósseo têm sido lançados para serem utilizados em cirurgias buco-maxilofaciais,¹² como, por exemplo, o *OsteografN*, o *Bio-Oss* e o *BoneFill*, que são obtidos por métodos físicos ou químicos.

O osso cortical bovino é uma hidroxiapatita natural de composição química, porosidade, tamanho e forma semelhantes à humana, que parece ter um comportamento mais fisiológico durante a regeneração óssea.¹

Existem várias maneiras de armazenamento dos enxertos ósseos em bancos de ossos, dentre elas o congelamento profundo e a liofilização.

A técnica de congelamento profundo tem como vantagem sua praticidade, pois requer poucos recursos físicos (somente um *freezer* de congelação profunda a -80°C), mas, como desvantagens, o risco de transmissão bacteriana e viral do receptor, a inutilização do enxerto, se houver

contaminação do mesmo, e a baixa disponibilidade de doadores (somente doadores vivos livres de infecção detectável).¹³

A técnica de liofilização consiste na retirada de umidade do osso, que deve ser previamente desengordurado, o que permite a possibilidade de estocagem por longos períodos. Suas vantagens são: a diminuição marcada da antigenicidade do aloenxerto, o menor risco de transmissão de doenças, a maior disponibilidade por ser possível o uso de doadores mortos ou membros amputados, a praticidade do armazenamento e manuseio transoperatório do enxerto (armazenado em pacotes em temperatura ambiente por até quatro a cinco anos) e a mínima alteração bioquímica.¹³

O processamento do osso bovino pode resultar em dois tipos distintos de material. O inorgânico é livre de proteínas e células e se caracteriza pelo elevado conteúdo de hidroxapatita. O tratamento térmico do osso bovino elimina a porção orgânica da matriz, preservando a arquitetura porosa mineralizada e proporcionando ao osso inorgânico maiores propriedades osteocondutoras. A desproteinização é obtida através de tratamento térmico a temperaturas superiores a 300°C, mas, quanto mais alta a temperatura, menor a possibilidade de bioabsorção do material.^{4,7} Por outro lado, o tratamento do osso bovino com solventes orgânicos, álcalis e ácidos com concentração e temperatura controladas leva à remoção de células, detritos celulares e várias proteínas não colágenas, bem como da porção mineral. O arcabouço protéico remanescente é constituído basicamente de colágeno tipo I e pequena quantidade de fatores de crescimento, como a proteína morfogenética óssea, caracterizando um potencial osteoindutivo.^{4,7,14}

2.1 OSSO BOVINO ORGÂNICO (DESMINERALIZADO)

O osso bovino esponjoso, adequadamente processado e desmineralizado, proporciona um material de enxerto poroso constituído principalmente de colágeno bovino tipo I, que apresenta grande homologia com o colágeno humano. Possui ainda traços de fatores de crescimento que podem estimular a osteogênese, conferindo propriedades que proporcionam ao material grande potencial para o tratamento de perdas ósseas.⁴

Além disso, existe uma relação entre a osteogênese e a angiogênese em regiões enxertadas com biomateriais, visto que há uma maior expressão de fatores de crescimento endotelial e vascular nas regiões de neoformação e maturação óssea, promovendo uma maior densidade local.¹⁵

Pesquisando-se a resposta biológica e o poder indutor da combinação matriz óssea orgânica bovina e hidroxiapatita, constatou-se que esta associação não causa reações adversas e favorece a reparação óssea.¹⁶

Apesar de favorecer a angiogênese, migração, adesão celular e neoformação óssea a partir das bordas do defeito ósseo, a utilização de enxerto ósseo orgânico, preparado a partir de osso medular bovino com falhas na desmineralização e na retirada de potenciais fatores antigênicos, pode inibir a neoformação óssea.¹²

Procedendo-se a análise microscópica do efeito do tamanho das partículas de matriz de osso medular bovino desmineralizado, nas formas micro e macrogranular, na reparação de defeito ósseo em fêmures de coelhos, tendo como controle o coágulo sanguíneo, observou-se uma reação granulomatosa tipo corpo estranho envolvendo as partículas implantadas, o que sugeriu falhas na desmineralização e/ou na retirada de potenciais antigênicos durante a produção do biomaterial. Concluiu-se que o tamanho das partículas não influenciou na evolução do processo reparativo dos defeitos ósseos, atuando apenas como substâncias osteopreenchedoras e que o material implantado deve sofrer um aprimoramento no controle de qualidade na linha de produção, uma vez que poderá representar uma boa alternativa para enxertos ósseos.³

O comportamento da associação entre matriz óssea bovina orgânica e proteína morfogenética de osso bovino, e do enxerto ósseo autógeno no procedimento de levantamento de assoalho de seio de dez pacientes foi avaliado clínica e radiograficamente. Os resultados demonstraram que o comportamento clínico e radiográfico foi melhor quando foi utilizado enxerto de osso autógeno, se comparado com a associação dos biomateriais estudados.¹⁷

A remoção de qualquer príon que porventura exista na amostra é essencial para a qualidade do material e, a despeito dessa característica, o Brasil tem, ainda, uma posição invejável neste campo por ter seu rebanho

livre de encefalopatia espongiforme (BSE, do inglês *bovine spongiform encephalopathy*), a vulgarmente conhecida doença da vaca louca.

Com o controle cada vez mais rigoroso em relação ao uso de animais de laboratório, cresce a necessidade de desenvolver e padronizar testes *in vitro* que possam detectar a toxicidade de dispositivos para uso em seres humanos, principalmente aqueles de aplicação clínica, como os biomateriais que não devem causar reações adversas, nem lesar o organismo do paciente.¹⁸

Portanto, é fundamental o controle dos profissionais, das autoridades e de toda a sociedade sobre a comercialização e utilização dos biomateriais e, sobretudo, a criação de uma rigorosa política de vigilância sanitária sobre esses produtos.¹⁹

2.2 OSSO BOVINO INORGÂNICO (DESPROTEINIZADO, DESVITALIZADO, ANORGÂNICO)

O osso bovino anorgânico é um material obtido a partir de osso bovino que, após tratamento adequado para remoção dos componentes orgânicos potencialmente imunogênicos, mantém a estrutura e os componentes minerais originais do tecido ósseo. A presença de componentes orgânicos remanescentes foi provavelmente a causa de grande frequência de processos de rejeição e insucessos.⁹

Apesar da semelhança estrutural com algumas hidroxiapatitas, sua composição à base de apatita predominantemente composta por carbonato e grupos hidroxílicos reduzidos os torna materiais especificamente distintos. Além disso, sua estrutura cristalina e proporção de cálcio/fosfato assemelham-se consideravelmente ao osso humano, contribuindo para torná-los materiais passíveis de serem reabsorvidos e substituídos. A par de sua biocompatibilidade, o osso anorgânico mostrou-se incapaz de desencadear reações imunológicas.⁵

Examinando-se a biocompatibilidade de dois materiais para enxertos ósseos preparados a partir de osso cortical bovino, desproteinizados a 100°C e 1.000°C, concluiu-se que os materiais testados são biocompatíveis, tendo o osso cortical bovino desproteinado a 1.000°C (Gen-Ox) proporcionado resultados mais favoráveis em relação ao

desproteínizado a 100° C, tanto na análise histológica como na enzimática, possivelmente em virtude da desproteínização mais eficiente.²⁰

A resposta tecidual ao osso inorgânico bovino medular implantado em subcutâneo de rato foi avaliada por análise subjetiva através de microscopia de luz. O material não causou reações adversas severas, não estimulou a resposta imunológica, sendo bem tolerado pelo tecido conjuntivo de rato e facilitando a migração e adesão celular à sua superfície.²¹

O uso do osso bovino esponjoso inorgânico liofilizado em bloco no reparo imediato e tardio de fístulas oronasais induzidas foi considerado eficaz, não apresentando evidências de rejeição e recidivas.²²

Examinando-se histologicamente o tecido ósseo formado em uma região enxertada com uma mistura (proporção 1:1) de osso autógeno e um biomaterial de origem bovina, desproteínizado (*Bonefill*) com potencial osteocondutor, constatou-se que houve neoformação óssea satisfatória.¹¹

Um outro estudo avaliou uma possível atividade aceleradora do processo de reparo ósseo através da utilização do plasma rico em plaquetas (PRP), associado a biomateriais em cavidades ósseas cranianas de cães. Os biomateriais estudados — biovidro (*Biogran*) e a matriz anorgânica de osso bovino (*Bio-Oss*) — não interferiram na evolução do processo de reparo, tendo sido observada a presença de células inflamatórias ou retardo no processo de reparo. Além disso, a presença ou não do PRP não interferiu na evolução do reparo, recomendando-se a continuidade de novas investigações científicas envolvendo o PRP e suas aplicações.²³

Como a osteogênese reparadora de defeitos ósseos, com ou sem uso de enxertia óssea pode ser influenciada por fatores biológicos e físicos, promovendo aceleração ou retardando a reparação óssea, pesquisou-se o efeito da calcitonina no reparo de defeito femoral, em ratos, preenchido com matriz óssea bovina desvitalizada. A ação da calcitonina fez-se mais evidente nas fases iniciais da osteogênese reparadora, estimulando a neoformação óssea, mas sem provocar diminuição da reação inflamatória.²⁴

Num estudo comparativo entre enxertos de osso bovino anorgânico, hidroxiapatita porosa de coral, poliuretana de mamona e enxerto ósseo autógeno, o osso bovino desvitalizado apresentou maior reação inflamatória com presença de células gigantes tipo corpo estranho, formação de

cavidades císticas com resíduos do implante em seu interior e invasão mais lenta dos poros pelo tecido ósseo, em comparação com os demais implantes, mostrando também propriedades osteocondutivas na reparação de defeitos ósseos.²⁵

Entretanto, outros pesquisadores demonstraram que a implantação de matriz óssea mineralizada e desproteïnizada no tecido subcutâneo de ratos induziu a formação de um granuloma tipo corpo estranho com recrutamento de macrófagos, promovendo uma resposta tecidual semelhante à implantação subcutânea de osso autógeno ou alógeno mineralizado. Em consequência, sugeriram a utilização da matriz óssea mineralizada como material de preenchimento osteosubstituto e como carreador das proteínas morfogenéticas do osso.¹

A matriz inorgânica derivada de osso bovino, uma hidroxiapatita utilizada no preenchimento de cavidades com função de arcabouço para neoformação óssea, pode ser parcial ou completamente removida do local receptor por um lento processo de reabsorção de superfície desencadeando intensa reação inflamatória.²⁴ Assim sendo, tanto as propriedades físicas como as propriedades químicas e os fatores biológicos têm influência decisiva sobre a velocidade e a extensão da reabsorção *in vivo*.⁵

O enxerto autógeno é ainda considerado referência nas reconstruções ósseas em razão de suas vantagens biológicas e potencial osteogênico. Entretanto, a obtenção de quantidade ideal de suprimento ósseo, morbidade e período de convalescença do paciente e susceptibilidade a infecções no sítio doador tendem a limitar a utilização deste tipo de enxerto.^{4,6} Na tentativa de solucionar tais problemas, foram realizados estudos associando enxertos autógenos com o osso bovino.

Num estudo clínico prospectivo de três anos, observou-se a neoformação óssea em cirurgia de levantamento de trinta seios maxilares, utilizando-se um mistura de osso bovino desproteïnizado com osso autógeno (80:20). Todos os pacientes foram avaliados após a colocação dos implantes dentais (108) e das próteses fixas, concluindo-se que a associação destes materiais previamente à instalação dos implantes apresentou um prognóstico favorável a longo prazo.²⁶

Estas considerações sobre a utilização de enxerto xenogênico de osso bovino podem ser ilustradas com o seguinte relato de caso clínico sobre regeneração tecidual, mediante a utilização deste biomaterial.

O paciente ABS, 26 anos, sexo masculino, apresentando perda da unidade 22, demonstrou interesse pela colocação de um implante dentário nesta região. Havia, porém, perda óssea localizada, clinicamente definida por diminuição em espessura do volume ósseo (aprofundamento do vestibulo), e deformidade do tecido mole ocasionado pelo colapso alveolar pós-exodontia (FIGURA 1).

Em virtude da possibilidade de regeneração tecidual facilitada pela idade, fatores sistêmicos e características teciduais do paciente, foi proposta a colocação do implante associada ao enxerto xenogênico, utilizando-se o *BoneFill*, um material à base de osso bovino totalmente desnaturado. Foram realizadas pequenas perfurações, com o intuito de permitir a formação de áreas sangrantes, para que houvesse um maior contato do tecido ósseo remanescente e do material enxertado (FIGURA 2).

Em seguida, o material foi inserido no defeito ósseo misturado com o próprio sangue e acomodado através de uma barreira mecânica (membrana não reabsorvível), com a finalidade de permitir a aposição do material e impedir a invaginação do tecido epitelial para o defeito antes da ocorrência da neoformação óssea. A membrana foi posicionada com o



Figura 7 - Aspecto radiográfico da região

Nota: Observar ausência de processos infecciosos e/ou lesão

auxílio de “tachinhas”, realizou-se a sutura, aguardando-se seis meses para reabertura (FIGURA 3; FIGURA 4; FIGURA 5).

Na reabertura e após a retirada da membrana, pôde-se observar a formação de um tecido duro recoberto por uma pseudo-membrana que simulava o periósteo, que, por sua vez, não foi retirada. Além disso, observou-se um aumento tecidual na região vestibular enxertada e na região perimplantar, sem estar associado a processos infecciosos e/ou lesão, como mostrou a radiografia periapical. Nesta mesma sessão, foi colocado o cicatrizador e realizada a sutura (FIGURA 6; FIGURA 7; FIGURA 8).

Atualmente, o paciente vem sendo acompanhado, não se observando rejeição ao material. Até a colocação da prótese definitiva, vem sendo usada uma coroa provisória que já participa do processo de ajuste do tecido mole e dos espaços biológicos (FIGURA 9).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O osso autógeno é considerado, ainda hoje, o padrão de referência (*gold standard*) para as reconstruções ósseas.

Na regeneração óssea guiada, existe uma tendência atual de associação do osso autógeno a outros tipos de biomateriais. Embora os estudos clínicos realizados confirmem a aplicabilidade dos biomateriais com resultados satisfatórios, são necessárias considerações histológicas que comprovem sua eficácia como substitutos ósseos.

A presença de quadro inflamatório intenso, tipo corpo estranho, relacionado com a utilização de enxertos xenógenos, acarreta, muitas vezes, a necessidade de maiores estudos com esses materiais, a fim de determinar sua eficiência e segurança.

Apesar dos comprovados benefícios da utilização de biomateriais nas correções de defeitos ósseos, é fundamental que o profissional tenha um criterioso cuidado clínico e ético na análise dos riscos e benefícios que cada biomaterial possa apresentar. O uso de biomateriais sem o conhecimento necessário e sem critérios de biossegurança estabelecidos, além de poder gerar insucessos clínicos, pode criar situações de conflito ético, uma vez que o paciente pode ser submetido a uma terapêutica sem o conhecimento dos riscos advindos do tratamento. Contudo, a crescente aplicabilidade clínica dos substitutos ósseos aliada à alta taxa de adesão da clientela a este tipo de tratamento, em todo o mundo, têm estimulado a

produção industrial e a comercialização destes biomateriais como alternativa ao osso autógeno. O osso bovino tem alcançado papel de destaque, desempenhando a função de arcabouço para neoformação óssea e de carreador de proteínas morfogenéticas ósseas, especialmente no Brasil, onde a segurança e a disponibilidade do rebanho doador são notórias.

Finalmente, a utilização de biomaterias em substituição ao tecido ósseo é uma realidade vigente e eficaz, em especial para o osso bovino, mas ainda se faz necessária a criação de uma política de vigilância sanitária rigorosa sobre a comercialização e utilização destes biomateriais no Brasil.

REFERÊNCIAS

- 1 SICCA, C.M. Avaliação microscópica e bioquímica da resposta celular a enxertos de osso cortical bovino em subcutâneo de ratos: efeito do tamanho da partícula. *R. Fac. Odontol. Bauru*, Bauru, v.8, n.1/2, p.1-10, 2000.
- 2 NEVES, J.B. Enxertos ósseo intra-orais em implantodontia. In: GONÇALVES, A.R.; OLIVEIRA, L.F. (Ed.). *Odontologia integrada: atualização multidisciplinar para o clínico e o especialista*. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003. v.3, p.293-324.
- 3 CARNEIRO, E. et al. Microscopic and radiographic analysis of the effect of particle size of demineralized bovine cancellous bone matrix on the repair of bone defects in femurs of rabbits. *J. Appl. Oral Sci.*, Bauru, v.13, n.2, p.157-162, 2005.
- 4 SANADA, J.T. et al. Análise histológica radiográfica e do perfil de imunoglobulinas após implantação de enxerto de osso esponjoso bovino desmineralizado em bloco em músculo de ratos. *J. Appl. Oral Sci.*, Bauru, v.11, n.3, p.209-215, 2003.
- 5 GARG, A.K. Grafting materials in repair and restoration. In: LYNCH, S.E.; GENCO, R.J.; MARX, R.E. (Ed.). *Tissue engineering: applications in maxillofacial surgery and periodontics*. Chicago: Quintessence, 1999. p.83-102.
- 6 LEONEL, E.C.F. et al. A ação do polímero de mamona durante a neoformação óssea. *Acta Cir. Bras.*, São Paulo, v.19, n.4, p.342-350, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/acb/v19n4/a05v19n4.pdf>>. Acesso em: 5 abr. 2007.
- 7 OLTRAMARI, P.V.P. et al. Orthodontic movement in bone defects filled with xenogenic graft: an experimental study in mini pigs. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, St. Louis, v.131, n.3, p.10-17, 2007.
- 8 BERNAD, G.W. Healing and repair of osseous defects. *Dent. Clin. North Am.*, Philadelphia, v.35, n.3, p.469-477, 1991.
- 9 NOVAES JR, A.B.; BATISTA JR, E.L. Técnicas regenerativas em periodontia. In: TUNES, V.R.; RAAP, G.E. (Ed.). *Atualização em periodontia e implantodontia*. São Paulo: Artes Médicas, 1999. p.179-226.
- 10 STEPHAN, E.B. Anorganic bovine bone supports osteoblastic cell attachment and proliferation. *J. Periodontol.*, Chicago, v.70, p.395-399, 1999.
- 11 ALVES, L.C. Avaliação histomorfométrica do reparo ósseo da área enxertada com osso autógeno e xenógeno (Bonefill): estudo em procedimento de levantamento de soalho

de seio maxilar em humanos. 2005. Dissertação (Mestrado em Reabilitação Oral) - Programa de Pós-graduação em Odontologia, Universidade Federal de Uberlândia, 2005. Resumo disponível em: <http://www.bionnovation.com.br/arq_sys/needownload//bone_1_.pdf>. Acesso em: 5 abr. 2007.

12 MARINS, L.V. et al. Radiographic and histological study of perennial bone defect repair in rat calvaria after treatment with blocks of porous bovine organic graft material. **J. Appl. Oral Sci.**, Bauru, v.12, n.1, p.62-69, 2004.

13 MACEDO, C.A.S. et al. Comparação da resistência à compressão do osso bovino congelado e liofilizado. **R. Bras. Ortop.**, Rio de Janeiro, v.34, n.9, p.529-534, 1999.

14 CAPORALI, E.H.G. et al. Assessment of bovine biomaterials containing bone morphogenetic proteins bound to absorbable hydroxyapatite in rabbit segmental bone defects. **Acta. Cir. Bras.**, São Paulo, v.21, n.6, p.366-373, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_serial&pid=0102-8650&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 5 abr. 2007.

15 DEGIDI, M. et al. Microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in sinus augmentation using Bio-Oss. **Oral Dis.**, Copenhagen, v.12, p.469-475, 2006.

16 BRAZ, F. et al. Emprego de matriz óssea orgânica bovina e hidroxiapatita no reparo de defeito induzido em crânio de ratos. **Acta. Cir. Bras.**, São Paulo, v.18, n.1, p.1-12, jan./fev. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_serial&pid=0102-8650&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 5 abr. 2007.

17 SILVA, F.M.S.; ALBERGARIA-BARBOSA, J.R.; MAZZONETTO, R. Clinical evaluation of association of bovine organic osseous matrix and bovine bone morphogenetic protein versus autogenous bone graft in sinus floor augmentation. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v.64, p.931-935, 2006.

18 ROGERO, S.O. et al. Teste *in vitro* de citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias. **Mat. Res.**, São Carlos, v.6, n.3, p.317-320, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-14392003000300003&script=sci_arttext>. Acesso em: 5 abr. 2007.

19 BUGARIN JR, J.G.; GARRAFA, V. Bioética e biosegurança: uso de biomateriais na prática odontológica. **R. Saúde Públ.**, São Paulo, v.41, n.2, p.223-228, 2007.

20 OLIVEIRA, R.C. et al. Avaliação histológica e bioquímica da resposta celular ao enxerto de osso cortical bovino previamente submetido a altas temperaturas. **R. Bras. Ortop.**, Rio de Janeiro, v.38, n.9, p.551-560, 2003.

21 ZAMBUZZI, W.F. et al. Microscopic analysis of porous microgranular bovine anorganic bone implanted in rat subcutaneous tissue. **J. Appl. Oral Sci.**, Bauru, v.13, n.4, p.382-386, 2005.

22 GOMES, K. et al. Osso bovino esponjoso inorgânico liofilizado em bloco no reparo de fístula oronasal induzida em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, RS, v.37, n.1, p.159-164, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v37n1/a25v37n1.pdf>>. Acesso em: 5 abr. 2007.

23 CAMARINI, E.T. et al. Utilização de biomateriais associados ou não ao plasma rico em plaquetas em cavidades ósseas cranianas: estudo microscópico em cães. **Pesq. Bras. Odontopediatr. Clín. Integr.**, João Pessoa, v.6, n.2, p.199-206, 2006.

24 SASSIOTO, M.C.P. et al. Estudo do reparo ósseo com matriz óssea bovina desvitalizada e calcitonina em ratos. **Acta Cir. Bras.**, São Paulo, v.19, n.5, p.495-503,

2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/acb/v19n5/a07v19n5.pdf>>. Acesso em: 5 abr. 2007.

25 FIGUEIREDO, A.S. de et al. Osteointegração de osso bovino desvitalizado, hidroxiapatita de coral, poliuretana de mamona e enxerto autógeno em coelhos. **Acta. Cir. Bras.**, São Paulo, v.19, n.4, jul./ago. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_serial&pid=0102-8650&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 5 abr. 2007.

26 HALLMAN, M. et al. A 3-year prospective follow-up study of implant-supported fixed prostheses in patients subjected to maxillary sinus floor augmentation with a 80:20 mixture of deproteinized bovine bone and autogenous cone: clinical, radiographic and resonance frequency analysis. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Copenhagen, v.34, p.273-280, 2005.

A dor na doença de Alzheimer

*Maira Dias Sampaio
Rosângela Góes Rabelo*



Nota: Disponível em: Alberto Miranda

Neste século, são inúmeras as descobertas geradas por novos métodos de investigação em neurociências, com importantes implicações para a compreensão do funcionamento do cérebro humano e de doenças como as demências. Dentre as demências hoje diagnosticadas, 50% são atribuídas à doença de Alzheimer (DA), que, pelo seu caráter irreversível e degenerativo, exige da família do paciente e de seus cuidadores elevada atenção. Estima-se que, entre indivíduos de uma população com mais de 65 anos, de 8% a 15% serão portadores da doença e, no Brasil, 1,2 milhões de idosos estão acometidos pela doença. A doença de Alzheimer é uma demência que se caracteriza por ser neurodegenerativa, progressiva, irreversível e de aparecimento insidioso, acarretando diminuição da memória, dificuldade de raciocínio e de pensamento, além de alterações comportamentais incluindo alucinações. É importante entender que a DA não é uma doença individual e sim coletiva, pois muda profundamente o cotidiano de toda a família.

1 CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

Nos países em desenvolvimento, a exemplo do Brasil, a longevidade favorece de forma relevante a frequência de patologias decorrentes do processo de envelhecimento denominadas de demências. Contudo, é importante salientar que, mesmo com a elevação da expectativa de vida, a saúde bucal, parte integrante e inseparável da saúde geral dos indivíduos, tem sido relegada ao completo esquecimento, no caso brasileiro, quando se discutem as condições de saúde da população idosa.^{1,2,3} Em Viena, Áustria, em 1982, ficou estabelecido que idoso é o indivíduo a partir de 60 anos.² Para a Organização Mundial de saúde (OMS), o processo de urbanização e industrialização ocorrido no Brasil, a partir da década de 60, está relacionado com a queda de fecundidade e da mortalidade da população.⁴ Proporcionalmente, a faixa etária de 60 anos ou mais é a que mais cresce. Para a OMS, a população de idosos no Brasil em 75 anos deverá aumentar 15 vezes, enquanto a de outros grupos apenas cinco vezes.³

Neste século, são inúmeras as descobertas geradas por novos métodos de investigação em neurociências, com importantes implicações para a compreensão do funcionamento do cérebro humano e de doenças como as demências.⁵ Dentre as demências hoje diagnosticadas, 50% são atribuídas à doença de Alzheimer (DA), que, pelo seu caráter irreversível e degenerativo, exige da família do paciente e de seus cuidadores elevada atenção. Estima-se que, entre indivíduos de uma população com mais de 65 anos, de 8% a 15% serão portadores da doença e, no Brasil, 1,2 milhões de idosos estão acometidos pela doença.^{3,6,7} A doença de Alzheimer é uma demência que se caracteriza por ser neurodegenerativa, progressiva, irreversível e de aparecimento insidioso, acarretando diminuição da memória, dificuldade de raciocínio e de pensamento, além de alterações comportamentais incluindo alucinações.^{3,5,8}

Para a Associação Internacional de Estudo da Dor (IASP), a dor é uma experiência sensorial e emocional associada a uma real lesão tecidual ou em torno desta, constituída de componentes sensorio-discriminativos, cognitivos e afetivo-emocionais.⁹ No entanto, a dor é referida pelo paciente a partir da leitura individual e pela percepção do seu significado. Diversos estudos têm demonstrado que os portadores de DA apresentam alteração na percepção tanto da dor crônica quanto da dor aguda pela evidência de alteração da tolerância à dor, capacidade vinculada ao aspecto

afetivo-emocional.⁹ É sabido que o organismo, através do Sistema de Gate Control ou Teoria das Comportas, mecanismo analgésico, de importância local pela estimulação de grande número de fibras aferentes Ab, ativa interneurônios produtores de encefalinas que inibem as fibras C da dor, e todos os indivíduos fazem uso deste controle de forma inconsciente.¹⁰ A avaliação da dor em indivíduos idosos já é dificultada pela subjetividade e complexidade do fenômeno.¹¹ No entanto, entre os portadores de DA, a abordagem para avaliação da dor é limitada e difícil pela deterioração gradual da memória e incapacidade do paciente de comunicar-se.^{2,6,8,12}

Neste trabalho, revisa-se e enfatiza-se o tema para os cirurgiões-dentistas, considerando-se sua relevância no cenário não só epidemiológico, mas também social, na melhoria da qualidade de vida dos portadores de Alzheimer, tendo em conta que esses pacientes demandam estratégias específicas para que o cirurgião-dentista possa atendê-los.

2 A DOR

A dor é uma entidade sensorial múltipla que envolve aspectos emocionais, sociais, culturais, ambientais e cognitivos.^{9,10} Possui um caráter muito especial, uma vez que varia de pessoa para pessoa, é influenciada pelo aprendizado cultural, pelo significado atribuído a experiências anteriores vividas e recordações destas, bem como pela capacidade de compreender suas causas e conseqüências. A dor invoca emoções e fantasias, traduz sofrimento, incerteza, medo da invalidez, da desfiguração e da morte, além da preocupação com perdas materiais e sociais.^{2,3,4,9,10,12,13,14,15,16}

A dor compreende complexas reações fisiológicas, com manifestações autonômicas e psicológicas que levam à imunossupressão, à diminuição da perfusão tissular, ao aumento do consumo de oxigênio e do trabalho cardíaco, ao espasmo muscular, à alteração da mecânica respiratória e à liberação dos hormônios do estresse, culminando com aumento do catabolismo e alteração do balanço nitrogenado. Além disso, a não mobilização do paciente, em decorrência da dor, aumenta o risco de pneumonia e trombose venosa, havendo relação direta destes eventos com o aumento da morbimortalidade do paciente cirúrgico.¹⁰

Enquanto experiência universal do ser humano, a percepção e o significado da dor são modulados pela cultura. O próprio meio cultural, no qual o indivíduo está inserido, desempenha um papel essencial na maneira como se sente e reage à dor, e não há uma relação constante e previsível entre dor e lesão.¹⁰ Diversos estudos psicológicos e antropológicos demonstram que a dor não depende exclusivamente da lesão orgânica, pelo menos nas espécies superiores, apesar de o IASP ter definido a dor como uma sensação relacionada com uma lesão tissular.¹⁷ Vários estudos revelam que a dor é muito variável e modificável, diferindo de pessoa para pessoa e de cultura para cultura.^{10,17}

No Brasil e em outros países, 10% a 50% dos indivíduos procuram clínicas-gerais por causa da dor. Em 70% dos pacientes que buscam os consultórios médico-odontológicos no Brasil, a queixa de dor está presente. Fisiologicamente, a dor é a transformação de estímulos ou injúria que saem das fibras nervosas periféricas para o sistema nervoso central. O impulso é carregado através dessas fibras nociceptivas para o corno posterior da medula ou para os núcleos sensitivos, no caso de nervos cranianos.^{13,17}

Os receptores específicos para dor estão localizados nas terminações de fibras nervosas ou nociceptores Ad e C que, quando ativados, secretam substâncias.¹⁷ Esses nociceptores traduzem a injúria térmica, química ou mecânica em sinal, levando até o sistema nervoso central a informação que o córtex interpreta como dor. As fibras Ad, por possuírem bainha mielinizada, transmitem os estímulos dolorosos mais rapidamente, enquanto as não mielinizadas ou C, mais lentamente.^{10,17} No local em que as substâncias algôgenicas são sintetizadas e liberadas, pode ocorrer modulação do sinal, com amplificação ou supressão, antes de ser projetado para interpretação nas áreas específicas do tronco cerebral, tálamo, hipotálamo e córtex cerebral. Ao longo dessas vias de condução da dor são gerados reflexos que envolvem alterações neuroendócrinas.^{10,13,17}

Todo estímulo intenso, exceto o vibratório, de qualquer modalidade energética pode produzir dor. Assim sendo, o agente nocivo é detectado pelas ramificações periféricas das fibras nervosas mais finas e numerosas do corpo,¹⁷ e a dor é transmitida a partir de nociceptores localizados na pele e nas vísceras, estimulados por estes fatores ambientais.¹⁰

O mecanismo da dor é regulado por um conjunto de substâncias produzidas no sistema nervoso, o chamado sistema modulador de dor.^{10,13}

Algumas dessas substâncias, como serotonina, endorfinas, prostaglandinas, cininas, catecolaminas, íons H⁺, K⁺ e substância P agem sobre o sistema de transmissão da dor, aumentando ou diminuindo a sensação dolorosa.^{2,17}

A dor mais significativa do ponto de vista terapêutico é a de via lenta que caracteriza a dor crônica e tem origem quando os impulsos são integrados na formação reticular do tronco cerebral e no tálamo. O tálamo é o responsável por enviar os impulsos para o córtex somatossensor que decodifica o tipo de dor, sua localização e seus componentes emocionais.^{10,13,17}

A dor é um problema comum entre idosos, e a dor crônica afeta mais de 50% dessa população, sendo relatada por esses indivíduos de forma precária ou minimizada. No Brasil, 10% a 50% dos indivíduos procuram serviços de saúde por causa da dor.^{4,13,17} Entre os indivíduos a partir de 60 anos, a dor crônica é a referência mais freqüente durante a anamnese, ocorrendo em 25% a 50% dos indivíduos, de forma contínua e geralmente associada a osteoartrite, neuropatias periféricas, osteoporose e câncer.^{2,4,9,13} Com o avançar da idade ocorre a redução da intensidade da dor graças à redução da acuidade e do tato, a alterações nas vias neurais e menor processamento dos dados sensoriais.² O processo de envelhecimento vem acompanhado do aumento da prevalência da dor crônica, que é um fator de limitação funcional do idoso, gerando risco de estresse emocional e de mortalidade.⁴

A avaliação da dor aguda é menos complexa que a da dor crônica, pois o quadro doloroso é recente, bem localizado, e a influência de fatores emocionais e culturais é, na maioria das vezes, de menor magnitude. Devem ser investigados: localização, intensidade, início da dor, duração e periodicidade dos episódios dolorosos, qualidade sensitiva, padrão evolutivo, fatores agravantes ou atenuantes da dor e outros sintomas associados.^{13,17}

Nos serviços de emergência, por exemplo, por ser a dor aguda um fenômeno comum, nem sempre é a referência mais importante para os profissionais, levando a conduta terapêutica inadequada para indivíduos de modo geral.¹³

A dor é classificada como neurofisiológica e pode ser descrita a partir de mecanismos dolorosos desencadeados, podendo ser nociceptiva e não-nociceptiva.^{10,13,17} A dor nociceptiva resulta da estimulação mecâni-

ca, térmica ou química. Os nociceptores envolvidos podem ser sensibilizados por estímulos químicos endógenos ou substâncias algogênicas como, por exemplo, serotonina, substância P, bradicinina, prostaglandinas e histamina.^{2,9,10,13,17} Conforme a região de onde provém, a dor nociceptiva pode ser classificada como somática ou visceral, referida ou direta.² A dor somática advém dos estímulos da periferia do corpo como pele, músculos, periósteo e articulações e é causada por lesões decorrentes de cortes, traumatismos e isquemias,² é exacerbada pelo movimento, aliviada pelo repouso, bem localizada, variável conforme a lesão e se associa à dor óssea, pós-operatória, musculoesquelética e da artrite.¹⁷

A dor não-nociceptiva pode ser neuropática e psicogênica.² A dor neuropática é resultado da disfunção do sistema nervoso central ou sistema nervoso periférico. É persistente, duradoura, podendo ser episódica, temporária e nem sempre é possível estabelecer uma associação com a sua etiologia. Os pacientes a descrevem como ardente e penetrante, constataando-se a alodinia, e queixam-se de formigamento e parestesias. São exemplos: a neuralgia do trigêmeo, a neuralgia pós-herpética e as neuropatias periféricas. Pode ocorrer também a dor por desaferentação, como nos casos de dor por lesão periférica, dor fantasma e as de lesão central secundárias a doenças sistêmicas.² A dor é classificada como psicogênica quando nenhum mecanismo nociceptivo ou neuropático pode ser identificado, e há sintomas psicológicos suficientes para o estabelecimento de critérios psiquiátricos estabelecidos na classificação DSM-IV. Na prática, a dor psicogênica é um diagnóstico de exclusão, e sua ocorrência é muito rara. Muitos autores consideram-na virtual, uma vez que mesmo patologias puramente psiquiátricas são manifestações de alterações orgânicas e identificáveis, ainda que apenas bioquimicamente.²

Trabalhos recentes de pesquisa mostram uma diminuição da atividade hiperalgésica induzida por leucócitos mononucleares provenientes de idosos hígidos e administrados em animais de experimentação, quando comparada com a dos provenientes de adultos jovens. A diminuição da interleucina 2, importante mediador inflamatório presente no sangue de idosos, possivelmente contribuiu para esses achados.^{2,4}

O envelhecer vem acompanhado de relevante prevalência da dor crônica, mas, com o avançar da idade, observa-se que se torna mais difícil de ser reconhecida e, conseqüentemente, tratada.¹⁴

3 A DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer, doença neurodegenerativa progressiva que provoca demência, comprometendo, ao longo de sua lenta evolução, a autonomia dos pacientes^{3,6,9,15,16,18}, é a forma mais comum de demência e a quarta causa mais freqüente de morte em países desenvolvidos.¹² Foi descrita pelo patologista alemão Alois Alzheimer, em 1907, quando relatou os sinais e sintomas de uma pessoa de 51 anos. Contudo, este mal só começou a ter seu mistério desvendado em 1984, quando se descobriram pistas do que leva os neurônios à morte.^{3,5,6,12,14,16}

A DA pode ser de dois tipos: tipo 1 ou senil, com início após os 65 anos, comprometimento progressivo e não estacionário; e tipo 2 ou pré-senil, com início precoce, antes dos 65 anos, evolução mais agressiva, comprometimento mais rápido e intenso, sendo muito forte o componente genético familiar.⁸

No Brasil, estima-se que haja atualmente 1,2 milhões de casos; no mundo, 24,3 milhões de pessoas sofrem com a demência. A doença de Alzheimer é responsável por aproximadamente 65% de todos os casos de demência em adultos, sendo considerada um dos tipos de demência que tem mais chances de se desenvolver em idades mais avançadas.^{3,16} É uma síndrome caracterizada pela deterioração de habilidades intelectuais previamente adquiridas que interfere na atividade ocupacional ou social,¹² a quarta maior causa de óbitos depois das doenças cardíacas,¹² do câncer e do acidente vascular cerebral, com mais de 100.000 mortes/ano. A DA é conhecida como uma demência senil, por ser mais comum à medida que a idade avança, com predominância no sexo feminino, ocorrendo três vezes mais em mulheres que em homens, por serem as mulheres mais longevas que eles.^{3,6,7,12,18}

Alguns estudos demonstraram que a DA é uma doença que apresenta deficiência de vários neurotransmissores, como um *deficit* noradrenérgico pré-sináptico e depleção de serotonina, somatostatina, fator de liberação de corticotrofina e glutamato, dentre outros.¹⁹ Já ficou demonstrado que a DA é uma doença por ausência de alguns neurotransmissores.^{5,12}

No início da década de 90, foi constatada a associação entre a doença de Alzheimer e a região do cromossomo 19 que determina a produção

de apolipoproteína E (apoE), uma proteína associada a lipoproteínas plasmáticas que modulam o metabolismo e a excreção de colesterol e outras lipoproteínas de baixa densidade (LDL).^{5,18,20} Ela tem papel fundamental no processo de mobilização e redistribuição de colesterol para a regeneração do sistema nervoso central e periférico, e para o metabolismo lipídico normal do cérebro.^{18,20} A apoE é codificada por um gene localizado no braço longo do cromossomo 19, em uma região que foi previamente associada à DA familiar de início tardio e apresenta polimorfismo determinado pelos alelos e4 (Cys112@Arg), e3 (Cys112), e e2 (Arg148@Cys). É justamente a presença do alelo e4 que tem sido associada a casos de DA esporádica ou de início tardio.^{5,18,20}

São relacionadas três regiões do DNA ligadas ao Alzheimer precoce, em que mutações nos genes foram associadas à ocorrência da patologia, como as seguintes: mutações no gene da proteína precursora do amilóide (PPA) do cromossomo 21 (21q11), estudada em 19 famílias; mutações no gene da pré-selinina 1 (PS-1) do cromossomo 14 (14q24.3), estudada em 50 famílias; e mutações no gene da pré-selinina 2 (PS-2), localizado no cromossomo 1.^{5,21} Evidências sugerem que as mutações no PS-1 e no PS-2 estão associadas ao processamento anormal da PPA e, se se considerar que os neurônios afetados pela doença apresentam placas de amilóide, principalmente o β -amilóide (peptídeo codificado pelo PPA), identifica-se uma relação importante entre tais genes e o Alzheimer.^{15,18} As placas amiloides são depósitos de proteínas que impedem e sufocam a inervação cerebral. Embora sejam uma característica específica da DA, ainda não se sabe se são a causa ou uma consequência da doença.^{5,15,18}

A hipótese da cascata amilóide é a explicação mais aceita para a DA. O acúmulo de β -amilóide cerebral gera uma seqüência de eventos e culmina com a morte neuronal, precipitação de proteínas, formação de placas amiloidais e emaranhados neurofibrilares.^{5,21}

As pesquisas apontam, ainda, características interessantes da doença. Apenas 10% dos pacientes com Alzheimer do tipo familiar têm a doença causada pelos genes estudados. Embora esteja demonstrada a participação do alelo e4 da apolipoproteína no Alzheimer,^{5,18,20} o fato de o indivíduo ter o gene não se constitui em condição necessária para apresentar a doença, sendo encontrados indivíduos saudáveis que podem, após o envelhecimento, apresentar lesões semelhantes às dos pacientes com a

doença, e também pacientes com Alzheimer que não apresentam as alterações genéticas reconhecidas como causa da doença.^{5,15,18} Além dos fatores genéticos aqui descritos, há vários outros que também parecem ser importantes na gênese da DA: privação de estrógeno, traumatismo craniano de repetição e doença cerebrovascular são exemplos.⁵ Alteração no código genético associada a um gene previamente identificado aumenta em até 16 vezes as chances de as pessoas desenvolverem a doença.⁸

Não existe um teste diagnóstico específico para a DA, e o diagnóstico clínico é feito pela exclusão de outras patologias. Não se conhecem ainda todas as causas da DA, e não há tratamento curativo e adequado.¹²

Os achados referentes à neuroimagem da DA estão relativamente bem estabelecidos: ocorre uma redução acentuada de estruturas do lobo temporal médio e, mais especificamente, do hipocampo. Essas alterações podem ser observadas e mensuradas por meio da ressonância magnética nuclear. A neuroimagem funcional com o uso de SPECT e PET revela o padrão de hipometabolismo temporoparietal que é característico da doença.⁵

A DA prejudica a orientação temporal e espacial do portador, é associada a afasia, deterioração psicossocial avançada, alucinações, paranóia, dificuldade de aprendizado e de comunicação.^{2,3,4,5,6,8,9,11,12,15,19} Essa doença provoca lesões características no cérebro, como a perda difusa de neurônios no hipocampo e no neocórtex, com o aparecimento de emaranhados protéicos intracelulares e o acúmulo extracelular de proteína amilóide, que formam as placas amilóides (placas senis).^{8,10,13,18,21}

Portadores de DA apresentam alterações na percepção da dor em consequência do processo degenerativo que afeta as regiões cortical e subcortical, com limitação das funções cognitivas, afetivas e de linguagem. O êxito na utilização dos diversos instrumentos de avaliação — os protocolos de avaliação da dor — depende de habilidades cognitivas do paciente: o questionário de dor de McGill, o OLD CART, a escala análoga visual e a escala de descrição verbal são alguns dos mais comumente utilizados.^{4,5,7,8,10,12,13,14,15,16}

Na doença de Alzheimer observa-se uma condição incapacitante derivada de uma desordem do neocórtex, estando o córtex somatossensorial relativamente preservado. Além disso, é pouco provável que os núcleos talâmicos estejam significativamente afetados na DA. Conseqüentemente, espera-se que

o componente sensório-discriminativo da percepção da dor esteja preservado em casos de DA, embora possam ocorrer distorções das sensações associadas com a disfunção parietal.^{4,7} Por outro lado, emoções associadas com a experiência da dor podem ser claramente influenciadas pelas mudanças no cérebro ligadas à DA. A perda neuronal no córtex pré-frontal e nas estruturas límbicas tem implicações óbvias para as reações motivacionais, sensoriais e afetivas relacionadas com a dor. Além disso, há uma dissociação na percepção da dor na DA: enquanto o limiar da dor está inalterado, a tolerância à dor aumenta de acordo com a severidade da doença.¹⁶

Estudos recentes têm demonstrado que a galanina, um neuropeptídeo que se encontra distribuído nos sistemas nervoso central e periférico e no prosencéfalo dos mamíferos, tem participação significativa na fisiopatologia de algumas doenças, dentre elas a DA. A galanina tem ação inibitória sobre a acetilcolina, serotonina, e noradrenalina.^{18,19} A galanina é um neurotransmissor que se liga a receptores acoplados à proteína G, exercendo ação moduladora em processos bioquímicos relacionados com a memória e a cognição, com o processamento sensorial da dor (nociceção).^{18,19} Até o momento, foram identificados cinco tipos de receptores para o neuropeptídeo Y,¹⁹ o que tem levado ao estudo de drogas agonistas e antagonistas desses receptores como possibilidade de tratar alterações da memória e da doença de Alzheimer.¹⁹

Quanto mais avançada é a doença, mais galanina e mais agravos aos neurônios colinérgicos. Estudos demonstram o envolvimento deste peptídeo na modulação de uma variedade de processos, inclusive da dor no paciente com DA, podendo a galanina endógena inibir a neurotransmissão colinérgica, principal sistema acometido na DA.¹⁹ A concentração de galanina cerebral tende a aumentar com a idade. A expressão hipofisária da galanina é altamente sensível aos níveis de estrógenos, observando-se acentuado aumento do neuropeptídeo durante a gravidez e a lactação, e o bloqueio da ação da galanina por meio de antagonistas específicos pode ser uma estratégia adjuvante no tratamento da doença de Alzheimer.^{18,19}

É frequente a descrição de fusos (ou emaranhados) neurofibrilares e placas senis. Com a introdução do método de PCR e outros avanços das técnicas de biologia molecular, os processos básicos envolvidos na patogenia da doença começaram a ser desvendados. Os fusos neurofibrilares são consequência de um desarranjo do citoesqueleto celular (formado por

microtúbulos e microfilamentos) que está associado à presença de um peptídeo conhecido como *tau*. A *tau* é uma proteína que promove a polimerização de tubulina *in vitro* e a agregação de microtúbulos *in vivo*.⁵ Quando a *tau* está associada aos fusos, encontra-se excessivamente fosforilada, e o excesso de grupos fosfato modifica algumas características da *tau*, reduzindo sua elasticidade e promovendo a torção do citoesqueleto celular com a consequente formação dos fusos. A ligação de grupos fosfato à *tau* é regulada por várias enzimas, que, por sua vez, têm sua atividade regulada por diversos fatores como, por exemplo, o β -amilóide.^{5,21} A *tau* é componente dos fusos neurofibrilares juntamente com as acumulações de pares de filamentos espiralados (PHF).² A apoE tem papel relevante na formação de placas amilóides cerebrais e emaranhados neurofibrilares; a ApoE4 promove fibrilogênese *in vivo* e *in vitro* do peptídeo b-amilóide, e a ApoE3 liga-se à proteína *tau* diminuindo a formação de filamentos.^{5,20}

A apoE também está associada ao catabolismo de componentes ricos em triglicérides. Quando não desempenha bem este papel, observa-se o aumento no nível do colesterol na circulação, apresentando uma relação direta com infartos e estenoses.^{5,20}

O β -amilóide é o elemento central da placa senil. Há poucos anos, descobriu-se que esse amilóide é derivado de uma proteína de membrana neuronal conhecida como proteína precursora de amilóide (APP). Um fato importante foi o reconhecimento de que indivíduos portadores da síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21) apresentam depósitos importantes de β -amilóide no córtex cerebral.^{5,13,21}

Nas primeiras descrições da doença de Alzheimer, verificou-se que as primeiras alterações microscópicas associadas à doença são os depósitos chamados amilóides, juntamente com anormalidades denominadas emaranhados neurofibrilares, que se desenvolvem dentro das células cerebrais.^{5,18}

A abordagem da dor em pacientes que, além de idosos, são portadores de demência torna-se especialmente complexa diante das alterações identificadas, tais como gradativa deterioração de memória, orientação e estabilidade emocional, dislalia, afasia, pensamento abstrato e descuido pessoal.^{1,2,6,8,9,12,15,18} Nesses pacientes, o componente sensório-discriminativo da dor está preservado, enquanto a tolerância à dor, componente associado ao aspecto afetivo-emocional, sofre alterações significativas.^{7,16} Os idosos portadores de demência apresentam dor de alguma

etiologia sem tratamento por conta da dificuldade de expressão. Diante disso, escalas de avaliação da dor foram utilizadas para o diagnóstico em portadores de Alzheimer, porém, como linguagem e informações cognitivas são necessárias para responder à maioria dos protocolos de avaliação da dor, torna-se, no portador de DA, um procedimento difícil e dependente da severidade ou estágio da doença.^{7,9,13,15,16,22}

O miniexame do estado mental (MMSE) é um teste de rastreio e triagem de fácil aplicação que avalia: orientação temporal e paraespacial, memória imediata, cálculo, memória recente, linguagem e apraxia construtiva. A escala foi traduzida e validada para uso em nosso meio.¹⁶ Os escores variam entre 0 e 30 pontos e determinam a extensão da avaliação cognitiva subsequente a sua aplicação em sujeitos com demência moderada e severa.¹⁶

Portadores de DA apresentam alteração na percepção tanto na dor aguda quanto na crônica. Além da dissociação na percepção da dor na DA, o limiar da dor está inalterado, e a tolerância à dor aumenta de acordo com a severidade da doença.⁹

3 CUIDADOS ONDOTOLÓGICOS AO PORTADOR DE ALZHEIMER

Os dentistas são capazes de fazer rapidamente o diagnóstico da dor de dente. Contudo, a depender do estágio da DA, esta possibilidade é escassa, uma vez que os pacientes tornam-se incapazes de informar sobre dor da maneira formal.^{3,6,11,12,14}

Em estágios medianos ou severos da doença, a dor é informada através de mudança repentina de comportamento, gritos, gemidos e rejeição. Cuidados como escovar dentes, tomar banho, alimentar-se são abandonados por ausência de motivação e, quando estimulados, aumentam a agitação. O relato do cuidador é fundamental para desenhar o histórico do paciente em relação aos cuidados com o seu corpo e à sua auto-estima. Exames complementares devem ser solicitados para conclusão da etiologia da dor.^{2,3,4,6,7,12,13,14,16,18}

Quando o paciente apresenta alta incidência de cárie associada à xerostomia, é importante a aplicação de flúor. Os produtos em gel são mais adequados do que as soluções, e é indicada a utilização de substitutos da saliva.^{3,6} Os tratamentos que geralmente estão associados a cárie e

doença periodontal devem ser realizados,³ mas é fundamental o caráter preventivo de monitoramento de saúde bucal e de manutenção da higiene.⁶ O uso de enxagüatórios deve ser estimulado, e as sessões de trabalho devem ser curtas. Todo trabalho com o paciente portador de DA deve ser realizado com equipe multiprofissional: médico, nutricionista, fisioterapeuta.^{15,23} Nos estágios iniciais da doença, os tratamentos dentários são possíveis.

É desejável a presença de um parente ou cuidador, pois permite ao paciente a referência familiar ou a segurança do ambiente conhecido. O profissional deve ser orientado para o uso de escovas especiais com três cerdas e de abridores de boca que permitam descanso ao paciente durante o atendimento.⁶ O relacionamento e o vínculo estabelecido entre o profissional e o paciente é muito importante para construir uma relação de respeito e confiança, o que proporcionará ao cirurgião-dentista a percepção das ações, atitudes e alterações nos pacientes. Para interpretar a expressão da dor em pacientes idosos e identificar os sinais e sintomas de dor pela comunicação não verbal são necessários esforço, persistência e incentivo por parte das instituições em aprimorar os profissionais, para permitir a melhoria da qualidade da assistência.^{6,11}

No Brasil, do ponto de vista epidemiológico, as pesquisas sobre a saúde bucal do idoso são praticamente inexistentes.¹

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dor é um fenômeno multifatorial, subjetivo, de elevada complexidade para o diagnóstico e terapêutica, apresenta peculiaridades na sua percepção, é de leitura individual e referência constante no processo de senilidade. Nos portadores de demências, especificamente a DA, por conta da progressão da doença e da dificuldade de interlocução com o paciente, torna-se mais difícil a abordagem tendo em vista a precariedade da informação quanto ao seu início, intensidade e outros dados relevantes.⁸

A incapacidade de comunicação, as alterações cognitivas e de tolerância à dor dificultam o diagnóstico da síndrome dolorosa no paciente com DA, sendo a família ou cuidador uma fonte relevante para relatos do cotidiano deste paciente.^{1,6,7,11,12,15,16,23}

A odontologia deve apropriar-se do conhecimento para o diagnóstico e melhor assistência ao paciente portador da DA. São necessários estudos sobre a dor crônica em idosos para evidenciar se eles são menos sensíveis à dor, ou se há, por parte de todos, a crença de que a dor é uma condição própria do envelhecer malsucedido.^{2,10} A alteração observada com a progressão da demência repercute na saúde bucal dos portadores de DA, em decorrência da atitude do paciente em relação à sua higiene pessoal. É possível o tratamento odontológico em estágios iniciais da DA, mas, em estágios avançados da doença, torna-se impossível. Estudos indicam que os diversos tipos de escalas existentes para avaliação da dor são confiáveis para pacientes não portadores de demências ou no estágio inicial da DA, não sendo úteis nos estágios graves. O comportamento, a expressão facial, a linguagem corporal e vocalizações são elementos relevantes no diagnóstico da dor no paciente com Alzheimer.^{2,8,18} O dentista deve entender a importância do cuidador para a saúde do portador de DA e deve treiná-lo para cuidar da boca do paciente quando este não tiver mais a habilidade necessária para tal função.^{1,15} O principal sintoma e, talvez, o que indica a gravidade da doença de Alzheimer, é a perda da capacidade cognitiva do paciente. Em pacientes dementes, a percepção e as respostas autonômicas à dor se apresentam alteradas, porém pouco se sabe sobre os mecanismos que levam a essas alterações. Há uma dissociação na percepção da dor na DA; enquanto o limiar da dor está inalterado, a tolerância à dor aumenta de acordo com a severidade da doença. É importante entender que a DA não é uma doença individual e sim coletiva, pois muda profundamente o cotidiano de toda a família.^{6,8,11,16,18}

REFERÊNCIAS

- 1 PUCCA JÚNIOR, G.A. **A saúde bucal do idoso: aspectos demográficos e epidemiológicos.** Portal Odontologia, 2002. Disponível em: <<http://www.portalodontologia.com.br/odontologia/principal/conteudo.asp?id=3050>>. Acesso em: abr. 2007.
- 2 LACERDA, P.F. et al. Estudo da ocorrência de dor crônica em idosos atendidos em um Programa de Saúde da Família de Goiânia. **R. Eletr. Enf.**, Goiânia, v.7, n.1, p.29-40, 2005. Disponível em: <www.fen.ufg.br/revista .htm>. Acesso em: abr. 2007.
- 3 GOIATO, M.C.O. et al. Odontologia e a doença de Alzheimer. **Pesq. Bras. Odontopediatr. Clín. Integr.**, João Pessoa, v.6, n.2, p.207-212, maio/ago. 2006.
- 4 ANDRADE, F.A. de; PEREIRA, L.V.; SOUSA, F.A.E.F. Mensuração da dor no idoso: uma revisão. **R. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.14, n.2, p.271-276, mar./abr. 2006.

- 5 BUSATO FILHO, G.B. et al. O futuro da neuropsiquiatria: os novos métodos de investigação e suas implicações no conhecimento do funcionamento cerebral. **R. Psiq.Clin.**, São Paulo, v.25, n.1, p.16-21, 1998.
- 6 HILGERT, B. et al. Saúde bucal em portadores de Doença de Alzheimer e em seus cuidadores. **Textos Envelhec.**, Rio de Janeiro, v.6, n.1, 2003. Disponível em: <<http://www.unati.uerj.br/>>. Acesso em: 14 jan. 2008.
- 7 LUZARDO, A.R.; WALDMAN, B.F. Atenção ao familiar cuidador do idoso com doença de Alzheimer. **Acta Scient. Health Sci.**, Maringá, v.26, n.1, p.135-145, 2004.
- 8 BORGES, M.F. **Convivendo com Alzheimer**: manual do cuidador. 1997. Disponível em: <<http://www.alzheimer.med.br/manual.htm>>. Acesso em: 12 jan. 2007.
- 9 AUGUSTO, A.C.C. et al. Avaliação da dor em idosos com doença de Alzheimer: uma revisão bibliográfica. **Textos Envelhec.**, Rio de Janeiro, v.7, n.1, p. 89-104, 2004.
- 10 DOR. In: WIKIPEDIA, 2007. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Dor#Vias_Nervosas_Perif.C3.A9ricas_da_Dor>. Acesso em: 3 abr. 2007.
- 11 MACHADO, A.C.A. **A comunicação não verbal de pacientes idosos frente ao processo de dor**: a percepção dos(as) enfermeiros(as). 2005. 130f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem Pediátrica) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2005.
- 12 CALDEIRA, A.P.S.; RIBEIRO, R.C.H.M. O enfrentamento do cuidador do idoso com Alzheimer. **Arq. Ciênc. Saúde**, Ribeirão Preto, v.11, n.2, p.1-6, abr./jun. 2004.
- 13 CALIL, A.M.; PIMENTA, C.A.M. Intensidade da dor e adequação de analgesia. **R. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.13, n.5, p.692-699, set./out. 2005.
- 14 SANTOS, C.C. et al. Aplicação da versão brasileira do questionário de dor de McGill em idosos com dor crônica. **Acta Fisiatr.**, São Paulo, v.13, n.2, p.75-82, 2006.
- 15 SALAMONDE, G.L.F. et al. Análise clínica e terapêutica dos pacientes oncológicos atendidos no programa de dor e cuidados paliativos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho no ano de 2003. **R. Bras. Anestesiol.**, Campinas, v.56, n.6, p.602-618, nov./dez., 2006.
- 16 ABREU, I.D.; FORLENZA, O.V.; BARROS, H.L. de. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. **R. Psiq.Clin.**, São Paulo, v.32, n.3, p.131-136, 2006.
- 17 ROCHA, A.P.C. et al. Dor: aspectos atuais da sensibilização periférica e central. **R. Bras. Anestesiol.**, Campinas, v.57, n.1, p.94 - 105, jan./fev. 2007.
- 18 MENDES, C.T.; FORLENZA, O.V.; GATTAZ, W.F. Galanina e doença de Alzheimer. **R. Psiq. Clin.**, São Paulo, v.28, n.5, p.248-252, 2001.
- 19 SANGLARD, M.; TAVARES, A. Neuropeptide Y e psiquiatria. **J. Bras. Psiquiatr.**, Rio de Janeiro, v.47, n.9, p.441-444, set. 1998.
- 20 OJOPI, E.P.B.; BERTONCINI, A.B.; DIAS NETO, E. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. **R. Psiq. Clin.**, São Paulo, v.31, n.1, p.26-33, 2004.
- 21 ALVES, T.C.T.F. PET of brain amyloid and Tau in mild cognitive impairment. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.355, n.25, p.2652-2663, 2006.
- 22 ALMEIDA, O.P. Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel? **R. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v.43, n.1, p.77-81, jan./mar.1997.
- 23 FONSECA, A.M.; SOARES, E. Interdisciplinaridade em grupos de apoio a familiares e cuidadores do portador da doença de Alzheimer. **R. Saúde Com.**, Rio de Janeiro, v.3, n.1, p.3-11, 2007.

Produtos naturais mais utilizados em odontologia

*Caliandra Pinto Araújo
Bárbara Mayoral Pedroso Welly*



Nota: Disponível em: <<http://blogvisao.files.wordpress.com/2007/06/fitoterapia1.jpg>>.

Desde os primórdios, o homem vem utilizando plantas para o tratamento dos mais diversos males. As ervas eram utilizadas como parte de rituais mágicos, vez que culturas como a cristã, a africana, a aborígene e a indígena viam as doenças como punições dos deuses ou ação de entidades espirituais. Justamente por seu poder de cura, as plantas foram envoltas em mistério e tidas como “figuras sagradas”. Mitos à parte, o uso medicinal de ervas tem se mostrado constante na história da humanidade, atravessando o período pré-histórico, os impérios egípcio e romano, a civilização grega, conseguindo sobreviver da idade das trevas do período feudal até os dias atuais. A associação de plantas medicinais à prática odontológica é ainda muito recente, mas vale lembrar que o potencial da flora brasileira não é devidamente aproveitado e que, recentemente, plantas medicinais tradicionais passaram a ser estudadas, e seus efeitos a ser documentados para aproveitamento futuro. Atualmente, poucos são os produtos disponíveis no mercado que utilizam as propriedades terapêuticas dos extratos vegetais. A fitoterapia pode ser empregada como auxiliar no tratamento de doenças periodontais, inclusive no caso de sensibilidade a alguns dos medicamentos normalmente utilizados. Dentre os diversos agentes antimicrobianos, sob a forma de dentifrícios ou de soluções, encontram-se os produtos naturais.

1 CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

Desde os primórdios, o homem vem utilizando plantas para o tratamento dos mais diversos males. As ervas eram utilizadas como parte de rituais mágicos, vez que culturas como a cristã, a africana, a aborígene e a indígena viam as doenças como punições dos deuses ou ação de entidades espirituais. Justamente por seu poder de cura, as plantas foram envoltas em mistério e tidas como “figuras sagradas”.¹ Mitos à parte, o uso medicinal de ervas tem se mostrado constante na história da humanidade, atravessando o período pré-histórico, os impérios egípcio e romano, a civilização grega, conseguindo sobreviver da idade das trevas do período feudal até os dias atuais.

Entre os séculos V e XI, a Igreja manteve o controle do conhecimento médico obtido até então e tentou torná-lo extensão de sua doutrina. No período renascentista, os tratamentos pelas plantas medicinais, utilizados em segredo por camponeses e estudiosos não cristãos, puderam ser empregados mais livremente. Nessa mesma época, a alquimia começou a desenvolver-se e a utilizar metais para a cura de doenças, introduzindo um método de tratamento diferente do da medicina natural.¹

Nos séculos seguintes, novas descobertas científicas, como o microscópio e a existência dos germes e seu papel nas doenças, deram novo rumo à medicina, introduzindo conceitos como o da cirurgia asséptica. Mas era grande a disputa entre os médicos, os adeptos da alquimia e os curandeiros e fitoterapeutas práticos. Mesmo apresentando alto índice de mortes em consequência de tratamentos por sangrias, purgantes e envenenamento, a medicina tradicional era tida como referência para a cura de diversas patologias. Apesar disso, métodos alternativos continuavam sendo desenvolvidos, a exemplo da homeopatia. No campo fitoterápico, William Withering, médico do século XVIII, usando a dedaleira, desenvolveu estudos para o tratamento de edemas relacionados com problemas cardíacos. Na época da colonização australiana, observou-se a dieta aborígene para tratamento do escorbuto apresentado por grande parte dos marinheiros que ficavam em alto mar por longos períodos. Além disso, os nativos transmitiram aos colonos a prática do uso de plantas aromáticas, como o eucalipto, para tratar problemas respiratórios.²

A partir das técnicas de isolamento e sintetização de princípios ativos presentes nas plantas, surgiu a farmacoterapia e, com ela, os medica-

mentos industrializados. Nas últimas décadas, a fitoterapia sofreu revitalização, pois até hoje nenhum laboratório conseguiu reproduzir substâncias como a digitalina, que é extraída da dedaleira. Além dela, deve-se também mencionar a penicilina, antibiótico de origem fúngica, que substituiu o mercúrio no tratamento de diversas doenças, bem como outras ervas usadas para tratar problemas cardíacos, asma, dores, distúrbios neurológicos e cânceres.²

No Brasil, o tratamento por plantas medicinais é livremente exercido por curandeiros há muitas gerações. Há cerca de vinte anos, a medicina tradicional começou a integrar esse método terapêutico em suas práticas.³ A base da formação da medicina popular é hoje retomada pela medicina natural, que aproveita seu conhecimento prático dando-lhe caráter científico, na tentativa de restituir a saúde ao ser humano de forma natural.^{4,5} Um dos fatores que contribui para a larga utilização de plantas para fins medicinais no Brasil é o grande número de espécies vegetais encontradas no país.⁵

A cavidade bucal é habitada por diversos microrganismos que, em condições propícias do meio em que se encontram, podem apresentar-se como patógenos, ou mesmo favorecer a multiplicação de outras cepas patogênicas. Em função disso, a maioria das doenças que acometem a cavidade bucal é de origem infecciosa. Dentre os fatores que podem influenciar na proliferação e no tipo desses microrganismos estão a dieta e a remoção mecânica da placa. Sabe-se que indivíduos com deficiência na remoção mecânica da placa e dieta sacarogênica apresentam na flora bucal cepas mais patogênicas, e a placa se torna mais virulenta, podendo resultar em lesões de cárie ou mesmo em doença periodontal.⁶

É notória a dificuldade em eliminar as bactérias do biofilme, uma película de microrganismos que se desenvolve naturalmente sobre a superfície dental. Na fase inicial de sua formação, é necessária a presença de polissacarídeos extracelulares pouco solúveis e de alta viscosidade, que permitem adesão, interação e multiplicação dos microrganismos. Por essa razão, a busca por terapêuticas alternativas representa a principal finalidade do estudo das propriedades dos extratos de plantas.⁷

Os meios mais eficazes para a remoção mecânica da placa são a escovação e a utilização do fio dental, porém o mercado também disponibiliza substâncias químicas que promovem essa remoção. As in-

dústrias buscam associar em um único produto substâncias com atividades antiplaca, antiinflamatória, anti-séptica, antitártaro,^{8,9} porém são poucos os cirurgiões-dentistas que prescrevem esses agentes antimicrobianos para seus pacientes.⁶

As substâncias antimicrobianas são consideradas como recurso adicional para a redução de microrganismos da cavidade bucal, principalmente em indivíduos que apresentam escovação deficiente ou doenças periodontais. Ao se selecionar esse tipo de substâncias, deve-se considerar fatores como toxicidade, permeabilidade aos tecidos, ação sobre a microbiota residente e substantividade. É desejável que o produto selecionado reúna o maior número possível dessas características.⁶

Atualmente, poucos são os produtos disponíveis no mercado que utilizam as propriedades terapêuticas dos extratos vegetais.⁹ A fitoterapia pode ser empregada como auxiliar no tratamento de doenças periodontais, inclusive no caso de sensibilidade a alguns dos medicamentos normalmente utilizados.¹⁰

Dentre os diversos agentes antimicrobianos, sob a forma de dentífrícios ou de soluções, encontram-se os produtos naturais. Esta revisão da literatura aborda a ação terapêutica dos produtos naturais utilizados em odontologia mais estudados na literatura científica.

2 SUBSTÂNCIAS NATURAIS EM ODONTOLOGIA

O Brasil possui grande variedade de substâncias naturais que apresentam propriedades terapêuticas bastante difundidas na odontologia preventiva. Dentre essas substâncias encontram-se o juá, a aroeira, o gengibre, a alfavaca, a camomila, o extrato de malva, o cacau, o eucaliptol, a anguinarina, o quitosano, a própolis, a romã, a hortelã de folha graúda, que, em virtude de suas propriedades terapêuticas, têm uso bastante difundido na medicina popular no tratamento de diversas afecções bucais.¹¹ Outras substâncias também podem ser citadas, como óleo de amêndoas (Titoil), *Anacardium occidentale L.*, *Calendula officinalis L.* e sálvia.^{7,8,9,12} As plantas mais utilizadas para o tratamento de afecções odontológicas, em diferentes veículos, serão abordadas a seguir.

2.1 DENTIFRÍCIOS ASSOCIADOS A EXTRATOS DE ERVAS

Os ingredientes herbais nas pastas e enxaguatórios reduzem significativamente o índice de placa, podendo ser empregados no tratamento de doenças periodontais e na rotina profilática.¹³

Os extratos de hexano, diclorometano e acetato de etila de *Calendula officinalis* L., que são produzidos no Brasil, apresentam atividade inibitória, apenas contra bactérias Gram positivas.¹² Dentifrícios desenvolvidos na forma de gel com extratos fluidos de *Calendula officinalis* L. a 10% associados a extrato fluido de *Casearia Sylvestris* Sw. a 10%, que apresentam propriedades antiinflamatória, anti-séptica e cicatrizante, promovem atividade inibitória bacteriostática (*S. mutans* e *S. aureus*) e fungistática (*Candida albicans*), revelando as propriedades terapêuticas da associação desses extratos fluidos contra os microrganismos presentes na placa bacteriana e em afecções bucais.⁹

Analisando-se dentifrícios associados a ervas, observou-se que as várias pastas herbais contendo agentes antimicrobianos naturais, como melissa, erva-doce, hortelã, juá, própolis, malva, camomila, mirra, sálvia, eucalipto, óleo de malaleuca e eugenol, desenvolveram ação seletiva contra o *S. mutans*. Ressalte-se que os fabricantes não informam nas embalagens das pastas quais as concentrações desses produtos, nem esclarecem suas funções no conjunto da pasta dental, informações que se encontram em livros específicos de fitoterapia. Já é conhecido, por exemplo, que o óleo de malaleuca, em concentração de 0,2%, impede *in vitro* o crescimento de cepas de *S. mutans*.¹⁴ Em experimento *in vitro* com cepas de *S. mutans*, verificou-se que o extrato aquoso do juazeiro (juá), nas concentrações entre 1% e 0,1%, desestabiliza a placa dental, exercendo também atividade antimicrobiana sobre as bactérias causadoras de cárie.¹⁵

Testando-se 31 pastas dentais chinesas, algumas delas contendo produtos herbais, constatou-se que 87% inibiram o crescimento de *S. mutans*, concluindo-se que a incorporação nos dentifrícios de extratos de plantas naturais ou de outros derivados é eficiente na promoção da saúde bucal e no controle de doenças bucais.¹⁶

Uma alternativa para ação mais efetiva dessas pastas herbais poderia ser a associação dos vários componentes naturais (própolis, juá, menta,

malva, canela e outros) com outras substâncias (triclosan, por exemplo), a fim de aumentar sua ação antimicrobiana.¹⁴ Outros estudos evidenciaram que um dentifrício experimental à base de óleo vegetal (óleo de amêndoas: Titoil), sem a presença de outras substâncias é, por si só, extremamente eficaz na redução da placa dental, principalmente quando comparado com o dentifrício de baixa abrasividade; na saliva, não houve alteração de fluxo, entretanto sua capacidade tampão foi melhorada e o número de *S. mutans* foi reduzido.⁸

2.2 SOLUÇÕES ASSOCIADAS A EXTRATOS VEGETAIS

2.2.1 Sálvia

O óleo essencial da *Salvia officinallis* possui propriedades antibacterianas testadas em culturas de microrganismos presentes em infecções urinárias; em relação à *Escherichia coli*, por exemplo, o óleo de sálvia demonstrou um índice de 79% de inibição sobre as cepas avaliadas.¹⁷

Em relação aos microrganismos da cavidade bucal, verificou-se que bochechos com a solução de *Salvia officinallis* em comparação com a solução placebo apresentaram grande eficácia sobre o índice de gengivite e, principalmente, o índice de placa dental, tendo a solução sido mais efetiva nas placas proximais do que nas livres.¹⁸

Ao se verificar, *in vitro*, a ação antibacteriana das tinturas de *Plantago major* (tanchagem), *Salvia officinalis* e *Tabebuia s. p.* (ipê-roxo) sobre *P. gingivales* e *P. melaninogenica*, constatou-se que as tinturas de transagem e sálvia apresentaram maior espectro de atuação antibacteriana em relação à tintura de ipê-roxo, à qual apenas a linhagem de *P. melaninogenica* se mostrou sensível.¹⁰

Um estudo verificou que o extrato bruto da *Salvia officinalis* reduz a concentração inibitória mínima em *Enterococci* resistentes a vancomicina. Depois de isolado, o componente efetivo desse extrato foi identificado como carnosol, o qual apresentou baixa atividade antimicrobiana, mas reduziu significativamente a concentração inibitória mínima de diversos aminoglicosídeos e de alguns microrganismos responsáveis pela *Enterococci* resistentes a vancomicina.¹⁹

2.2.2 Taninos

Presentes nas cascas de vegetais, os taninos são substâncias amorfas, de cor geralmente amarronzada, com caráter adstringente e leve acidez quando em solução aquosa.²⁰ Suas propriedades terapêuticas residem no fato de terem a capacidade de precipitar as proteínas das células superficiais das mucosas e tecidos descobertos, impedindo a proliferação de microrganismos, constituindo-se, assim, num eficiente anti-séptico. Por ser uma substância do grupo dos fenóis, apresenta também ação desinfetante.

Os taninos são encontrados na uva, no pepino e no barbatimão. Quanto à uva, utiliza-se seu suco concentrado em bochechos três vezes ao dia, ou masca-se naturalmente a fruta, podendo-se degluti-la após o uso. Trata-se de um eficiente antiinflamatório, capaz de reverter quadros de aftas e de inflamações gengivais em geral. O pepino também apresenta bons resultados em quadros inflamatórios leves; seu suco é usado sob a forma de bochechos, ou o fruto pode ser mastigado várias vezes ao dia.³ Do barbatimão, leguminosa nativa do cerrado brasileiro, cujo principal princípio ativo é o tanino, emprega-se em bochechos, três vezes ao dia, 15 cm da casca depois de fervida em um copo d'água, com excelentes resultados.³ Graças às suas propriedades, o barbatimão também atua como anti-séptico local, antiinflamatório, antidiarréico, diurético, anti-hipertensivo, coagulante sangüíneo e no tratamento de leucorréia. Verificou-se, além disso, sua ação antiedematosa, quando sua solução a 1%, aplicada duas vezes ao dia em incisões na pele de ratos, mostrou-se mais eficaz que a solução de clorexidina a 0,12% e que o placebo.²¹

2.2.3 Própolis

A própolis, substância resinosa produzida pelas abelhas, tem sido largamente utilizada, pois tem comprovada eficiência farmacológica sobre o processo inflamatório, acelerando o reparo em lesões ulceradas de mucosa bucal. Extratos naturais em preparações farmacêuticas para utilização na forma de colutórios auxiliam no processo de cicatrização das lesões ulceradas em mucosa provocadas por aparelhos ortodônticos e, em sua maioria, não possuem efeitos colaterais.²²

Além da propriedade cicatrizante, a própolis apresenta atividade antibacteriana, antiviral, anestésica e antiinflamatória. Seu maior incon-

veniente relaciona-se com sua composição, que varia com a flora da região e é influenciada pela forma de coleta e de extração. Além disso, é necessário controlar sua qualidade, de forma a evitar-se a utilização do produto contaminado por fungos.²³

A própolis apresenta múltiplas ações sobre diferentes fatores de virulência de bactérias Gram positivas de interesse clínico, como *Staphylococcus spp.* e *Staphylococcus aureus*.²⁴ Com o objetivo de verificar a atividade da própolis sobre nove microrganismos periodontopatogênicos, constatou-se que todas as espécies foram susceptíveis ao extrato hidroalcoólico da própolis e às porções derivadas do seu fracionamento. As espécies de *P. anaerobius*, *P. gingivalis* e *P. intermedia* foram as mais sensíveis. Observou-se ainda que nenhuma das frações isoladas da própolis foi mais ativa do que o seu extrato hidroalcoólico, o que sugeriu que a atividade antimicrobiana foi promovida pelo efeito sinérgico dos diferentes componentes.²⁰

O mecanismo de ação antimicrobiana da própolis é complexo e ainda não é muito bem compreendido. Sabe-se que seu extrato pode prevenir a cárie dental e a doença periodontal graças à sua significativa atividade antimicrobiana, especialmente sua capacidade em inibir, *in vitro*, a formação da placa dental, observada pela inibição da aderência de *S. mutans* e *S. sobrinus* em superfície de vidro, independentemente de sua concentração.²⁵ Já se observou, também, que *S. aureus* é susceptível a baixas concentrações de própolis; por outro lado, bactérias Gram negativas têm seu crescimento inibido, quando utilizada, porém, em altas concentrações.²⁶

A capacidade da própolis em inibir o crescimento de microrganismos é a sua atividade farmacológica mais popularmente conhecida e cientificamente comprovada.^{23,27} Estudos já demonstraram que a tintura de própolis, juntamente com o jucá e a aroeira, apresentam atividades antimicrobianas significativamente superiores sobre *S. mutans*, *S. sobrinus*, *S. mitis*, *S. sanguis* e *L. casei* em comparação com a de outros produtos naturais como o gengibre e a alfavaca.¹¹

Vários grupos de pesquisadores referem-se, ainda, à propriedade antioxidante da própolis e chegaram a isolar diversos compostos que seriam os responsáveis por esta propriedade,^{28,29} sendo unânimes em atribuir

aos flavonóides, principalmente ao CAPE, esta propriedade farmacológica.²³

2.2.4 Camomila

A camomila é o ingrediente mais comum de chás de ervas largamente utilizados na medicina popular. Dentre os constituintes dessa planta incluem-se os componentes fenólicos, principalmente os flavonóides. Sabe-se que a camomila apresenta moderada atividade antimicrobiana e antioxidante, além de potencial ação antiinflamatória. Sua ação antimicrobiana deve-se provavelmente ao fato de a tintura de camomila possuir efeito comparável ao da clorexidina em certos microrganismos formadores do biofilme.³⁰

A camomila é também considerada um efetivo fungicida. Comparando-se a eficácia de extratos de plantas contra fungos, observou-se que, dentre as ervas estudadas, a camomila e a malva apresentaram os melhores resultados, inibindo completamente o crescimento fúngico.³¹

Um estudo experimental com ratos testou o efeito da camomila, associado ou não à passiflora, nos distúrbios do sono, observando-se melhor efeito da camomila quando utilizada numa dose de 300 mg/kg, enquanto os efeitos da passiflora isolada ou associada não foram significativos.³²

Graças a suas propriedades, a camomila pode ser, entre as especialidades odontológicas, de grande utilidade para a estomatologia, principalmente no tratamento de complicações de pacientes oncológicos submetidos a radioterapia e quimioterapia. Estudos verificaram que sua utilização é bastante eficaz na prevenção de mucosite oral induzida por quimioterapia. Em análise exploratória, observou-se que o enxaguatório bucal de camomila é mais benéfico para homens, em detrimento de mulheres, na resolução da mucosite oral induzida pelo 5-fluoracil, quimioterápico usado no tratamento do câncer.³³

2.2.5 Anacardium

Com a intenção de verificar a atividade antimicrobiana, *in vitro*, do extrato da casca do caule de *Anacardium occidentale L.* em culturas de *S. mitis*, *S. mutans*, e *S. sanguis*, presentes no biofilme bacteriano supragengival, além de avaliar o efeito inibitório de doses dependentes de

aderência da bactéria na superfície da placa de vidro, constatou-se que o extrato hidroalcoólico da planta avaliada apresentou atividade antimicrobiana sobre os três microrganismos testados, assim como na atividade inibitória mínima de aderência.⁷

Uma pesquisa sobre plantas adstringentes brasileiras relatou que, no Brasil, costumava-se utilizar a mistura do suco do tronco da bananeira (*Musa sapientum* Linn) com água, obtendo-se excelente ação em ulcerações aftosas, assim como o decocto da casca do cajueiro (*Anacardium occidentale* Linn);³⁴ além disso, o pó da madeira do pau-brasil (*Caesalpinia echinata* Lam) era aconselhado para o fortalecimento gengival, assim como as folhas de mangueira (*Mangifera indica* Linn) no caso de ulcerações bucais; os óleos do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) e do cravo (*Eugeniacyrophyllata* T.) eram indicados para odontalgias, devendo ser aplicados com o auxílio de pelota de algodão sobre o dente dolorido.³⁵

O *Anacardium occidentale* Linn (cajueiro) que, depois da acerola, constitui-se na maior fonte de vitamina C, tem comprovada ação antimicrobiana sobre afecções bucais. Avaliando-se o efeito do extrato da casca do *Anacardium occidentale* Linn sobre a candidíase oral, observou-se ação antifúngica sobre *C. Tropicallis* e *C. Stellatoidea*, não agindo do mesmo modo sobre *Candida albicans*, principal responsável pela candidíase.³⁶

2.2.6 Romã

Em estudo sobre o uso popular de fitoterápicos e saúde bucal, comprovou-se que a malva do reino (*Malva parviflora*) e a malva corama (*Malvaviscus arboreus*) eram as plantas mais utilizadas para tratar doenças. No entanto, quando os informantes foram questionados sobre alguma planta para tratamento de afecções bucais, a família das malváceas perdeu a primeira colocação para a romã (*Punica granatum* Linn). As malváceas têm boa aceitação popular para tratar problemas de saúde de ordem geral; no entanto, para agravos de saúde bucal, caem para a quarta colocação, perdendo a liderança para a romã, muito embora sejam as únicas referidas para moléstias tanto de ordem geral como bucal. Em relação à erupção dentária, de acordo com o saber popular, a romã ajuda a diminuir o quadro típico de irritabilidade, febre e diarréia que normalmente acompanha

tal processo. Além disso, é bastante utilizada para tratar processos inflamatórios na região da orofaringe, sendo essa a sua principal indicação na cultura popular.³⁵

2.2.7 Malva

À malva atribuem-se propriedades emolientes, calmantes, expectorantes e antiinflamatórias. Como ela dissolve mucosidades, é indicada contra tosse, enfermidades da garganta e do peito, gripes e resfriados. Existe no mercado nacional uma associação de substâncias anti-sépticas à base de Tintura de Malva, Quinosol e Tirotricina, com reconhecida ação nos processos inflamatórios da boca e da garganta. Com a denominação comercial de Malvatricin (Daudt), é indicada para ulcerações aftosas, gengivites, amidalites, faringites, estomatites e abscessos dentários. Aconselha-se utilizar 10 ml da solução dissolvida em meio copo de água morna para bochechos ou gargarejos três a quatro vezes ao dia.⁶

Preparações farmacêuticas contendo extrato de malva também possuem grande relevância na terapêutica odontológica e podem ser usados pelo ortodontista por período de sete dias, com duas a três aplicações diárias.²²

2.2.8 Quitosano

O quitosano é um polissacarídeo aminado obtido a partir da desacetilação alcalina da quitina, encontrada abundantemente no exoesqueleto dos artrópodes. Por suas diversas propriedades torna-se aplicável na odontologia, e seus efeitos antimicrobianos são aproveitados pela indústria japonesa para o desenvolvimento de dentifrícios contendo este biopolímero, visando à inibição da placa dental.⁶

2.3 MEDICAMENTOS ALOPÁTICOS x PLANTAS MEDICINAIS

A grande vantagem das plantas medicinais é o fato de serem encontradas facilmente, além de serem oferecidas a preços acessíveis aos pacientes. Como não são produtos industrializados, diferentemente de outros

medicamentos, seu custo final é notadamente menor, possibilitando mais amplamente sua aquisição.

Outra vantagem das plantas medicinais no tratamento odontológico é a ausência de efeitos colaterais, presentes nos antiinflamatórios e anti-sépticos de uso tradicional.³

A medicina complementar inclui remédios à base de ervas, remédios homeopáticos e óleos essenciais. Seu uso vem aumentando nos últimos 20 anos nos Estados Unidos. Entretanto, apesar de ser uma terapêutica à base de produtos naturais, ela não está livre de efeitos adversos. Por essa razão, o dentista deve incluir na sua anamnese o uso, por parte do paciente, de medicamentos naturais, de forma a lhe garantir tratamento efetivo.³⁷

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de plantas medicinais no tratamento de afecções bucais e de outras enfermidades tem sido uma constante no sistema de saúde brasileiro. Para que se possa oferecer tratamento adequado aos pacientes do ramo odontológico é preciso que os profissionais se inteirem desse método terapêutico que, ao contrário do que se pensava anteriormente, não é curandeirismo. O respaldo científico desse tipo de medicamento tem sido cada vez mais comprovado através de pesquisas.

A associação de plantas medicinais à prática odontológica é ainda muito recente, mas vale lembrar que o potencial da flora brasileira não é devidamente aproveitado e que, recentemente, plantas medicinais tradicionais passaram a ser estudadas, e seus efeitos a ser documentados para aproveitamento futuro.

As preparações à base de plantas, quando feitas com critério, só têm a contribuir para a saúde de quem as utiliza. Deve-se estar atento para: identificação do quadro clínico (doença ou sintoma), escolha correta da planta a ser empregada e sua adequada preparação. Por ser uma nova área do conhecimento, praticamente não se encontram na literatura dados específicos quanto a indicações e formas de utilização dos fitoterápicos bucais.

Cabe ressaltar a importância deste trabalho para a saúde bucal coletiva, visto que grande parte da população mundial residente em países em desenvolvimento depende essencialmente de plantas para cuidados primários à saúde, uma vez que elas têm, também, a vantagem do custo-benefício.

REFERÊNCIAS

- 1 PAIXÃO, C.C.B. et al. Uso de plantas medicinais em pacientes portadores de afecções bucais. **Odontol. Clín.-cient.**, Recife, v.1, n.1, p.23-27, jan./abr. 2002.
- 2 SEGREDOS e virtudes das plantas medicinais. Rio de Janeiro: Reader's Digest Brasil, 1999.
- 3 XAVIER, M.N.; RAMOS, I.N.C.; XAVIER FILHO, L. **A fitoterapia no combate às afecções bucais**. João Pessoa: Idéia, 1995.
- 4 RODRIGUES, V.E.G.; CARVALHO, D.A. de. **Plantas medicinais no domínio dos cerrados**. Lavras, MG: Ed. UFLA, 2001.
- 5 BORBA, M.A.; MACEDO, M. Plantas medicinais usadas para a saúde bucal pela comunidade do bairro Santa Cruz, Chapada dos Guimarães, MT, Brasil. **Acta Bot. Bras.**, Porto Alegre, v.20, n.4, p. 771-782, 2006.
- 6 TORRES, C.R.G. et al. Agentes antimicrobianos e seu potencial de uso na odontologia. **R. Fac. Odontol. São José dos Campos**, São José dos Campos, v.3, n.2, p.43-52, 2000.
- 7 MELO, A.F.M. et al. Atividade antimicrobiana *in vitro* do extrato de *Anacardium occidentale* L. sobre espécies de *Streptococcus*. **R. Bras. Farmacogn.**, São Paulo, v.16, n.2, p.202-205, 2006.
- 8 AGUIAR, A.A.A.; SALIBA, N.A. Toothbrushing with vegetable oil: a clinical and laboratorial analysis. **Pesq. Odontol. Bras.**, São Paulo, v.18, n.2, p.168-173, 2004.
- 9 ARANTES, A.B., et al. Desenvolvimento de dentifrícios com extratos fluidos de *Calendula officinalis* L. (*Asteraceae*) e *Casearia Sylvestris* Sw. (*Flacourtiaceae*) destinado ao combate à placa bacteriana. **R. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v.86, n.2, p.61-64, 2005.
- 10 SILVA, N.B. et al. Avaliação da atividade antimicrobiana de tinturas fitoterápicas sobre *Porphyromonas gingivales* e *Prevotella melaninogenica*. **Pesq. Bras. Odontopediatr. Clín. Integr.**, João Pessoa, v.6, n.2, p.167-171, 2006.
- 11 SOARES, D.G.S. et al. Susceptibilidade *in vitro* de bactérias bucais a tinturas fitoterápicas. **R. Odonto Ciênc.**, Porto Alegre, v.21, n.53, 2006.
- 12 VOLPATO, A.M.M. et al. Investigação da atividade antibacteriana de *Calendula officinalis* L. (*Asteraceae*). **R. Visão Acad.**, Curitiba, v.2, n.1, p.7-10, 2001.
- 13 WILLERSHAUSEN, B.; GRUBER, I.; HAMM, G. The influence of herbal ingredients on the plaque index and bleeding tendency of the gingiva. **J. Clin. Dent.**, Yardley, v.2, n.3, p.75-78, 1991.
- 14 ROSELL, F.L. et al. Atividade antimicrobiana de substâncias naturais em dentifrícios. **Saúde Ver.**, Piracicaba, v.6, n.14, p.39-44, 2004.
- 15 SOUZA, M.P. **Constituintes químicos ativos de plantas medicinais brasileiras**. Fortaleza: UFC, 1991.

- 16 WU YUAN, C.D.; GREEN, L.; BICH, W.X. In vitro screening of Chinese medicinal toothpastes: their effects on growth and plaque formation of mutans streptococci. **Caries Res.**, Basel, v.24, n.3, p.198-202, 1990.
- 17 PEREIRA, R.S. et al. Atividade antibacteriana de óleos essenciais em cepas isoladas de infecção urinária. **R. Saúde Públ.**, São Paulo, v.38, n.2, p.326-328, 2004.
- 18 KELLER, C.R. et al. Ação preventiva do bochecho de sálvia: efeito sobre placa dental e gengivite. **RGO**, Porto Alegre, v.46, n.2, p.97-99, 1998.
- 19 HORIUSHI, K. et al. Potentiation of antimicrobial activity of aminoglycosides by carnosol from *salvia officinalis*. **Biol. Pharm. Bull.**, Tokyo, v.30, n.2, p.287-290, 2007.
- 20 SANTOS, F.A. et al. Antibacterial activity of Brazilian propolis and fractions against oral anaerobic bacteria. **J. Ethnopharmacol.**, Limerick, v.80, p.1-7, 2002.
- 21 COUTINHO, H. et al. Ação antiedematosa do *Stryphnodendron barbadetiman* (Barbatimão) a 1 por cento em comparação com a clorhexidina a 0,12 por cento. **R. Odonto Ciênc.**, Porto Alegre, v.19, n.45, p.201-206, 2004.
- 22 LIMA, A.A.S. et al. Treatment of the mouth traumatic ulcers caused by orthodontic appliances. **R. Dent. Press Ortodon. Ortop. Facial**, Maringá, v.10, n.5, p.30-36, 2005.
- 23 SIMÕES, C.C. Estudo bioquímico da ação da própolis frente aos microrganismos presentes na saliva de humanos. 2007. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2007.
- 24 SCAZZOCCHIO, F. et al. Multifactorial aspects of antimicrobial activity of própolis. **Microbiol. Res.**, Jena, v.161, p.327-333, 2006.
- 25 KOO, H. et al. In vitro antimicrobial activity of propolis and arnica Montana against oral pathogens. **Arch. Oral Biol.**, Oxford, v.45, p.141-148, 2000.
- 26 SFORCIN, J.M. et al. Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. **J. Ethnopharmacol.**, Limerick, v.73, p.243-249, 2000.
- 27 POPOVA, M. et al. Validated methods for the quantification of biologically active constituents of poplar-type propolis. **Phytochem. Anal.**, Chichester, v.15, n.4, p.235-240, July/Aug. 2004.
- 28 CLAUS, R. et al. Antiapoptotic effects of propolis extract and propol on human macrophages exposed to minimally modified low density lipoprotein. **Arzneimittelforschung**, Aulendorf, v.50, n.4, p.373-379, Apr. 2000.
- 29 MORENO, M.I.N. et al. Comparison of the free radical-scavenging activity of propolis from several regions of Argentina. **J. Ethnopharmacol.**, Limerick, v.71, n.1/2, p.109-114, July 2000.
- 30 MC KAY, D.L.; BLUMBERG, J.L. A review of bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). **Phytother. Res.**, Chichester, v.20, n.7, p.519-530, 2006.
- 31 MAGRO, A. et al. Efficacy of plant extracts against stored products fungi. **R. Iberoam. Micol.**, Bilbao, v.23, p.176-178, 2006.
- 32 SHINOMIYA, K. et al. Hypnotic activities of chamomile and passiflora extracts in sleep-disturbed rats. **Biol. Pharm. Bull.**, Tokyo, v.28, n.5, p.808-810, 2005.
- 33 FRANCESCHINI, C.; JUNG, J.E.; AMANTE, C.J. Mucosite oral pós-quimioterapia em pacientes submetidos à supressão de medula óssea. **R. Bras. Patol. Oral, Natal**, v.2, n.1, p.40-43, 2003.
- 34 SOUSA, M. do S. Fitoterapia em Odontologia. In: DINIZ, M. de F.F.M.; OLIVEIRA,

R.A.G. de; MALTA JÚNIOR, A. **Das plantas medicinais aos fitoterápicos: abordagem multidisciplinar.** 2.ed. João Pessoa: Ed. da UFPB, 1997.

35 LIMA JÚNIOR, J.F. et al. O uso de fitoterápicos e a saúde bucal. **Saúde Ver.**, Piracicaba, v.7, n.16, p.11-17, 2005.

36 ARAÚJO, C.R.F. et al. Atividade antifúngica *in vitro* da casca do *Anacardium Occidentale* Linn sobre leveduras do gênero *Candida*. **Arq. Odontol.**, Belo Horizonte, v.41, n.3, p.263-270, 2005.

37 LITTLE, J.W. Medical management update. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v.98, n.2, p.137-145, 2004.

Instrumentos de avaliação da dor x idade

*Leonardo Assis Costa
Sandra Maria Ferraz Mello*

*Por isso em todas as civilizações, em todos os países e em todos os momentos históricos,
tentou-se explicar o que é e por que sentimos a dor e a forma de combatê-la,
daí por que ela foi o motivo mais importante e decisivo
para o desenvolvimento da arte de curar.*

Antonio Ojugas¹



Nota: Disponível em: <<http://eternamenteromantica.blogs.sapo.pt/arquivo/lagrime-thumb.jpg>>.

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita nos termos dessa lesão”. A dor é sempre subjetiva e se caracteriza por uma sensação individual e muito pessoal que se manifesta mediante uma resposta fisiológica, mas também como um fenômeno emocional, devendo ser entendida dentro de uma complexidade afetada por variações biológicas, intelectuais, emocionais e culturais, tornando-se um grande desafio mensurá-la. Embora a mensuração da dor tenha obtido uma maior atenção nas últimas décadas, estudos evidenciam que os instrumentos unidimensionais ainda prevalecem na mensuração da dor, enquanto os multidimensionais são complexos, de difícil aplicação na prática clínica e de complicado entendimento pelo paciente. A escolha de um instrumento para mensurar a dor deve, antes de tudo, ser de fácil aplicabilidade, adequar-se ao nível de compreensão e à idade do paciente. Fica claro, dessa forma, que os instrumentos se repetem, modificando-se na sua aplicabilidade, de acordo com as particularidades de cada indivíduo.

1 CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita nos termos dessa lesão”.²

A dor é sempre subjetiva e se caracteriza por uma sensação individual e muito pessoal que se manifesta mediante uma resposta fisiológica, mas também como um fenômeno emocional, devendo ser entendida dentro de uma complexidade afetada por variações biológicas, intelectuais, emocionais e culturais, tornando-se um grande desafio mensurá-la.^{3,4,5}

A importância da avaliação da dor é fundamental tanto para o controle da causa, quanto para o controle dela mesma.⁶ Vários são os estudos voltados para a aferição da dor através de instrumentos, na tentativa de percebê-la o mais próximo da realidade sensitiva do paciente frente à sua experiência dolorosa.¹

Diversas escalas têm sido desenvolvidas para auxiliar na mensuração da intensidade da dor. Dentre elas, destacam-se a Escala Analógica Visual (VAS), a Escala Numérica, a Escala Descritiva Verbal de Intensidade da Dor, as escalas de representação gráfica não numérica, como a de Expressões Faciais ou a Seqüência de 5 Copos. Vários métodos de mensuração da dor também podem ser empregados, como o Questionário para Dor McGill, o Wisconsin Brief Pain Questionnaire e o Memorial Pain Assessment Card, entre outros.⁷

Neste capítulo, revisamos os instrumentos mais utilizados para a mensuração da dor de acordo com a idade do paciente, apontando para algumas de suas vantagens e desvantagens.

2 A DOR

A dor, tanto aguda como crônica, tem recebido a atenção dos profissionais de saúde há milênios. Hipócrates, na Grécia antiga, já referia que aliviar a dor é uma obra divina.¹ Vem se registrando um rápido e considerável crescimento da população em geral, com um aumento importante na vida média das pessoas, havendo, portanto, uma expansão das possibilidades de apresentarem condições dolorosas características das suas faixas etárias, ficando mais expostas a outras condições potencialmente dolorosas (doen-

ças, traumas, etc.).⁸ Um aumento da sobrevivência em relação aos traumas justifica uma maior incidência e prevalência das dores em geral e de doenças, determinando o crescimento das seqüelas dolorosas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) afirma que mais de 90% dos indivíduos podem ter suas dores controladas se receberem atendimento adequado. Para tanto é necessário uma mensuração adequada da dor.⁹

Transpondo esses dados para o Brasil, tem-se aproximadamente 50 milhões de pessoas com dores crônicas, seguramente uma queixa que reflete uma das maiores prevalências de doença no país. Lembre-se que as dores crônicas perdem sua finalidade biológica de alarme, sendo consideradas como doença e não como sintoma.^{8,9}

Para se obter um correto alívio da dor é necessário proceder a uma boa avaliação, sendo imperativo efetuar alguns procedimentos, desde ouvir a queixa do paciente, quantificar alguns parâmetros como a limitação das atividades diárias, o número de horas de sono e o grau de alívio obtido pelo tratamento até o uso de escalas de aferição, visto ser a dor considerada como o quinto sinal vital.^{10,11,12}

2.1 MENSURAÇÃO DA DOR

A dor chegou a ser considerada como uma resposta análoga ao estímulo que evocava, ou seja, desaparecia, quando se removesse o estímulo. Contudo, sabe-se que estímulos repetidos durante um determinado período de tempo modificam, diminuem ou eliminam a relação entre o tempo e o estímulo, passando a resposta a depender de outros fatores.¹³ Destaque-se ainda que a dor pode ser vista como um fenômeno multidimensional que envolve aspectos fisiológicos, sensoriais, afetivos, cognitivos, comportamentais e socioculturais, tornando a sua mensuração ampla e complexa.⁷

A classificação neurofisiológica baseada nos mecanismos dolorosos desencadeantes diferencia as dores em nociceptivas e não-nociceptivas. Considera-se dor nociceptiva aquela que resulta da ativação de nociceptores através de estímulos dolorosos mecânicos, térmicos ou químicos endógenos (serotonina, substância P, bradicinina, prostaglandinas e histamina). Essa dor é descrita pelos pacientes como somática ou visceral. Quanto à dor não-nociceptiva, pode ser neuropática (decorre de lesão ou

disfunção do sistema nervoso central ou sistema nervoso periférico) ou psicogênica (na ausência de mecanismo nociceptivo ou neuropático).^{6,13,14}

Considerada o quinto sinal vital — juntamente com a pressão arterial, o pulso, a respiração e a temperatura —, busca-se a avaliação da dor monitorando-a por sua qualidade, intensidade, padrão e localização, além da queixa dolorosa, de fatores emocionais, comportamentais e culturais envolvidos na sintomatologia, com o objetivo de estabelecer os elementos determinantes ou contribuintes para o quadro, aquilatando-se as limitações e os sofrimentos dela advindos.^{7,12}

Os instrumentos criados para facilitar o relato subjetivo do paciente tido como principal indicativo de sua dor — o que, certamente, em razão da subjetividade dessa experiência, só pode ser avaliado com maior precisão mediante o relato de quem a sente — permitem a mensuração ordinal. Entretanto, de acordo com a Teoria da Medida, há métodos mais modernos e precisos que geram escalonamento da razão, os quais possibilitam conhecer o quanto a intensidade de uma dor é maior ou menor que outras.³

A avaliação da dor deve abarcar, na medida do possível, todas as dimensões. Tem-se à disposição instrumentos unidimensionais, que mensuram uma única dimensão da dor, e instrumentos multidimensionais, que promovem uma avaliação mais abrangente; esses últimos induzem a resultados supostamente menos distorcidos e representam melhor a realidade da experiência dolorosa.^{3,7} Os instrumentos unidimensionais quantificam apenas a gravidade ou a intensidade da dor e têm sido usados freqüentemente em hospitais e/ou clínicas para a obtenção de informações rápidas, não-invasivas e válidas sobre a dor e a analgesia. Exemplos desses instrumentos são as escalas de categoria numérica/verbal e a escala analógico-visual, freqüentemente empregadas em ambientes clínicos, por serem de aplicação fácil e rápida. Por outro lado, os instrumentos multidimensionais são empregados para avaliar e mensurar as diferentes dimensões da dor a partir de diferentes indicadores de respostas e suas interações. As principais dimensões medidas são a sensorial, a afetiva e a avaliativa. Algumas escalas multidimensionais incluem indicadores fisiológicos, comportamentais, contextuais e, também, os auto-registros por parte do paciente.⁴ Exemplos desses instrumentos são a escala de descritores verbais diferenciais, o Questionário McGill de avaliação da dor e a Teoria da Detecção do Sinal. Com essas escalas, torna-se possível avaliar a dor

em suas múltiplas dimensões, ou seja, os componentes sensoriais, afetivos e avaliativos que estão refletidos na linguagem usada para descrever a experiência dolorosa.^{15,16,17}

2.2 AVALIAÇÃO DA DOR EM RELAÇÃO À IDADE

Uma medida eficaz da dor possibilita examinar sua natureza, suas origens e seus correlatos clínicos, em função das características emocionais, motivacionais, cognitivas e de personalidade do indivíduo, considerando, inclusive, a sua idade.

Em crianças que já atingiram a fase de verbalização até os dois anos de idade, consegue-se obter o relato de existência da dor, mas não de sua intensidade. Na fase pré-escolar, é necessária extrema paciência para conseguir que a criança relate sua dor, pois existe uma tendência a negá-la, especialmente por medo de que o seu tratamento inclua a dor de medicações injetáveis, ou mesmo o medo de internação hospitalar. Esta realidade não é muito diferente da do idoso, que teme admitir sua dor e torna-se um “incômodo” aos seus cuidadores, com o risco do abandono e o medo do exílio de suas famílias em função de internação hospitalar ou em casas de repouso.

Diversos instrumentos para mensurar a dor têm sido criados, na tentativa de se aproximar ao máximo de sua real intensidade. Por ser a dor subjetiva e de difícil percepção, é interessante o conhecimento dos mais variados instrumentos, o que permitirá escolher o mais adequado ao paciente ou à situação,^{6,7,11} uma vez que a aplicação das escalas para avaliação da dor, como se demonstra a seguir, está relacionada com a idade do paciente.

2.2.1 Recém-nascido (lactente pré-verbal e crianças até 3 anos)

A dificuldade na avaliação da dor no paciente pediátrico é inversamente proporcional à sua idade, pois uma criança maior é capaz de expressar verbalmente sua experiência dolorosa, até mesmo quantificando-a.¹⁸ Entretanto, uma série de parâmetros físicos e comportamentais se modifica no recém-nascido diante de um estímulo doloroso, desde a frequência cardíaca e respiratória, a pressão arterial e níveis hormonais, até o movimento corporal, a mímica facial e o choro, entre outros.¹⁸

Com o intuito de atenuar a subjetividade das medidas comportamentais de dor e facilitar o seu uso clínico, vários autores têm tentado organizar escalas de dor aplicáveis a recém-nascidos e crianças até os três anos de idade.

- Escala da Mímica Facial de Dor do Recém-Nascido (NFCS - Neonatal Facial Coding System) - definida através da presença ou ausência de oito movimentos faciais: fronte saliente, fenda palpebral comprimida, sulco nasolabial aprofundado, lábios entreabertos, boca esticada vertical ou horizontalmente, lábios franzidos, língua tensa e tremor do queixo. Para cada movimento facial presente atribui-se um ponto, considerando-se que existe dor quando a pontuação é superior a dois.^{11,17}

- Escala de Dor para Recém-Nascidos (NIPS - Neonatal Infant Pain Scale) - criada a partir da observação de manifestações dos recém-nascidos imediatamente anteriores a um estímulo doloroso, quando nenhum deles estava chorando e sem receber algum tipo de abordagem para o controle da dor. Nessa escala, atribuem-se valores de 0 a 7, avaliando-se: expressão facial (0 ou 1 ponto), choro (0, 1 ou 2 pontos), respiração (0 ou 1 ponto), posição dos braços (0 ou 1 ponto), posição das pernas (0 ou 1 ponto), estado de sono/vigília (0 ou 1 ponto), conforme o Quadro 1. Considera-se a presença de dor quando a pontuação for superior a 3, utilizando-se: 0 = sem dor; 1-2 = dor fraca; 3-5 = moderada; 6-7 = dor forte.^{8,11,12} Ressalte-se, porém, que ela não pode ser utilizada com recém-nascidos impossibilitados de responder em razão de más condições clínicas, imaturidade ou sedação. Além disso, depende muito do observador e, na maioria das vezes, é difícil distinguir entre estímulos dolorosos e não dolorosos.^{15,16}

Expressão facial	0 Relaxada	1 Tensa	
Choro	0 Ausente	1 Fraco	2 Vigoroso
Respiração	0 Relaxada	1 Diferente do basal	
Braços	0 Relaxados algum movimento ocasional	1 Flexionados/ Estendidos	
Pernas	0 Relaxadas algum movimento ocasional	1 Flexionadas/ Estendidas	
Estado de alerta	0 Dormindo/Calmo	1 Inquieto	

Quadro 1 - Escala NIPS

Fonte: SANTOS et al.¹⁹

· Perfil de Dor do Prematuro (PIPP - *Premature Infant Pain Profile*) - especialmente desenvolvido para avaliar a dor aguda de recém-nascidos prematuros e a termo, consta da avaliação do estado de alerta, variação da frequência cardíaca, saturação de oxigênio e três parâmetros de mímica facial: testa franzida, olhos espremidos e sulco nasolabial aprofundado. O PIPP reflete criteriosamente diferenças entre estímulos dolorosos e não-dolorosos, sendo um instrumento útil, específico e sensível para a mensuração da dor no paciente neonatal.¹⁶

Pode-se concluir que as escalas comportamentais aqui apresentadas são instrumentos adequados para avaliação da dor no recém-nascido a termo saudável e no prematuro clinicamente estável, sendo a escala NFCS mais sensível e específica para a mensuração da dor em conceitos de diferentes idades gestacionais.^{3,9}

2.2.2 Crianças de 3 a 7 anos

A partir dos três anos de idade, pode-se lançar mão do relato da criança a respeito de suas próprias experiências para avaliar a intensidade ou severidade do quadro algíco, sendo possível o uso de instrumentos apropriados para avaliação da dor.^{1,2}

Crianças com mais de três anos são capazes de compreender o conceito de dor e seus variados graus e, quando ensinadas, de forma adequada, a utilizar os instrumentos para avaliar a intensidade da dor, são capazes de determiná-la com objetividade. Com base nessa capacidade, foram criadas escalas de intensidade de dor para utilização em pré-escolares e escolares. Essas tentativas de avaliação são dificultadas, porém, pela necessidade de colaboração por parte do paciente ou pelo julgamento subjetivo do observador.¹⁸

Na assistência à criança com dor, algumas considerações importantes devem ser ressaltadas: a queixa de dor referida pela criança e alterações do comportamento como choro, irritabilidade, isolamento social, distúrbios da alimentação e do sono são indicativos de desconforto.^{1,11,12}

Além da avaliação da informação da criança através da comunicação verbal e não-verbal, podem-se utilizar listas de palavras (*check-list*)

COMPORTAMENTO	AUSENTE	PRESENTE
Irritabilidade		
Isolamento social		
Choro		
Distúrbio do sono		
Expressão facial		
Redução do apetite		
Redução do lazer		
Redução da atenção		

Quadro 2 - Indicadores comportamentais da dor (*check-list*)

Fonte: SCHECHTER, 1990 apud TORRITESI; VENDRÚSCULO.²⁰

que indiquem comportamentos (QUADRO 2), como também de brinquedos e desenhos para qualificar suas experiências de dor. A resposta verbal pode ser espontânea ou solicitada e pode referir aspectos sensoriais, emocionais ou cognitivos para caracterizar a experiência dolorosa.¹¹

São instrumentos utilizados para avaliação da dor nessa faixa de idade:

- Modelo de Esquema Corporal - visa a descrever a própria dor, sua natureza e localização. A criança é orientada a indicar em um desenho de corpo humano o local da dor sentida.^{1,11}
- Escala de OUCHER - diante de seis fotografias de crianças chorando que apresentam diferentes níveis de expressões faciais de desconforto, a criança seleciona a expressão que melhor reflete sua experiência de dor.¹⁷
- Escala de Cores - a criança é orientada a escolher uma das três cores que considera que melhor descreve a intensidade de sua dor. Este modelo permite que seja utilizada mais a intuição infantil que a

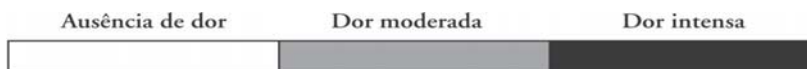


Figura 1 - Escala de cores

Fonte: LAVIGNE, 1986 apud TORRITESI; VENDRÚSCULO, 1998.²⁰

avaliação cognitiva. Uma outra variação dessa escala de cores permite que a criança localize sua dor em um esquema corporal, assinalando posteriormente o local com a cor que melhor expresse sua dor.¹



Figura 2 - Escala linear analógica visual

Fonte: SCHECHTER, 1990 apud TORRITESI; VENDRÚSCULO.²⁰

· Escala Linear Analógica Visual - indicada por uma linha reta, com extremidades significando, de um lado, ausência de dor e, do lado oposto, a maior intensidade de dor já sentida pela criança.^{1,6}

· Escala Linear Analógica Não-Visual - constitui-se em outra variante da escala apresentada anteriormente, na qual é feita a quantificação da intensidade dolorosa através de escores que variam de zero a dez, sendo essa caracterizada por dor leve, intensa, aguda ou muito intensa.¹

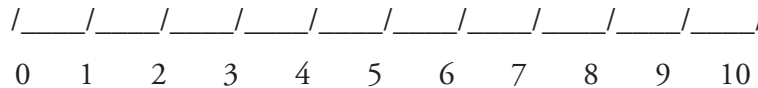


Figura 3 - Escala linear analógica não-visual

Fonte: SCHECHTER, 1990 apud TORRITESI; VENDRÚSCULO.²⁰

· Escala Analógica Visual de Faces - proposta por McGrath, em 1990, constituída por expressões faciais em cada extremidade de uma linha horizontal, as quais demonstram variação de amplitude de ausência

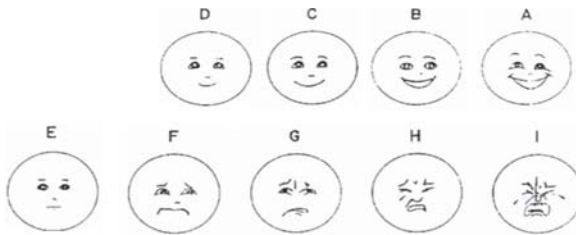


Figura 4 - Escala analógica visual de faces

Fonte: MCGRATH, 1990 apud TORRITESI; VENDRÚSCULO.²⁰

Notas: Figuras de A a D = variações de estímulos positivos, a criança não sente dor. Figura E = ponto neutro da escala. Figuras de F a I = variação negativa referente a diferentes graus de intensidade da dor.

de dor até dor intensa.⁵ A Escala Analógica Visual de Faces é muito apreciada na aferição da dor em crianças com maior capacidade de cognição e abstração.¹

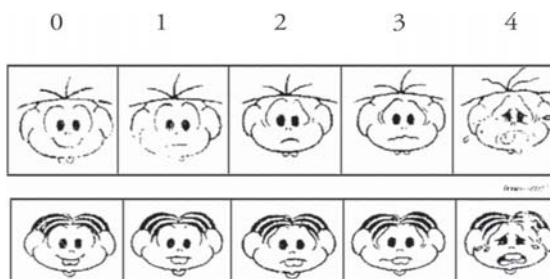


Figura 5 - Escala de faces

Fonte: CLARO, 1993 apud TORRITESI; VENDRÚSCULO.²⁰

Nota: As expressões do Cebolinha aplicam-se aos meninos, e as da Mônica, às meninas.

· Escala de Faces - adaptada por Claro, em 1993, é composta por cinco expressões faciais que variam da manifestação sem dor até a dor insuportável, sendo: 0 = sem dor, 1 = dor leve, 2 = dor moderada, 3 = dor forte, 4 = dor insuportável.¹

2.2.3 Crianças de 7 a 12 anos

Crianças acima de sete anos são capazes de detalhar melhor suas experiências dolorosas e suas necessidades de conforto e alívio.¹ Várias escalas podem ser aplicadas às crianças dessa faixa etária, a exemplo da Escala de Categoria Verbal ou Visual (Verbal-Visual Rating Scale - VRS), da Escala Facial de Dor (Face Pain Scale - FPS), sempre adaptadas às condições cognitivas, socioculturais e emocionais da criança.⁷

2.2.4 Adolescentes, jovens e adultos (12-60 anos)

A experiência dolorosa é um evento muito amplo, não se resumindo apenas a intensidade. Classicamente, consideram-se três dimensões de dor: a sensorial-discriminativa, a motivacional-afetiva e cognitiva-avaliativa, medidas em escalas multidimensionais. Em função da sua alta complexidade, são de difícil aplicabilidade e reprodutividade, tendo seu uso restrito a situações específicas.¹¹ Os instrumentos multidimensionais mais confiáveis são:

· Questionário de McGill (MPQ - McGill Pain Questionaire) - avalia a experiência dolorosa nas dimensões sensorial, afetiva e avaliativa, mediante a escolha, por parte do paciente, de determinadas palavras para descrever sua dor. Embora não forneça dados quantitativos sobre a dor, é considerado um instrumento válido para mensuração da gravidade da dor e de grande confiabilidade.^{6,7}

· Wisconsin Brief Pain Questionnaire - utilizado para avaliação de dor aguda.⁷

· Instrumento de Avaliação Inicial da Dor (IPAI - Initial Pain Assessment Inventory) - propõe-se a obter informações sobre a característica da dor, como o paciente a expressa e os efeitos dela no cotidiano.⁷

· Escala de Avaliação da Dor Relembrada (MPAC - Memorial Pain Assessment Card) - composta por oito descritores da dor e três escalas analógicas com a finalidade de medir a intensidade da dor, o alívio e os sentimentos ligados a ela. É tida como eficaz e válida para uso clínico.^{3,7}

· Inventário Multidimensional de Dor (MPI - Multidimensional Pain Inventory) - compreende informações sobre as condições físicas, psicossociais e comportamentais de pacientes com dor crônica.^{6,11}

As escalas unidimensionais medem apenas a intensidade da dor. São elas:

· Escala Verbal-Numérica - classifica a dor em notas de zero (ausência de dor) a dez (maior intensidade imaginável de dor), de acordo com a intensidade da sensação.⁶

Zero	Ausência de dor
Um a três	Dor de fraca intensidade
Quatro a seis	Dor de intensidade moderada
Sete a nove	Dor de forte intensidade
Dez	Pior dor imaginável

Quadro 3 - Classificação da dor

Fonte: DOR...¹¹

- Escala Visual-Numérica (VNS) - semelhante à anterior, quando de sua aplicação o paciente localiza espacialmente a dor com uma marca.^{6,11}
- Escala Analógica Visual (VAS) - consiste em uma linha reta, não numerada, indicando-se numa extremidade a marcação de “nenhuma dor”, e na outra, “a pior dor possível”. A magnitude da dor é indicada assinalando-se a linha, e uma régua é utilizada para quantificar a mensuração numa escala de 0 a 10. Tida por muitos como uma escala de grande fidedignidade e bastante confiável na comparação de um paciente com ele próprio. É também considerada sensível, simples, reproduzível e universal.^{3,7,11,19}
- Escalas (Categoria-Razão) De Borg para mensuração da Dor (Borg CR Scales) - usadas para acompanhar alterações da intensidade da dor num mesmo indivíduo ou as respostas de uma pessoa pré- e pós-tratamento. Considerada fidedigna e de validade não só na mensuração da dor como para avaliar percepções, sintomas e emoções.^{7,20}
- Escala Comportamental (EC) - baseia-se na avaliação do indivíduo que deve atribuir notas ao comportamento algíco, recorrendo à lembrança da dor em função de suas atividades da vida diária. Fornece uma informação fiel da realidade diária do paciente, contribuindo

Zero	Dor ausente ou sem dor
Três	Dor presente, havendo períodos em que é esquecida
Seis	A dor não é esquecida, mas não impede exercer atividades da vida diária
Oito	A dor não é esquecida e atrapalha todas as atividades da vida diária, exceto alimentação e higiene
Dez	A dor persiste mesmo em repouso, está presente e não pode ser ignorada, sendo o repouso imperativo

Quadro 4 - Escala Comportamental

Fonte: DOR...¹¹

para ajustes de medicamentos específicos. Os intervalos da escala permitem as próprias expressões da dor relatadas pelo paciente.^{3,11}

2.2.5 Idosos (acima de 60 anos)

A alta prevalência de dor em idosos está relacionada com desordens crônicas, tornando-se um sério problema de Saúde Pública que necessita ser diagnosticado, mensurado, avaliado e devidamente tratado, não se sublimando as imagens negativas que podem interferir na experiência dolorosa.^{6,20,21} Acreditava-se que a idade avançada resultava em perda da percepção da dor. Todavia, não foram encontradas diferenças significativas entre idosos e adultos jovens no dimensionamento discriminativo do sensorio. A avaliação da dor no idoso é uma tarefa complexa que deverá ser realizada por uma equipe multiprofissional.¹⁹ Embora existam várias escalas de avaliação da dor, a escolha de uma delas deverá ser criteriosa, dentro da especificidade e individualidade do caso, sabendo-se que achados mais confiáveis são obtidos em pessoas capazes de se comunicar verbalmente. Em estágios de demência avançados, por exemplo, as observações clínicas comportamentais como a expressão facial, a linguagem corporal e vocalizações tornam-se mais confiáveis na detecção da dor.^{7,20,22}

Os instrumentos de mensuração utilizados em idosos são praticamente os mesmos utilizados em outras idades, considerando-se a possibilidade de adaptação e a necessidade de se elaborarem instrumentos válidos e precisos que permitam a pronta identificação e o tratamento da dor nesses indivíduos.^{10,23}

São as seguintes as escalas mais utilizadas na aferição da dor em pessoas idosas:

- Old Cart - sugerida por Rousseau, em 1996, avalia o início, a localização, a duração, as características, os fatores agravantes e atenuantes da dor, bem como os tratamentos aplicados.²³
- Minimum Data Set - avalia a dor vivenciada pelo idoso na semana anterior ao teste, medindo a frequência e a intensidade da dor com descritores verbais. Muito utilizada em instituições para monitorar o bem-estar dos idosos institucionalizados e subsidiar o desenvolvimento de planos de cuidados.²⁴
- Assessment Discomfort Dementia, Discomfort Scale for Dementia of Alzheimer Type e Pain Assessment in Advanced Dementia, essas específicas para idosos com demência em algum estágio.²⁴

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a mensuração da dor tenha obtido uma maior atenção nas últimas décadas, estudos evidenciam que os instrumentos unidimensionais ainda prevalecem na mensuração da dor, enquanto os multidimensionais são complexos, de difícil aplicação na prática clínica e de complicado entendimento pelo paciente.

A escolha de um instrumento para mensurar a dor deve, antes de tudo, ser de fácil aplicabilidade, adequar-se ao nível de compreensão e à idade do paciente. Fica claro, dessa forma, que os instrumentos se repetem, modificando-se na sua aplicabilidade, de acordo com as particularidades de cada indivíduo.

Durante a análise dos textos, conclui-se que não há padronização no emprego de instrumentos para investigar e medir a dor. A avaliação, de maneira geral, é feita através de perguntas a respeito das características da dor em diferentes tipos de questionário e escalas criados para analisar este acometimento, sendo a VAS a escala mais utilizada. Essa falta de padronização torna as informações heterogêneas, o que, por sua vez, dificulta a análise comparativa.

Na verdade, ainda há muito que se pesquisar até que se chegue a formas mais precisas para a mensuração do fenômeno doloroso, fazendo-se mister o conhecimento das várias escalas existentes, suas indicações e aplicações no intuito de sanar as suas causas e seus sintomas de forma eficaz.

REFERÊNCIAS

- 1 SOCIEDADE BRASILEIRA PARA ESTUDO DA DOR. Projeto “Controle da Dor no Brasil” (Brasil sem Dor). São Paulo, 2005. Disponível em: <http://www.dor.org.br/sbed_projetobrasil.asp>. Acesso em: 16 mar. 2007.
- 2 ARAÚJO, A.; LINHARES, C.; COELHO, M. O que há de psicológico na dor crônica: uma reflexão sobre o acompanhamento psicológico a pacientes com dor crônica. *CienteFico*, Salvador, v.1, jan./jun. 2004.
- 3 CAMPOS, S. de. *Classificação neurofisiológica da dor*. 2003. Disponível em: <<http://www.drashirleydecampos.com.br/noticias.php?noticiaid=14097&assunto=Dor>>. Acesso em: 2 abr. 2004.
- 4 GOZZANI, J.L. Fisiopatologia da dor. In: CAVALCANTI, I.L. *Dor*. Rio de Janeiro: SAERJ, 2003. p.13-35.
- 5 DOUGLAS, C.R. *Fisiologia aplicada à prática odontológica*. São Paulo: Pancaast, 1988.

- 6 NEUBARTH, F. Dor, quinto sinal vital. *R. Bras. Reumatol.*, São Paulo, v.44, n.1, p.71-74, jan./fev. 2004.
- 7 PERISSINOTTI, D.M.N. Dor “psicogênica”: mito ou realidade? In: SHIBATA, M.K. *Arquivos do 5º Simpósio Brasileiro e Encontro Internacional sobre Dor*. São Paulo: Lemos, 2001. p.12-13.
- 8 PAVANI, N.J.P. Dor no câncer - Parte II: Respostas à dor crônica: mecanismo de dor persistente. *RSBC: Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia*, São Paulo, ano 4, n.13, p.14-22, 2001.
- 9 CALIL, A.M.; PIMENTA, C.A. de M. Intensidade da dor e adequação de analgesia. *R. Latino-am. Enfermagem*, Ribeirão Preto, v.13, n.5, p.692-699, set./out. 2005.
- 10 SOUSA, F.A.E.F. Dor: o quinto sinal vital. *R. Latino-am. Enfermagem*, Ribeirão Preto, v.10, n.3, maio/jun. 2002.
- 11 DOR: mensuração. São Paulo: Fundação Antonio Prudente, Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital do Câncer, 2002. Disponível em: <http://www.saudeemmovimento.com.br/conteudos/conteudo_exibe1.asp?cod_noticia=39>. Acesso em: 18 mar. 2007.
- 12 ANDRADE, F.A. de; PEREIRA, L.V.; SOUSA, F.A.E.F. Mensuração da dor no idoso: uma revisão. *R. Latino-am. Enfermagem*, Ribeirão Preto, v.14, n.2, p.271-276, mar./abr. 2006.
- 13 PEREIRA, L.V.; SOUSA, F.A.E.F. Mensuração e avaliação da dor pós-operatória: uma breve revisão. *R. Latino-am. Enfermagem*, Ribeirão Preto, v.6, n.3, p.77-84, jul. 1998.
- 14 SCOPEL, E.; ALENCAR, M.; CRUZ, R.M. Medidas de avaliação da dor. *R. Digital, Buenos Aires*, año 11, n.105, feb. 2007. Disponível em: <<http://www.efdeportes.com/efd105/medidas-de-avaliacao-da-dor.htm> />. Acesso em: 18 mar. 2007.
- 15 LUCENA, L.B.S. de et al. Validation of the Portuguese version of the RDC/TMD Axis II questionnaire. *Braz. Oral Res.*, São Paulo, v.20, n.4, p.312-317, 2006.
- 16 GUINSBURG, R. et al. Aplicação das escalas comportamentais para a avaliação da dor em recém-nascidos. *Braz. Pediatr. News*, São Paulo, v.1, n.3, 1999.
- 17 GUINSBURG, R. A linguagem da dor no recém-nascido. In: JENSEN, T.S.; TURNER, J.A.; WIESENFELD-HALLIN, Z. (Ed.). *Proceedings of the 8th World Congress on Pain*. Seattle: IASP Press, 1997. p.893-902.
- 18 BRANCO, A. et al. Valor e variações da frequência fundamental no choro de dor de recém-nascidos. *R. CEFAC*, São Paulo, v.8, n.4, p.529-535, out./dez. 2006.
- 19 SANTOS, J.A. et al. Os recém-nascidos sentem dor quando submetidos à sondagem gástrica? *J.Pediatr. (Rio J.)*, Porto Alegre, v.77, n.5, p.374-380, set./out. 2001.
- 20 TORRITESI, P.; VENDRÚSCULO, D.M.S. A dor na criança com câncer: modelos de avaliação. *R. Latino-am. Enfermagem*, Ribeirão Preto, v.6, n.4, p.49-55, out. 1998.
- 21 MIYAKE, R.S.; REIS, A.G.; GRISI, S. Sedação e analgesia em crianças. *R. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v.44, n.1, p.56-64, 1998.
- 22 PIMENTA, C.A. de M. et al. Opiáceo intratecal na dor crônica não neoplásica: alívio e qualidade de vida. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v.56, n.3A, p.398-405, 1998.
- 23 CAVASSIM, R. et al. Avaliação da intensidade de dor pós-operatória em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos periodontais: correlação entre diferentes escalas. *Publicatio UEPG Ci. Biol. Saúde*, Ponta Grossa, v.9, n.3/4, p.37-44, set./dez. 2003.
- 24 AUGUSTO, A.C.C. et al. Avaliação da dor em idosos com doença de Alzheimer: uma revisão bibliográfica. *Textos Envelhec.*, Rio de Janeiro, v.7, n.1, 2004.

Tratamento endodôntico: aspectos bioquímicos e morfológicos

*Andréa de Almeida Santos
Roberto Paulo Correia de Araújo*

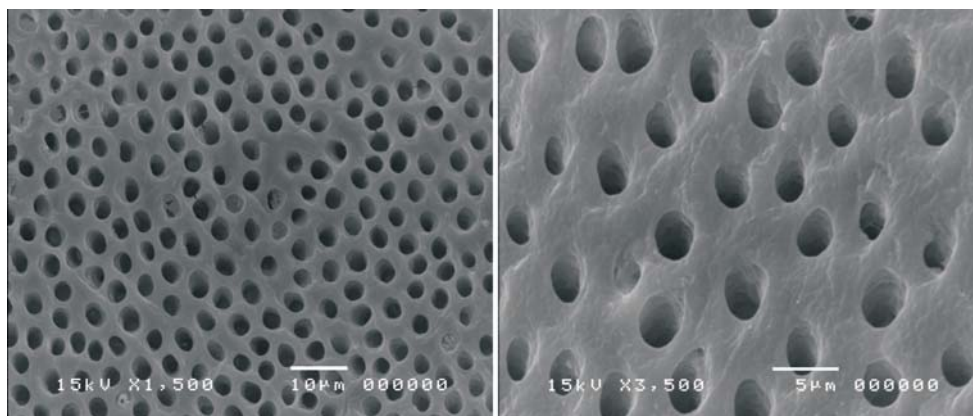


Figura 1 - Eletromicrografias do terço cervical radicular tratado química e mecanicamente pelo NaClO a 1% + EDTA a 17% + NaClO a 1%

O sucesso da terapia endodôntica depende da excelência do diagnóstico e da interpretação de seus resultados para um correto planejamento e execução, de instituir o adequado limite apical do preparo, da sanificação e modelagem do sistema de canais, da escolha das substâncias químicas e da medicação intracanal, do selamento apical e coronário, do respeito às normas de biossegurança e da habilidade técnica individual do profissional. O preparo do canal radicular destaca-se entre as etapas operatórias, em consequência da interação de fatores físicos e químicos. Sendo o sistema de canais composto de região central e de áreas secundárias de acesso limitado ou até mesmo inacessíveis, torna-se difícil a aplicação rigorosa dos métodos de debridamento. Essas regiões podem ser beneficiadas pela ação de substâncias químicas irrigadoras, durante a instrumentação, e pelo contato prolongado da medicação intracanal.

1 CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

As técnicas empregadas no tratamento dos canais radiculares diferem de acordo com as exigências clínicas, o avanço científico e os valores consolidados na literatura acadêmica. A complexidade anatômica e as possíveis configurações do espaço endodôntico, que será instrumentado e posteriormente obturado, devem ser do conhecimento e domínio do endodontista.

O sucesso da terapia endodôntica depende da excelência do diagnóstico e da interpretação de seus resultados para um correto planejamento e execução, de instituir o adequado limite apical do preparo, da sanificação e modelagem do sistema de canais, da escolha das substâncias químicas e da medicação intracanal, do selamento apical e coronário, do respeito às normas de biossegurança e da habilidade técnica individual do profissional.

O preparo do canal radicular destaca-se entre as etapas operatórias, em consequência da interação de fatores físicos e químicos. Sendo o sistema de canais composto de região central e de áreas secundárias de acesso limitado ou até mesmo inacessíveis, torna-se difícil a aplicação rigorosa dos métodos de debridamento. Essas regiões podem ser beneficiadas pela ação de substâncias químicas irrigadoras, durante a instrumentação, e pelo contato prolongado da medicação intracanal.

Os procedimentos de instrumentação empregados na limpeza do canal radicular propiciam a formação de uma camada de magma que se deposita em toda a extensão das paredes radiculares em que agiram os instrumentos endodônticos. O magma é composto de duas camadas, uma mais fina na superfície, fracamente aderida, e outra mais firme e espessa, fortemente aderida à parede dentinária, chegando a penetrar nos túbulos. A composição do magma engloba raspas de dentina e restos orgânicos de tecido pulpar vivo ou necrótico, sobre os quais a substância química auxiliar atuará para remover o tecido orgânico e o inorgânico ao mesmo tempo.

A influência do magma na permeabilidade dentinária é um aspecto largamente estudado e de interesse do endodontista. As bactérias residuais que podem ser encontradas dentro dos túbulos dentinários após o preparo químico-mecânico podem comprometer a sua desinfecção, impedindo um bom selamento dos túbulos com o cimento obturador, o que facilitaria a reinfecção.

As substâncias químicas auxiliares da instrumentação devem controlar a contaminação superficial em dentes com polpa vital e cavidade aberta, solubilizar matéria orgânica e combater os microrganismos do interior do sistema de canais, remover detritos, lubrificar as paredes dentinárias, a fim de facilitar a ação dos instrumentos endodônticos e remover a camada residual.

2 TRATAMENTO ENDODÔNTICO E INSTRUMENTAÇÃO

As expressões preparo mecânico, preparo químico-mecânico, instrumentação, limpeza e forma, biomecânica são utilizados indistintamente em odontologia, apesar de, na II Convenção Internacional de Endodontia, realizada na Universidade de Pensilvânia, Filadélfia, U.S.A., em 1953, ter-se estabelecido como correta a expressão biomecânica dos canais radiculares, expressão que se justifica para nomear um ato operatório realizado com princípios e exigências biológicas que consiste em três etapas: instrumentação ou alargamento do canal radicular, desinfecção e obturação. Para alguns, não existe uma etapa mais importante do que outra; todas estão correlacionadas, e qualquer descuido em uma delas poderá provocar o insucesso do tratamento endodôntico.¹

Outros, porém, destacam o papel relevante da preparação químico-mecânica na terapia endodôntica, uma vez que alarga o canal radicular, ajuda na redução do número de microrganismos que podem estar presentes e remove *debris*. Com o aumento do diâmetro interno do canal, aumenta-se o espaço disponível para um maior volume de medicação, o que também contribui para a etapa da obturação, graças ao aumento do espaço disponível para a condensação.² A importância desse preparo químico-mecânico é também destacada, pois, através de procedimentos mecânicos, obtém-se livre acesso à região periapical através do canal radicular.³

A permeabilidade dentinária desperta o interesse dos endodontistas, uma vez que os túbulos dentinários, que contêm no seu interior os prolongamentos citoplasmáticos dos odontoblastos e o líquido intersticial, permitem a passagem de substâncias e fluidos. A própria característica histológica da dentina determina o índice de permeabilidade dentinária maior nas proximidades da polpa e dos cornos pulpares, onde as diferenças se devem às irregularidades na luz dos túbulos pela deposição mineral ou de colágeno.⁴

As seguintes finalidades do preparo biomecânico são citadas. Para as pulpectomias: combater a possível infecção superficial da polpa; remover a polpa coronária e radicular, restos pulpares e sangue infiltrados nos canalículos dentinários; prevenir o escurecimento dental; retificar, o mais possível, as curvaturas do canal radicular; preparar o batente apical (degrau apical); alargar e alisar as paredes do canal dentinário, dando-lhe conformação cônica e preparando-o para receber a obturação; remover raspas de dentina e a *smear layer*, produzida durante a instrumentação do canal radicular; e preservar a vitalidade do coto pulpar, ramificações laterais, secundárias e acessórias. Durante a penetração desinfetante é necessário: neutralizar o conteúdo tóxico da cavidade pulpar; remover por meio mecânico e químico os microrganismos e seus produtos, reduzindo-se a microbiota do canal radicular; remover restos necróticos, dentina infectada e amolecida; alargar e alisar as paredes dentinárias do canal radicular, dando-lhe forma cônica; retificar o mais possível as curvaturas do canal radicular; remover raspas de dentina e *smear layer*; e permitir maior contato dos materiais obturadores com as paredes dentinárias do canal radicular.⁵

Há quase 30 anos, Schilder introduziu o conceito (e a expressão) “limpeza e modelagem”. A limpeza e modelagem e a obturação tridimensional são inseparáveis. A prática na limpeza e modelagem distingue prognóstico e expectativa, poder e mediocridade, intenção e omissão, escolha e viabilidade. A limpeza e modelagem têm duas características especiais. A primeira é que a terapia endodôntica é o único procedimento odontológico que confia sobremaneira no “tato”; a segunda característica é a responsabilidade, vez que, na Endodontia, o profissional é a principal variável clínica.⁶

Um estudo de Washington apresentado por Ingle (1994) leva a crer que cerca de 60% dos insucessos dos tratamentos endodônticos se relacionam com canais mal-obturados, em consequência de valorizar-se mais a obturação do que os demais passos da terapia endodôntica. Entretanto o canal radicular não receberá uma boa obturação sem uma correta modelagem, que também depende do acesso endodôntico adequado.⁷ Assim, a limpeza e a modelagem do canal são essenciais para o sucesso do tratamento endodôntico.⁸

Não é permitido separar procedimentos químicos e mecânicos, pois os dois se interligam e se completam para a obtenção do resultado final,

na busca do trinômio almejado: limpeza, desinfecção e forma do canal radicular. A instrumentação deve ser feita simultânea ou alternadamente com a irrigação.⁹

O tratamento endodôntico consiste, fundamentalmente, no preparo químico-mecânico com o objetivo de se obter a modelagem e sanificação dos canais radiculares para sua posterior obturação. A biomecânica é realizada com o auxílio de instrumentos e de soluções irrigantes. Enquanto o instrumento atua excisando a dentina e modelando a forma do canal radicular, as soluções irrigantes agem sobre os componentes orgânicos presentes no interior do sistema de canais radiculares, bem como sobre os componentes orgânicos e inorgânicos de *smear layer* e *smear plug* formados. As soluções irrigantes agem, também, pela ação hidrodinâmica, pois sua simples circulação (irrigação e aspiração) elimina *debris* dos canais radiculares. A ação simultânea dos instrumentos e a química e hidrodinâmica das soluções irrigantes promovem, assim, o preparo, a limpeza e a sanificação dos canais radiculares.¹⁰

Durante a execução do preparo biomecânico utilizam-se os seguintes meios: o mecânico, pela ação dos instrumentos no canal radicular através das técnicas de instrumentação; o físico, que consiste no ato de irrigar e aspirar uma solução através do movimento hídrico; e, por fim, o químico, que corresponde à ação das propriedades químicas das soluções irrigantes.¹

3 SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS

É altamente necessário o emprego de substâncias químicas auxiliares durante a instrumentação. A dentina que vai sendo excisada pelos instrumentos deve ser adsorvida pela substância química auxiliar, a fim de impedir a formação de depósitos na porção apical do canal, o que poderia provocar a obstrução dessa área, tornando impossível sua completa desinfecção. Além disso, a substância química deve facilitar o alargamento do canal, remover restos orgânicos e combater os germes contaminadores. Cumpre ressaltar que tudo isso deve ser concretizado em perfeita harmonia com o princípio fundamental da cirurgia endodôntica, que visa à manutenção da integridade dos tecidos vivos do coto pulpar e do periodonto apical. Dessa forma, ser bem tolerada pelos tecidos da região

periapical constitui requisito fundamental de uma boa substância auxiliar do preparo químico-mecânico, de modo a não perturbar a reparação biológica.¹¹

Uma das razões para o emprego das substâncias químicas como auxiliares da biomecânica dos canais radiculares é a constante e inerente variação da anatomia interna dos canais, que pode prejudicar enormemente a sua instrumentação, em razão da dificuldade na penetração dos instrumentos endodônticos em todas as suas paredes e canais. Uma outra é a necessidade de remoção da *smear layer* resultante da própria ação dos instrumentos endodônticos, quando se realiza a biomecânica dos canais radiculares.⁹

Sendo incontestável a necessidade de empregar-se uma solução irrigante no preparo dos canais radiculares, os pesquisadores têm buscado uma solução ideal como auxiliar da instrumentação, que deveria ter as seguintes propriedades: a) ser biocompatível com os tecidos do coto pulpar e periapicais; b) produzir baixa tensão superficial; c) atuar em matéria orgânica em decomposição e em matéria inorgânica desprendida e/ou compactada durante a instrumentação (*smear layer* e *smear plug*); d) não manchar as estruturas dentinárias; e) reduzir ou eliminar os microrganismos presentes no interior do sistema de canais radiculares e canalículos dentinários; f) não interferir quimicamente nos materiais obturadores dos canais radiculares; g) ser de baixo custo operacional. Sabe-se que nenhuma das soluções irrigantes usadas no passado e em uso no presente preenche todas essas propriedades, impondo-se muitas vezes a utilização de materiais ou associações de soluções irrigantes para obtenção dos efeitos desejáveis.¹⁰

As soluções auxiliares da instrumentação de canais radiculares mais comumente empregadas em endodontia são: os compostos halogenados (soluções de hipoclorito de sódio nas diversas concentrações de cloro ativo), os tensoativos (aniônicos, catiônicos ou neutros), os quelantes (à base de EDTA), os ácidos (ex.: ácido cítrico), os peróxidos (ex.: peróxido de hidrogênio e uréia), as associações e/ou misturas e outras soluções (ex.: soro fisiológico, água com hidróxido de cálcio).¹

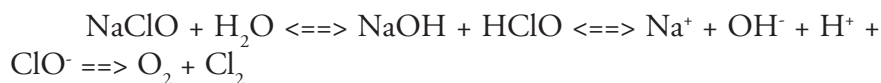
Investigando-se clinicamente o efeito de vários irrigantes endodônticos no aparecimento da dor entre as consultas a partir do tratamento de 253 pacientes, verificou-se que 65,6% deles não acusaram dor

entre as consultas (grupo 1); 27,7% apresentaram dor leve (grupo 2) e 6,7% apresentaram dor, sendo necessário tratamento paliativo (grupo 3). No grupo 1, utilizou-se durante o preparo do canal a solução salina; no grupo 2, o NaClO a 5,25%; no grupo 3, uma combinação de H₂O₂ a 3% e NaClO a 5,25%. A análise estatística demonstrou não haver relação entre a dor presente entre as consultas e o tipo de irrigante utilizado.¹²

3.1 HIPOCLORITO DE SÓDIO

O hipoclorito de sódio (NaClO) é, de longe, a solução mais comumente utilizada na terapia endodôntica, podendo atender aos objetivos de debridamento total, lubrificação, eliminação de microrganismos e dissolução de tecidos orgânicos. Recomenda-se habitualmente uma solução a 2,5%, embora concentrações maiores do que e iguais a 1,25% também sejam empregadas. A rapidez e a magnitude da dissolução tecidual estão relacionadas com a concentração dessa solução inorgânica.⁶

O NaClO não é encontrado sob a forma de pó, mas somente como solução aquosa. Ocorrendo neste estado, encontra-se em equilíbrio químico-dinâmico, podendo se apresentar como um sal não-dissociado, dando origem a outras substâncias, ou totalmente dissociado. Graças ao seu equilíbrio químico-dinâmico, a solução aquosa de hipoclorito de sódio pode ser representada pela seguinte reação química:



As reações químicas entre os componentes do tecido pulpar e a solução de hipoclorito de sódio caracterizam o processo de dissolução tecidual.¹

Os hipocloritos são compostos halogenados que foram empregados pela primeira vez em 1792, sob a forma de água de Javele, uma mistura de hipoclorito de sódio e potássio. Em 1820, o químico francês Labaraque obteve o hipoclorito de sódio a 2,5% de cloro ativo, solução que passou a ser utilizada como desinfetante de feridas. Posteriormente, durante a Primeira Guerra Mundial (1915), o bioquímico britânico Dakin, ao perceber que a cicatrização dos ferimentos era lenta, propôs uma nova solução de hipoclorito a 0,5% de cloro ativo neutralizado com ácido bórico a 0,4%, que ficou conhecida como líquido de Dakin. Esse com-

posto halogenado ainda pode ser encontrado como soda clorada (5% de cloro ativo), a 0,5% com bicarbonato de sódio (solução de Dausfrene) e a 1% (solução de Milton).¹ Em 1917, difundiu-se o uso da solução de Dakin para a irrigação de canais radiculares, ressaltando-se sua eficiência como anti-séptico e desinfectante.¹³

Avaliando-se clinicamente o efeito antibacteriano do NaClO a 0,5% e 5% como irrigantes de canais radiculares contaminados, constatou-se que as bactérias sobreviventes à instrumentação e à irrigação se multiplicaram rapidamente, entre as sessões, em canais vazios. O NaClO reage com restos orgânicos, facilitando a limpeza, porém essa reação inativa o NaClO e reduz sua capacidade antibacteriana, criando a necessidade de aplicações frequentes. Os resultados não apontaram diferença entre as concentrações de NaClO testadas, entretanto a associação do EDTA a 15% ao NaClO a 5% mostrou-se mais eficiente do que o NaClO isoladamente.¹⁴

Um estudo *in vitro* avaliou e comparou a eficácia de três soluções irrigantes e três técnicas de instrumentação. Sessenta dentes humanos foram instrumentados com o uso de limas K-File #15-50, distribuídos em três grupos de 20 dentes cada de acordo com a técnica de instrumentação adotada (manual, com Endolift e com Endocursor) e redistribuídos em três subgrupos de acordo com a solução irrigante utilizada como teste: Largal Ultra, Tubulicid Plus e ácido cítrico a 50%. O tempo de instrumentação para cada lima foi de 1 minuto, e cada troca foi seguida de irrigação com 1 mL de NaClO a 1% durante 30 segundos. Os canais foram secos e irrigados durante 30 segundos pelas três soluções, seguindo-se a lavagem final com 5 mL de água destilada. A formação de *smear layer* variou em função da técnica de instrumentação, o que pode ser atribuído ao fato de a técnica a motor produzir mais dentina excisada do que a manual. A remoção da *smear layer* por Largal Ultra e Tubulicid Plus foi independente do método de instrumentação utilizado. Por outro lado, o uso de ácido cítrico a 50% removeu parcialmente a *smear layer*, produzindo algumas fendas.¹⁵

Com o intuito de testar a habilidade com que diferentes irrigantes penetram nos túbulos dentinários e exercem suas ações antibacterianas, 24 incisivos centrais superiores recém-extraídos de humanos tiveram acesso convencional, polpa extirpada, foram imersos em NaClO a 5% por 10 minutos, secos com ponta de papel estéril e esterilizados com gás de óxi-

do de etileno. Como controle, dois dentes foram transferidos para a solução de extrato de glicose (YG broth) e incubados por 24 horas em 37°C como teste para esterilidade. Foi usado *Streptococcus faecalis* como organismo teste no extrato de glicose, onde as polpas extirpadas foram inoculadas. Os demais foram distribuídos em dois grupos: no grupo A, utilizou-se NaClO a 5% durante a instrumentação, os dentes foram a seguir lavados com 3 mL de EDTA a 10% e, após 3 minutos, procedeu-se à lavagem final com 3 mL de soro fisiológico; no grupo B, irrigou-se com 1 mL de EDTA a 10% durante a instrumentação, seguindo-se, após 15 segundos, uma lavagem com 1 mL de solução de Triton X-100 (agente tensoativo), outra com 1 mL de NaClO a 5% e irrigação final com 3 mL de soro fisiológico. Em ambos os grupos, os canais foram secos e colocados em formalina a 10% por uma semana. Os espécimes foram descalcificados pelo ácido fórmico a 5%, desidratados e embebidos em parafina para análise histológica. Após 20 dias de incubação, o exame histológico dos dois espécimes de controle mostrou que *S. faecalis* produziu densa e intensa infecção tubular, mais copiosamente nos terços coronário e médio; a qualidade e intensidade da penetração das bactérias foram menores no terço apical. O exame histológico do grupo A mostrou uma área residual de infecção estendida para o lúmen do canal até uma profundidade de 300 µm. No grupo B, o exame histológico constatou uma área de dentina livre de infecção tubular que se estendia a uma profundidade de 130 µm e, em alguns exames, nos terços médio e cervical nenhuma infecção tubular foi encontrada.¹⁶

Por meio da microscopia óptica e da análise morfométrica, mediu-se a capacidade de limpeza promovida pela solução de Dakin, pela solução de EDTA a 15%, pela mistura das soluções de Dakin e EDTA nas proporções de 1:1 e pelo uso alternado da solução de Dakin com a solução de EDTA, na instrumentação de canais radiculares. Vinte incisivos centrais superiores humanos extraídos foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos de cinco dentes. Foi realizado o acesso, procedeu-se à odontometria 1 mm aquém do comprimento do dente e à instrumentação com a lima que determinou o diâmetro anatômico do comprimento de trabalho e mais duas na numeração subsequente, seguida de escalonamento até #80. Preconizou-se o tempo de instrumentação de 1 minuto para cada lima e irrigação com 10,8 mL para cada solução ou combinação de soluções. Os dentes foram submetidos ao processamento histológico e à

coloração com hematoxilina-eosina (HE) para posterior cálculo da porcentagem de detritos dos terços apical e médio do canal através do teste estatístico paramétrico, análise de variância e teste de Tukey. Concluiu-se que nenhuma das soluções irrigantes testadas removeu completamente os detritos no interior dos canais; os terços médio e apical apresentaram-se estatisticamente semelhantes quanto à porcentagem de detritos encontrados, qualquer que fosse a solução irrigante empregada. A solução de Dakin e o EDTA, quando utilizados de modo isolado, formaram um par estatisticamente semelhante quanto à quantidade de detritos encontrados. A solução de Dakin, quer utilizada de modo alternado, quer misturada com a solução de EDTA, apresentou resultados estatisticamente semelhantes e promoveu canais radiculares mais limpos.¹⁷

Através da microscopia eletrônica de varredura, estudou-se a efetividade da limpeza da estrutura da dentina tubular por três modalidades de irrigação. Os canais de dentes molares foram alargados até o ápice com a lima #40 distribuídos em três grupos: o primeiro foi preparado com peróxido de hidrogênio e solução de NaClO a 2,5%; no segundo grupo, o canal foi alargado usando-se peróxido de carbamida a 10% (RC-Prep) e depois irrigado com NaClO a 2,5%; no terceiro grupo, utilizou-se RC-Prep modificado com 15% de peróxido de carbamida e irrigação com NaClO a 2,5%. O RC-Prep com 15% de peróxido de carbamida promoveu limpeza superior à do RC-Prep com 10% de peróxido de carbamida, e este último teve uma ação superior à do peróxido de hidrogênio.⁸

A determinação da concentração de cloro residual livre nas soluções de hipoclorito de sódio a 0,5% é de fundamental importância para a obtenção de resultados na clínica e na pesquisa, principalmente quando reage com o creme de Endo PTC. Assim, avaliou-se uma solução de hipoclorito de sódio a 0,5%, preparada a partir de outra solução concentrada. Atingida a concentração dentro dos limites exigidos, ajustou-se o pH de 160 amostras em 7, 8, 9, 10 e 11 com ácido bórico. As amostras foram levadas a duas diferentes temperaturas: refrigerada ($5^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$) e ambiente ($25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$). Após 0, 8, 16, 35, 49, 63, 94 e 122 dias, avaliou-se, por meio da titulação, a concentração de cloro residual livre nas soluções estudadas. A análise dos resultados permitiu inferir que: (1) o pH, a temperatura e o tempo de armazenagem exercem influência sobre a estabilidade química da solução de hipoclorito de sódio a 0,5%; (2) o pH

exerce maior influência do que a temperatura, que, por sua vez, exerce maior influência do que o tempo sobre a estabilidade química da solução estudada; (3) o pH e a temperatura exercem influência direta sobre os prazos de validade das soluções de hipoclorito de sódio a 0,5%; (4) quando a temperatura é igual a 5°C, a solução se mantém dentro dos limites de especificação adotados para pH acima de 8,6 (até um intervalo de quatro meses); (5) quando a temperatura é igual a 25°C, a solução se mantém dentro dos limites de especificação adotados para pH maiores do que 9,4 (até um intervalo de quatro meses); (6) as soluções de hipoclorito de sódio a 0,5% em pH 9 armazenadas sob refrigeração deveriam ser utilizadas com maior frequência, graças à sua estabilidade química em comparação com as demais soluções estudadas.¹⁸

Através do teste de exposição direta, procurou-se determinar a concentração inibitória mínima (MIC) e o efeito antimicrobiano sobre *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *C. albicans* e uma cultura mista, de quatro soluções irrigantes: hipoclorito de sódio a 1%, clorexidina a 2%, solução de hidróxido de cálcio a 1% preparada com 1g de Ca(OH)₂ e 100 mL de água destilada esterilizada, solução de hidróxido de cálcio + detergente (HCT20). O crescimento microbiano foi analisado por dois métodos: turvação do meio de cultura e confirmação pela coloração de Gram e subcultura em caldo nutriente específico. No teste de diluição, o hipoclorito de sódio a 1% apresentou MIC igual a 0,1% para *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* e *C. albicans* e igual a 1% para *B. subtilis* e para a cultura mista; a clorexidina a 2% mostrou MIC igual a 0,000002% para *S. aureus*, 0,02% para *E. faecalis*, *B. subtilis*, *C. albicans* e a cultura mista e 0,002% para *P. aeruginosa*; para a solução de hidróxido de cálcio a 1% a MIC foi superior a 1% para todos os microrganismos testados, com exceção de *P. aeruginosa*, cuja MIC foi igual a 1%; a solução de hidróxido de cálcio + detergente apresentou MIC igual a 4,5 mL para *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *C. albicans* e a cultura mista e superior a 4,5 mL para *E. faecalis*. No teste de exposição direta, o hipoclorito de sódio a 1% teve melhor efeito antimicrobiano para todos os microrganismos em todos os períodos experimentais; a clorexidina a 2% foi efetiva sobre *S. aureus*, *E. faecalis* e *C. albicans* em todos os períodos, mas ineficaz sobre *P. aeruginosa*, *B. subtilis* e sobre a cultura mista. As outras soluções mostraram os piores resultados.¹⁹

A efetividade do Glyde™ File Prep associado ao hipoclorito de sódio na remoção da *smear layer* produzida durante a instrumentação do canal radicular foi avaliada através de MEV. Trinta e nove dentes humanos unirradiculares e com curvatura menor do que 30° foram instrumentados a 1 mm do forame apical pela técnica *step-back* com limas Flex-File #20-60. No grupo A (controle positivo), procedeu-se à irrigação com 0,5 mL de NaClO a 1% a cada troca de lima e à irrigação final com 10 mL de NaClO. No grupo B (controle negativo), irrigou-se com 0,5 mL de NaClO a 1% a cada troca de lima, seguindo-se a irrigação final com 10 mL de EDTA a 17%. No grupo C (experimental), à irrigação com 0,5 mL de NaClO a 1% associado ao gel Glyde™ File Prep revestido em cada troca de lima, seguiu-se a irrigação final com 10 mL de NaClO. Comparativamente, a irrigação convencional apenas com NaClO foi ineficaz para realizar o debridamento completo do sistema de canais radiculares. O Glyde™ File Prep usado em conjunto com o NaClO foi significativamente mais eficiente na remoção da *smear layer* quando comparado com o grupo A. Não houve diferença significativa na limpeza dos terços dos canais radiculares quando o grupo B foi comparado com o grupo C.²⁰

3.2 EDTA

As propriedades químicas do EDTA foram descritas e citadas em experimentos que se destinavam a determinar o método mais indicado para uso desse agente nos processos de descalcificação dos tecidos duros. Os sais de sódio do EDTA são agentes quelantes orgânicos não coloidais que se assemelham a polifosfatos inorgânicos em sua habilidade em formar quelatos não-iônicos solúveis com um grande número de íons metálicos.²¹

A quelação como fenômeno físico-químico ocorre quando certo íon metálico é seqüestrado dos complexos de que faz parte, não constituindo com a substância quelante uma união química mas uma combinação onde o núcleo quelado é um grupo de átomos ligados em forma de anel com uma ou mais ligações coordenadas. Os átomos que geralmente cedem elétrons são os de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, e o átomo que recebe é um metal. Esse processo só chega ao final quando se esgota a ação quelante.²²

Tendo em vista que os agentes usualmente empregados para o debridamento dos canais radiculares, como a soda clorada, a cloramina e o peróxido de hidrogênio possuem pequeno ou nenhum efeito solvente sobre a dentina, testou-se clínica e histopatologicamente o composto quelante EDTA, concluindo que seria um agente coadjuvante na terapia do canal radicular graças ao seu efeito solvente, podendo ser aplicado durante o debridamento, em canais estreitos ou obstruídos, para amolecer a dentina, além de facilitar a remoção de componentes orgânicos formados durante a instrumentação. O autor salientou, ainda, que os componentes não apresentaram nenhuma reação adversa quando usados rotineiramente, nem mostraram efeito deletério sobre o tecido pulpar e periapical.²³

A fim de superar o pequeno diâmetro do canal resultante da dentina secundária, de curvaturas e irregularidades, apontou-se a necessidade do uso de solventes químicos que reduzam a resistência das estruturas dentais à abrasão. Avaliando-se o efeito do EDTA sobre a dureza da dentina, dois agentes quelantes foram investigados, o EDTA e o EDTAC. O EDTA foi dissolvido em água destilada estéril, preparando-se soluções nas concentrações de 10%, 3%, 1%, 0,3%, 0,1% e 0,03% em pH de 5,0 que foram clareadas, deixadas sem cor e odor; e o EDTAC na concentração de 15% em pH de 7,3, tornando-se claro, incolor e inodor. A metade dos dentes tratados pelo EDTAC mostrou que a dureza da dentina foi bastante reduzida pela exposição de 24 horas e que aconteceu a ação descalcificadora, até que toda a substância disponível tivesse formado um complexo com o sal de cálcio da dentina. Os espécimes expostos a uma solução de EDTA a 10% por 24 horas apresentaram sulcos longitudinais de descalcificação bastante aparentes.³

Os efeitos de diferentes preparos à base de EDTA na dentina dos canais radiculares foram analisados a partir de canais de dentes unirradiculares manipulados para eliminar detritos, remover a pré-dentina e padronizar diâmetros. O forame apical foi selado com parafina, e os canais radiculares foram preenchidos com os seguintes preparados à base de EDTA: Endo-Prep, EDTA Ultra Duradent, EDTAC e EDTA. Os produtos permaneceram no interior dos canais por 5, 15, 30 minutos e 24 horas, tendo sido utilizados, para os três tempos mais curtos, outros três grupos experimentais, nos quais os materiais foram trocados duas vezes a cada 5 minutos. No grupo controle, apenas a água destilada foi

usada por períodos de tempos iguais. As amostras foram incluídas em metacrilato com cortes de 8 μm de espessura para serem analisadas ao microscópio óptico, e os halos de descalcificação medidos com o auxílio de uma ocular com régua micrometrada. Os resultados evidenciaram que tanto o Endo-Prep quanto o EDTA Ultra Duradent mostraram-se deficientes na ação quelante em comparação com os outros dois produtos.²⁴

Em estudo com o objetivo de examinar o efeito desmineralizador de três agentes quelantes (Decal, Largal Ultra e RC-Prep) nos diferentes níveis do canal radicular para comparar a efetividade dessas substâncias, observou-se que a dentina presente do terço cervical e médio foi amolecida a uma profundidade limitada, e a dentina do terço apical permaneceu intacta.²⁵

A eficácia de várias soluções irrigantes através da microscopia eletrônica de varredura foi testada em 40 dentes humanos unirradulares recém-extraídos colocados em água deionizada e distribuídos em quatro grupos em que foram utilizados: NaClO durante a instrumentação, seguido de um jato de 20 mL de REDTA (grupo 1); REDTA durante a instrumentação e um jato de 20 mL de NaClO (grupo 2); NaClO durante a instrumentação, a que se seguiu um jato de 10 mL de NaClO e 10 mL de REDTA (grupo 3); REDTA durante a instrumentação seguindo-se um jato de 10 mL de REDTA e 10 mL de NaClO (grupo 4). O estudo permitiu concluir que: a *smear layer* pode ser removida pela combinação de irrigantes; na camada residual devem estar presentes componentes orgânicos; a lavagem final com NaClO demonstra mais efetividade para a remoção da *smear layer*; o NaClO usado durante a instrumentação limpa de forma mais eficiente do que o REDTAC.²⁶

Comprovando-se a eficácia da instrumentação do canal radicular com 1 mL de solução de NaClO a 5,25% entre cada instrumento e com irrigação final com 20 mL de várias soluções ou combinações de soluções, foram pesquisadas as seguintes substâncias: soro fisiológico, NaClO a 5,25%, EDTA a 17% e 8,5% em pH 7,7 e ácido cítrico. A microscopia eletrônica de varredura mostrou que a abundante irrigação final com 10 mL de EDTA a 17% com pH 7,7 seguida de 10 mL de NaClO a 5,25% foi a mais eficiente para a remoção da camada residual. Os resultados mostraram a necessidade de combinação da atividade química dos irrigantes com um grande volume de irrigação após a instrumentação.²⁷

Utilizando-se 80 dentes selecionados com o auxílio de uma lupa estereoscópica, testou-se a influência do uso de soluções descalcificadoras na obturação do sistema de canais radiculares, tendo como critério a escolha de raízes que evidenciassem a presença de canais laterais ou deltas apicais. Os dentes foram distribuídos em quatro grupos, assim se procedendo: instrumentação com NaClO a 1% e irrigação final com soro fisiológico (grupo 1); irrigação com EDTA a 20% durante toda a fase do preparo biomecânico e irrigação final com soro fisiológico (grupo 2); irrigação com NaClO a 1% durante toda a fase do preparo biomecânico, preenchimento dos canais com EDTA por 3 minutos e irrigação final com soro fisiológico (grupo 3); irrigação com NaClO a 1% durante toda a fase do preparo biomecânico, preenchimento dos canais com ácido cítrico a 3% durante 3 minutos e irrigação final com soro fisiológico (grupo 4). Concluído o preparo, os canais foram obturados pela técnica da condensação lateral, utilizando-se cones de guta-percha e cimento de óxido de zinco e eugenol, e radiografados em dois sentidos: vestibulolingual e mesiodistal. A análise das radiografias mostrou que: 35% das raízes do grupo 1 exibiam canais laterais ou deltas apicais preenchidos por cimento obturador; e 60% das raízes do grupo 2 possuíam canais laterais ou deltas apicais, tendo alcançado 90%, quando o EDTA foi empregado por apenas 3 minutos, e 70%, quando da utilização do ácido cítrico pelo mesmo tempo.²⁸

Para observar através da microscopia eletrônica de varredura a efetividade do EDTA a 17% e de misturas à base de etilenodiamino a 5% na remoção da camada residual em canais instrumentados, elaborou-se um estudo com 35 dentes anteriores superiores recém-extraídos, que, após acesso e odontometria, tiveram seus forames selados com cera e, em seguida, foram dilatados até a lima k #50 e distribuídos em sete grupos, que foram irrigados com: 10 mL de soro fisiológico (grupo 1); 10 mL, sendo quatro partes de EDTA e uma de etilenodiamino (grupo 2); 20 mL, sendo quatro partes de EDTA e uma de etilenodiamino (grupo 3); 10 mL, sendo quatro partes de EDTA e duas de etilenodiamino (grupo 4); 20 mL, sendo quatro partes de EDTA e duas de etilenodiamino (grupo 5); 10 mL, sendo quatro partes de EDTA e três de etilenodiamino (grupo 6); 20 mL, sendo quatro partes de EDTA e três de etilenodiamino (grupo 7). A duração da irrigação nos grupos 1, 2, 4 e 6 foi de 1 minuto e nos demais, de 2 minutos. Cada canal recebeu irrigação final de 10 mL

de soro fisiológico. No final da experiência observou-se que, no grupo 1, estava presente grande quantidade de *smear layer* em todos os níveis; nos grupos 2 e 4, no terço apical de todas as amostras havia túbulos dentinários abertos e fechados; nos grupos 3 e 5, a *smear layer* foi removida quase completamente; nos grupos 6 e 7, a *smear layer* foi removida de todas as amostras e as aberturas dos túbulos dentinários estavam patentes.²⁹

Um estudo *in vitro* pesquisou a retenção bacteriana nas paredes do canal radicular utilizando *Streptococcus anginosus*. Vinte e seis caninos humanos recém-extraídos foram instrumentados até a lima #80, seguindo-se a técnica do recuo, usando-se como solução irrigadora o NaClO a 2,5%. Os dentes foram distribuídos em grupos experimentais e controles: grupo 1 (sem remoção da *smear layer*) com irrigação final com 20 mL de solução salina estéril; grupo 2 (com remoção da *smear layer*) com irrigação final com 10 ml de EDTA a 17% seguida de NaClO a 2,5%; todos os espécimes dos grupos experimentais foram esterilizados pela exposição ao óxido de etileno. O grupo controle negativo foi preparado, exposto ao óxido de etileno e colocado de forma asséptica dentro de um tubo de ensaio estéril. O grupo controle positivo foi preparado como os experimentais e processado para a leitura em MEV. Dois dentes adicionais foram manipulados usando-se um fluxo final de 20 mL de solução salina estéril, que retém *smear layer*, um dos espécimes foi submetido à sanificação por 5 minutos e ambos foram examinados em MEV. Os resultados demonstraram que o grupo experimental 1 (com *smear layer*) continha bem menos bactérias do que o grupo 2 (sem *smear layer*); o grupo controle negativo mostrou-se sem crescimento bacteriano. Através da MEV constatou-se: no grupo 1, a presença de *smear layer* e que o *S. anginosus* não colonizou bem a *smear layer*; no grupo 2, a remoção da *smear layer* e diferentes cadeias de colonização com massas de bactérias inseridas nos túbulos dentinários, ficando demonstrado que a sanificação dos dentes removeu efetivamente a *smear layer*. Os autores asseguram que a camada residual produzida durante a terapia do canal radicular pode prevenir, inicialmente, a penetração de bactérias nos túbulos dentinários.³⁰

O potencial irritativo de soluções à base de EDTA e REDTA foi analisado em tecido conjuntivo de 24 ratos albinos machos através da técnica de exsudação de corantes vitais, complementada por análise histopatológica dos tecidos inoculados. Para o grupo controle, foi injetado 0,1 mL de soro fisiológico e, para os grupos experimentais, as soluções

quelantes na mesma proporção. Após três horas, os animais foram sacrificados, e processou-se o recorte das peles. O material experimental de 20 animais foi analisado em espectrofotômetro digital, seguindo-se a análise estatística através do método de Tuckey; as demais amostras foram submetidas à análise pela técnica histológica. As soluções de EDTA e de EDTAC, nas concentrações utilizadas, provocaram intenso edema, hemorragia e alteração na arquitetura tecidual, com um grande potencial irritativo, diferentemente do que ocorreu com o grupo controle. O estudo recomendou o uso clínico cauteloso dessas soluções quelantes.³¹

Ao avaliar a microdureza da dentina do terço cervical radicular através do mecanismo de ação de soluções quelantes (EDTA, EDTAC e EDTA-T), utilizaram-se cinco incisivos centrais superiores cujas coroas foram seccionadas na junção esmalte/cimento. As raízes foram incluídas em blocos de acrílico de rápida polimerização e seccionadas em cortes transversais com 1 mm de espessura. Cada corte foi dividido em quatro partes, e cada uma delas foi colocada sobre um disco de acrílico, de modo a formar um corpo-de-prova. Sobre cada superfície de dentina, aplicou-se a solução a ser testada e, após 5 minutos, mediu-se a microdureza Vickers da superfície. O autor concluiu que as soluções quelantes testadas reduziram a microdureza da dentina e que as soluções de EDTA e EDTA-T agiram de modo semelhante, enquanto a solução de EDTAC promoveu a maior redução da microdureza da dentina no tempo pesquisado.⁹

O efeito da eliminação da *smear layer* por meio da solução de EDTA a 15% foi estudado a partir de dentes unirradiculares diagnosticados como portadores de necrose pulpar ou periodontite supurativa apical crônica. Cada dente foi tratado em dois períodos, e o exame bacteriológico foi realizado em três etapas por meio de cultura em ágar semi-sólido Brucella Broth, incluindo vitamina K1 a 0,1% e hemisol a 1%. Após o acesso, foi obtida a odontometria, e o canal foi alargado com limas K #25. A primeira amostra foi resultado das raspas de dentina e do material debridado aderido ao instrumento. Os dentes foram instrumentados com irrigação alternada de NaClO a 5% e H₂O₂ a 3%. Em 129 dos 189 dentes procedeu-se à irrigação final com EDTA a 15% e em 60, com solução salina através do aparelho ultra-sônico por 1 minuto para a remoção da *smear layer*. Os canais foram lavados com água destilada, secos e não receberam medicação intracanal. Uma ponta absorvente foi inserida no interior do

canal por 1 minuto para a obtenção da segunda amostra. A terceira amostra foi obtida uma semana após a segunda visita. As três culturas foram incubadas a 37°C por 48 horas sob condições anaeróbicas. Todas as primeiras amostragens foram positivas para a cultura; na segunda amostragem, nenhuma diferença estatística significativa foi encontrada; na terceira amostragem, o grupo em que se utilizou a solução salina mostrou porcentagem significativamente menor de culturas negativas em comparação com o grupo em que se aplicou o EDTA. Os resultados das culturas não refletem a condição do canal, uma vez que os métodos de amostragem não podem revelar microrganismos misturados com a *smear layer*. O estudo ainda demonstrou que a eliminação da *smear layer* foi o procedimento mais proveitoso na formação de um ambiente estéril.³²

Através do microscópio eletrônico de varredura, pesquisou-se a influência da agitação mecânica do EDTA no interior do canal radicular na remoção da *smear layer*, utilizando-se 30 dentes anteriores unirradiculares recém-extraídos. Após o acesso, a odontometria foi determinada 1 mm aquém do instrumento visível no forame apical com uma lima K #10. Todos os canais foram alargados até a lima K #45 com hipoclorito de sódio a 1%, preenchidos com EDTA a 17% por 5 minutos e as amostras foram distribuídas em três grupos. No grupo 1, o EDTA permaneceu no interior do canal. No grupo 2, o EDTA foi agitado durante 2 minutos com uma lima K #10 e permaneceu por 3 minutos. No grupo 3, o EDTA foi agitado durante os primeiros 2 minutos, usando-se uma lima Lentulo #1 acionada a micromotor. As amostras foram então irrigadas com 5 mL de hipoclorito de sódio a 1%. Os resultados foram os que seguem: no grupo 1, a *smear layer* superficial foi totalmente removida em todo o terço cervical, mas no terço médio de quatro amostras e no terço apical de cinco amostras a *smear layer* foi quase completamente removida, algumas aberturas dos túbulos dentinários eram patentes e outras mostravam-se fechadas, e uma densa *smear layer* estava presente em uma das amostras. No grupo 2, a *smear layer* superficial foi totalmente removida do terço cervical, entretanto, no terço médio de três amostras e no terço apical de quatro amostras, a *smear layer* foi quase completamente removida e algumas aberturas dos túbulos dentinários eram patentes e outras mostravam-se fechadas. No grupo 3, a *smear layer* superficial foi removida dos terços cervical e médio, e apenas uma amostra apresentou no terço apical a *smear layer* quase completamente removida.³³

Sessenta pré-molares inferiores humanos recém-extraídos foram instrumentados com a técnica telescópica, tendo, como instrumento de memória, três acima do diâmetro anatômico e telescopagem com três instrumentos acima do instrumento de memória. Os dentes foram distribuídos em dez grupos experimentais e assim instrumentados: grupo 1, com água destilada e lavagem final com EDTA por 1 minuto (parede proximal); grupo 2, com água destilada e lavagem final com EDTA por 1 minuto (parede lingual); grupo 3, com água destilada e EDTA alternados para cada instrumento (parede proximal); grupo 4, com água destilada e EDTA alternados para cada instrumento (parede lingual); grupo 5, com hipoclorito de sódio a 1% e EDTA alternados para cada instrumento e água destilada ao final (parede proximal); grupo 6, com hipoclorito de sódio a 1% e EDTA alternados para cada instrumento e água destilada ao final (parede lingual); grupo 7, com EDTAC durante toda a instrumentação e água destilada ao final (parede proximal); grupo 8, com EDTAC durante toda a instrumentação e água destilada ao final (parede lingual); grupo 9, com água destilada durante toda a instrumentação (parede proximal); grupo 10, com água destilada durante toda a instrumentação (parede lingual). Os resultados obtidos através da microscopia eletrônica de varredura permitiram ordenar o modo de aplicação do EDTA do mais eficiente para o menos eficiente na limpeza dos canais radiculares: EDTAC, durante a instrumentação; EDTA, 1 minuto após a instrumentação; EDTA alternado com o hipoclorito de sódio a 1%; água destilada. Quanto ao grau de limpeza, o terço cervical mostrou-se mais limpo do que o médio, e este em relação ao apical, mas não houve diferença estatística significativa entre os dois primeiros ($p > 0,05$); já entre eles e o terço apical a diferença foi significativa ($p < 0,05$). No que se refere às paredes, a proximal apresentou-se mais limpa, embora essa diferença não tenha sido significativa ($p > 0,05$).³⁴

Através da espectrofotometria de absorção atômica foram analisados a ação do EDTA sobre a dentina do canal radicular, a velocidade e a intensidade com que o EDTA reage com íons de cálcio e o grau de saturação de acordo com o tempo de sua permanência no canal (1, 3, 5, 10, 15, 20, 30 minutos e 12 horas). Foram utilizados 256 dentes humanos permanentes e unirradiculares distribuídos em oito grupos experimentais, que, após o acesso, foram instrumentados até a lima K #60, usando-se como solução irrigante a água destilada, e, em seguida, tiveram seus

canais preenchidos com EDTA em posição vertical. Decorrido o tempo experimental, extraiu-se a solução contida no interior com auxílio de seringas de insulina novas para cada grupo experimental, com o intuito de determinar a quantidade de cálcio existente. Os resultados demonstraram que: a descalcificação produzida pelo EDTA na dentina aumentou à medida que transcorreu o tempo de sua permanência no canal, e o rendimento do EDTA foi diminuindo à proporção o que o tempo aumentou; a maior velocidade de reação, o maior rendimento e o maior poder de descalcificação ocorreram no primeiro minuto de aplicação, e o maior grau de saturação de cálcio na solução do EDTA, ao final de 12 horas; a velocidade de reação do EDTA com o cálcio da dentina diminuiu à medida que o tempo passou e, ao final do experimento (12 horas), o EDTA ainda apresentava algum poder de quelação.³⁵

Os agentes de quelação são uma alternativa excelente, vez que agem apenas nos tecidos calcificados e têm pouco efeito sobre os tecidos periapicais. Sua ação é substituir os íons de sódio, que se combinam com a dentina para fornecer sais solúveis para os íons de cálcio que estão ligados em combinação menos solúveis. Em consequência, as paredes do canal ficam mais moles e o alargamento é facilitado.³⁶

A ação das soluções de EDTAC a 15%, CDTA a 1% e EGTA a 1% sobre a microdureza da dentina radicular no terço cervical de dentes humanos foi estudada através de cinco incisivos centrais superiores recém-extraídos seccionados transversalmente na junção esmalte/cimento, cujas coroas foram desprezadas. As raízes foram incluídas em blocos de resina acrílica de rápida polimerização, colocadas em uma máquina de corte e seccionadas transversalmente de 1 mm em 1 mm, e o segundo corte do terço cervical da raiz de cada dente foi selecionado para o experimento. Cada corte foi dividido em quatro partes, colocadas sobre um disco de acrílico que serviu de suporte para a medida de microdureza. Foram aplicados 50 µL da solução teste durante 5 minutos sobre cada superfície de dentina e sua microdureza foi medida em um aparelho de dureza Vickers com 50 g de carga e 15 segundos de aplicação. Concluiu-se que todas as soluções quelantes estudadas tiveram efeito redutor sobre a microdureza da dentina radicular e atuaram de modo estatisticamente semelhante no tempo de 5 minutos, embora as soluções de CDTA e EGTA fossem menos concentradas do que a de EDTAC.¹⁰

O efeito citotóxico de soluções de EDTA em pH neutro (15%, 1% e 0,1%) e alcalino (17%, 1% e 0,1%) foi avaliado *in vitro* e comparado com o de soluções de hipoclorito de sódio a 2,25%, 1% e 0,1% em linhagem de células L 929 (células fibroblásticas da epiderme de ratos), por técnica quantitativa em 1, 3, 6, 12 e 24 horas. O EDTA nas concentrações de 17% e 15% e o NaClO a 2,25% demonstraram uma diminuição na densidade de células, confirmando-se um efeito citotóxico severo. Nas concentrações de 0,1%, as soluções mostraram um efeito citotóxico moderado. As diferenças foram estatisticamente significativas entre as soluções de EDTA em pH alcalino e neutro em todos os tempos. Diferenças significativas ($p = 0,5$) foram também registradas entre as concentrações de 0,1% e 1% de EDTA e entre o NaClO e o EDTA nas concentrações de 0,1% e 1% durante a primeira hora. Com a aplicação das concentrações iguais a e maiores do que 1% de NaClO, as células mostraram-se aparentemente mortas, e com a de 0,1% de NaClO, muitas das células estavam mortas ou morreram na fase inicial. Após as 24 horas do experimento, todas as células estavam mortas.³⁷

Com o propósito de testar a interação de dois agentes quelantes usados no tratamento endodôntico em três localizações diferentes da dentina radicular previamente uniformizada (cervical, média e apical), os espécimes selecionados foram preparados, neles se aplicando EDTA a 15% em pH neutro e RC-Prep, seguindo-se enxágüe com água. As superfícies de dentina foram estudadas por microscópio óptico por luz refletida com feixes de infravermelho com transformador de Fourier (micro MIR FTIR), enquanto os extratos da lavagem foram analisados por espectrometria de massas para determinar a concentração de cálcio e fósforo. Observou-se que o EDTA em pH neutro remove a *smear layer* e promove a abertura dos túbulos, o mesmo não acontecendo com o RC-Prep. Através da FTIR foi observada uma maior descalcificação da superfície da dentina após o tratamento com EDTA em pH neutro, embora o efeito tenha sido reduzido nas regiões apicais, e a espectrometria de massas confirmou que o maior potencial de dissolução de cálcio e fosfato da dentina foi decorrente da ação do EDTA nas regiões cervical e média.³⁸

Avaliando-se a capacidade de penetração de diferentes cimentos endodônticos (Endo Fill, Sealapex, AH Plus e Pulp Canal Sealer) nos túbulos dentinários em dentes modelados e obturados, utilizando-se ou não o EDTA a 17% para remoção da lama dentinária, os resultados de-

monstram que o uso do EDTA permitiu uma maior remoção, aumentando a capacidade de escoamento dos cimentos endodônticos.³⁹

Com o objetivo de verificar a obturação de canais acessórios depois de irrigação final com três substâncias diferentes (água destilada, 20 mL de hipoclorito de sódio a 6% por 15 minutos, 8 mL de EDTA a 15% por 3 minutos) e sem irrigação, os dentes dos quatro grupos analisados foram diafanizados e observados por microscopia óptica. O uso isolado do hipoclorito de sódio ou em combinação com o EDTA na irrigação final permitiu um aumento da penetração do material obturador no interior dos canais acessórios.⁴⁰

A partir de uma avaliação do efeito do hipoclorito de sódio a 3% e do EDTA a 17% usados, de forma isolada ou em combinação, sobre superfícies dentárias pressionadas, aferiu-se que o hipoclorito de sódio a 5% provocou um significativo aumento nos valores dos picos de força para cada um dos períodos em comparação com o período inicial. O aumento de pressão pode potencializar a fratura dentária em dentes já comprometidos pela perda de estrutura.⁴¹

O êxito da desinfecção do espaço endodôntico depende dos instrumentos endodônticos, das substâncias químicas auxiliares selecionadas e da habilidade técnica no preparo químico-mecânico. Através da MEV avaliou-se, *in vitro*, o efeito do EDTA nas concentrações de 3%, 5%, 10% e 17% para remoção da camada residual e desobstrução dos túbulos dentinários. Oitenta dentes unirradiculares foram divididos randomicamente e distribuídos em dez grupos, dois para controle e oito experimentais. A instrumentação dos canais foi executada pela associação de 10 mL de solução de Milton com Endo PTC e posterior lavagem dos canais com as soluções de EDTA nas concentrações citadas para cada grupo e ainda nos tempos de 1 e 3 minutos, seguindo-se lavagem final com solução de Milton e Tergensol. As soluções de EDTA a 10% e 17% foram mais eficazes na remoção da camada residual do que soluções concentradas a 3% e 5%. A eficácia do EDTA não se alterou com o aumento do tempo de aplicação das soluções em 1 e 3 minutos. A análise das eletromicrografias com magnitude de 2.000x revelou que o grau de limpeza do terço apical foi inferior ao dos terços cervical e médio.⁴²

O efeito desmineralizante do EDTA (pH 7,4), do EGTA (pH 7,4), do CDTA (pH 7,4), do ácido cítrico (pH 1,0 e 7,4) e da solução salina

(controle) sobre a dentina radicular, todos na concentração de 1% foram comparadas após a instrumentação dos canais radiculares pela técnica *step-back*. As raízes de 48 dentes unirradiculares recém-extraídos foram aleatoriamente distribuídas em seis grupos experimentais (n = 8) de acordo com a solução teste utilizada na irrigação final. Em cada grupo, 30 µL da solução teste foram pipetados no interior de cada canal radicular e mantidos estáveis por 5 minutos. Decorrido esse tempo, 15 µL da solução foram removidos do canal e depositados em frasco contendo 5 mL de água deionizada. A concentração de Ca²⁺ (µg/mL) extraída dos espécimes foi determinada pela espectrofotometria de absorção de massa (ICP-AES), e os dados foram submetidos à análise estatística pelos testes de Kruskal-Wallis e de mediana de Mood. Observou-se que: o ácido cítrico em pH 1,0 foi a solução mais efetiva na remoção de Ca²⁺ em comparação com as demais soluções (p < 0,05); nenhuma diferença estatística foi constatada entre a ação do EDTA e a do EGTA, pois ambos os quelantes removeram significativamente mais Ca²⁺ do que o CDTA e o ácido cítrico em pH 7,4 (p < 0,05); não houve diferença significativa entre o ácido cítrico em pH 7,4 e a solução salina (p > 0,05). Tais resultados indicam que o ácido cítrico em solução de pH 1,0 apresenta-se como uma boa opção para remover a *smear layer* e facilitar o preparo biomecânico do sistema de canal radicular.⁴³

A resistência da estrutura dentária de 30 incisivos centrais superiores humanos portadores de retentores intra-radulares confeccionados em liga de níquel-cromo, cujos canais haviam sido tratados endodonticamente foi determinada, utilizando-se o agente quelante EDTA a 17%. No grupo 1, as unidades foram preparadas com 10 mL de hipoclorito de sódio a 1% associado ao Endo PTC, seguindo-se lavagem com EDTA a 17% em pH 7,0 por 1 minuto e irrigação final com 10 mL de hipoclorito de sódio a 1% e 10 mL de Tergensol. O segundo grupo seguiu o mesmo princípio, mas o EDTA permaneceu na cavidade por 3 minutos. No grupo 3, após preparo, as unidades receberam lavagem final apenas com a solução detergente. Concluiu-se que os dentes submetidos a tratamento endodôntico com utilização de um agente quelante como irrigante final apresentaram, em média, menor resistência quando submetidos a tratamento protético com retentor intra-radicular metálico. Os canais que tiveram o detergente como irrigante final necessitaram de uma maior força para consignar a fratura. Os tempos de 1 e 3 minutos de aplicação do EDTA não apresentaram diferenças estatísticas significativas.⁴⁴

Por meio da microscopia eletrônica de varredura buscou-se testar a efetividade dos irrigantes endodônticos na remoção da *smear layer* das paredes dos canais radiculares instrumentados. Os irrigantes endodônticos (solução de hipoclorito de sódio a 1%, solução de hipoclorito de sódio a 1% misturado ao EDTAC a 17%, gel de clorexidina a 2% e gel de *Ricinus communis*) foram aplicados em 24 pré-molares com canal único extraídos por motivo ortodôntico. Eletromicrografias dos terços médio e apical foram avaliadas com o auxílio do software Fotoscore - versão 2.0, concluindo-se que a mistura da solução de hipoclorito de sódio e EDTAC removeu eficientemente a *smear layer* das paredes dentinárias, enquanto os demais irrigantes endodônticos não foram tão eficientes na limpeza dos canais.⁴⁵

3.3 Endo PTC

As substâncias auxiliares da instrumentação, em ação conjunta com os instrumentos endodônticos, manuais ou rotatórios, visam a alcançar o sucesso da terapia endodôntica através da limpeza, desinfecção e modelagem do sistema de canais radiculares. A associação de substâncias químicas reflete o empenho em alcançar clinicamente uma melhor tolerância tecidual e uma boa sanificação do sistema de canais. Neste item, aborda-se o surgimento do Endo PTC, aspectos importantes referentes à sua ação, como também a sua associação com outras substâncias químicas.

Em 1961, indicou-se como auxiliar da instrumentação de canais radiculares o uso do peróxido de uréia a 10% veiculado numa base de glicerina anidra, o Gly-Oxide, que lubrifica o canal, impedindo o entrelaçamento do instrumento endodôntico nas paredes, e possui uma maior ação bactericida.⁴⁶

Alguns anos mais tarde, seguindo-se o mesmo raciocínio e diante da necessidade de aumentar a permeabilidade dentinária, testou-se a utilização de uma associação de fármacos composta pelo peróxido de uréia (10%), EDTA (15%) e *Carbowax* (75%). Esta associação de consistência cremosa, o RC-Prep, em contato com a soda clorada produziu efervescência progressiva que aumentou quando os dois compostos foram agitados com um instrumento devido à liberação de oxigênio nascente. Além disso, comprovou-se uma alta porcentagem de culturas livres após a sua utilização.⁴⁷

A partir de 1969, iniciou-se o emprego experimental de uma combinação de peróxido de uréia e detergente veiculados numa base. Em seguida, foram propostas sucessivas modificações, principalmente no intuito de ser obtida a consistência desejável (creme), chegando-se, assim, à fórmula do Endo PTC, um composto de 10% de peróxido de uréia, 15% de detergente (Tween 80) e uma base de polietilenoglicol (Carbowax). Este fármaco, usado alternadamente com o hipoclorito de sódio, a substância química mais empregada, nas suas variadas concentrações, para a sanificação do canal radicular, demonstrou ser bem tolerado pelos tecidos apicais e periapicais.²²

As vantagens encontradas no Endo PTC decorrem dos seus componentes:

1) O peróxido de uréia, um desinfetante efetivo que, em contato com a solução de Milton ou o líquido de Dakin, promove liberação de grande quantidade de oxigênio nascente, num processo de efervescência; por ação mecânica, esse processo elimina, do canal radicular para o meio exterior, restos de dentina excisada pelos instrumentos, substâncias orgânicas, bactérias e outros produtos tóxicos; ocorre ainda a liberação do cloro ativo, eficaz no combate dos germes mais comuns do canal radicular.

2) O Tween 80, com fórmula molecular $C_6H_{12}O_2$, um detergente que diminui a tensão superficial, permitindo que o fármaco se espalhe de maneira mais rápida e uniforme, através das suas propriedades de umectação, adsorção e emulsão.

3) O Carbowax, que atua como lubrificante, diminuindo os riscos de entorse do instrumento, age como um detergente solúvel em água e torna a reação entre o peróxido de uréia e o hipoclorito de sódio mais lenta, portanto, mais duradoura e eficaz.

Mediante procedimentos histológicos nos setores da morfologia e histometria de fibroblastos e fibras colágenas, averiguou-se as reações de reparação que se seguem a feridas cirúrgicas produzidas na pele de ratos, com e sem a interferência de medicamentos. Para tanto, foram utilizados 36 ratos machos da linhagem Wistar, com pesos variáveis entre 180 g e 220 g, mantidos nas mesmas condições ambientais e alimentando-se com água *ad libitum*. Os animais foram distribuídos por sorteio em três grupos de doze (grupos A, B e C), e cada um deles em subgrupos de três animais, que foram sacrificados segundo os tempos de reparação, com 1,

7, 14 e 28 dias. Nos animais do grupo A, aplicou-se 0,5 mL do creme Endo PTC na incisão experimental e, paulatinamente, o mesmo foi neutralizado com líquido de Dakin (cerca de 5 mL), operação que durou aproximadamente 10 minutos. A seguir, a ferida foi irrigada com a associação Tergentol-Furacin (cerca de 2 mL). O excesso das drogas foi sempre removido mediante secção. Nos animais do grupo B, além dos procedimentos descritos, após o uso da associação Furacin-Tergentol foi aplicado 0,1 mL da associação corticosteróide-antibiótico. No grupo C, nenhuma droga foi utilizada. Após a análise dos resultados, confirmou-se um retardo no processo cicatricial nas feridas experimentais do grupo A, em comparação com a ferida tomada como controle, traduzido por um menor número de fibroblastos e fibras colágenas nas feridas experimentais. No grupo B, as feridas experimentais e controle comportaram-se de forma semelhante nos diferentes tempos de experimentação, podendo-se inferir que a associação corticosteróide-antibiótico atenuou a intensidade da reação inflamatória provocada pela manipulação das drogas experimentais, permitindo o normal desenvolvimento do mecanismo reparador. As feridas dos grupos A e B tomadas como controle tiveram um desenvolvimento normal em perfeita concordância com os tempos de reparação estudados, quando comparadas com as feridas do grupo C.¹¹

Uma avaliação da tolerância tecidual do creme Endo PTC em reação com o hipoclorito de sódio a 0,5% em confronto com a da associação de soda clorada e água oxigenada demonstrou que o creme Endo PTC mostrou-se compatível com o tecido conjuntivo do olho de coelho, provocando discreta reação inflamatória.⁴⁸

Ratificando esses resultados, seguiu-se um experimento em tecido conjuntivo de ratos para avaliar o poder irritante do creme reagindo com líquido de Dakin, com irrigação final de Tergentol-Furacin. A associação mostrou-se como um irritante brando que, no final dos tempos experimentais, promoveu cicatriz condizente com o quadro geral de reparação.⁴⁹

Uma pesquisa sobre as possíveis variações encontradas na permeabilidade dentinária radicular, em função da penetração de fármacos endodônticos em maior ou menor quantidade, partiu do exame das variações da porcentagem de penetração do azul de metileno na dentina radicular em dentes humanos, usando-se como substância auxiliar da instrumentação o creme de Endo PTC associado ao hipoclorito de sódio

a 1% e lavagem final com solução de Tergentol-Furacin, seguindo-se ou não o emprego final de EDTAC. Ficou constatado que não houve diferença estatística significativa à permeabilidade dentinária radicular frente ao uso ou não do EDTAC no final do preparo.⁵⁰

Testando-se se o emprego do Endo PTC como auxiliar no preparo biomecânico contribui ou não para a condensação de detritos na região apical do canal radicular, vinte canais radiculares foram instrumentados até a lima #50, em dentes de cães, e as peças, após o sacrifício dos animais, foram coletadas para estudo e para análise histológica. Destes 20 canais, 10 receberam Endo PTC, seguindo-se abundante irrigação-aspiração com líquido de Dakin, considerando-se a presença de contínua efervescência e controlando-se a necessidade de levar novas porções do produto ao canal; ao final, procedeu-se à secagem com cones de papel absorvente. Nos restantes 10 dentes, procedeu-se de forma semelhante, não se utilizando, porém, Endo PTC. Os resultados evidenciaram uma maior frequência de detritos no terço apical no grupo experimental em que o Endo PTC foi aplicado, em confronto com o grupo no qual esta substância não foi empregada. Os terços cervical e médio evidenciaram ausência de detritos para ambos os grupos em quase todos os espécimes. A longo prazo, comprovou-se o êxito desse tratamento endodôntico, o que torna apenas hipotética a sua possibilidade de fracasso. Os pesquisadores que se ocuparam desse teste aconselharam, porém, que se evite a utilização de substâncias cremosas no interior do canal, pois, embora hidrossolúveis, não são de fácil remoção.⁵¹

A limpeza da parede do canal radicular junto ao terço apical foi avaliada pela contagem de canalículos dentinários visíveis através da microscopia eletrônica de varredura. Após o preparo químico-mecânico valendo-se de limas Flex-O-File, Tri-File e K-Flex, utilizou-se, como substância química auxiliar, o creme Endo PTC neutralizado pelo hipoclorito de sódio a 1%, e irrigação final com Tergentol-Furacin. A amostragem, constituída de 36 dentes humanos unirradiculares, foi distribuída em três grupos, por sua vez redistribuídos em dois subgrupos para um primeiro e segundo uso dos instrumentos. Diferenças estatísticas significativas foram observadas no que tange à capacidade de propiciar túbulos dentinários livres da camada residual de magma, após o preparo do canal, em função de tipo, procedência e número de usos do instrumento. As limas tipo K-Flex proporcionaram maior número de canalículos dentinários livres da

camada residual, e o segundo uso do instrumento favoreceu maior número de canalículos dentinários expostos, ou seja, menor quantidade de camada residual, com variação significativa entre eles. Os instrumentos de maior capacidade de corte, como as limas Flex-O-File, propiciam maior quantidade de camada residual; já as limas K-Flex, embora cortando mais, apresentam uma maior capacidade de escape, o que permite superfícies dentinárias mais limpas e livres de camada residual.⁵²

Observou-se, através do microscópio eletrônico de varredura, a capacidade de o soro fisiológico, o EDTA a 17%, o ácido cítrico a 25% e o hipoclorito de sódio a 1% diminuírem a formação da camada residual ou facilitarem a sua remoção, quando empregados de maneira associada e em diferentes volumes, logo após o preparo do canal radicular, utilizando-se limas K-Flex, com o auxílio do creme Endo PTC neutralizado pelo hipoclorito de sódio a 1% e posterior irrigação com Tergentol-Furacin. A associação de 6 mL de EDTA a 17% e 6mL de hipoclorito de sódio a 1% propiciou superfície dentinária mais livre de microssujeiras, e o aumento do volume das soluções irrigantes, dotadas de propriedades químicas específicas, auxiliou significativamente na obtenção do maior número de canalículos dentinários visíveis.⁵³

Dando prosseguimento à investigação, apurou-se estatisticamente o efeito de limpeza de várias soluções irrigadoras e de dois sistemas de irrigação (pressurizado e ultra-sônico) sobre a parede do canal após o preparo químico-mecânico, também a partir de análise em microscópio eletrônico de varredura. Quarenta dentes recém-extraídos foram instrumentados com limas tipo K-Flex, usando-se o creme Endo PTC neutralizado com NaClO a 1%, e irrigados com: soro fisiológico, EDTA a 17%, ácido cítrico a 25%, NaClO a 1%, NaClO a 2% e Tergentol-Furacin, associados com irrigação pressurizada e ultra-som. Foi possível concluir que: os dois sistemas de irrigação possuem a mesma capacidade e eficiência na remoção da camada residual que permanece sobre a parede do canal no terço apical da raiz; o EDTA a 17% e o ácido cítrico a 25% foram as soluções mais eficientes na produção de uma superfície dentinária livre de restos superficiais. Os resultados obtidos permitiram afirmar que a natureza química do agente irrigante influencia de forma decisiva na limpeza do canal. Os dois sistemas de irrigação, ao facilitarem um fluxo abundante de solução irrigadora, foram efetivos na remoção da camada residual.⁵⁴

Para testar, com o auxílio da microscopia eletrônica de varredura, a ação de algumas soluções irrigadoras na limpeza das paredes do terço apical do canal radicular, foram selecionados 30 dentes humanos unirradiculares extraídos e distribuídos em seis grupos. No grupo 1, os dentes não foram instrumentados, procedendo-se apenas ao tratamento da superfície do canal com agente quelante (EDTA) por 5 minutos. Nos outros cinco grupos, o preparo foi realizado empregando-se técnica seriada com limas Flex-O-File e diferentes substâncias químicas: 30 mL de solução fisiológica (grupo 2); 30 mL de NaClO a 1% (grupo 3); NaClO a 1% associado a Endo PTC seguido de irrigação e aspiração final com 3,6 mL de Tergentol-Furacin (grupo 4); 30 mL de NaClO a 1% seguido de EDTA por 5 minutos e 5 mL de NaClO a 1% (grupo 5); NaClO a 1% associado a Endo PTC seguido de irrigação e aspiração com 3,6 mL de Tergentol-Furacin, solução de EDTA por 5 minutos e irrigação final com 5 mL de NaClO a 1% (grupo 6). Avaliando-se a técnica de Paiva e Antoniazzi e o emprego da solução de Milton, atribuíram-se os resultados através de imagens quanto à capacidade de limpeza obtida, e os grupos foram assim dispostos em ordem decrescente: grupo 6, grupo 5, grupo 4, grupo 3, grupo 2. Todos os espécimes do grupo 6 mostraram uma superfície dentinária limpa com ausência de magma dentinário e quantidade desprezível de *debris*; raramente o magma dentinário pôde ser detectado no interior dos canalículos dentinários. Para o grupo 5, os resultados revelaram que todas as áreas do terço apical evidenciavam ausência da camada de magma dentinário com grande número de túbulos dentinários abertos e pouquíssimo *debris*; em poucos espécimes havia *smear plug* obstruindo total ou parcialmente os túbulos. No grupo 4, os espécimes mostraram uma camada de magma dentinário menos intensa, com muitos túbulos dentinários presentes porém com lúmen reduzido, resultado que se atribuiu à efervescência ocorrida quando da reação entre o peróxido de uréia e o hipoclorito de sódio, capaz de manter em suspensão a dentina excisada, e à baixa tensão superficial dos detergentes.⁵⁵

Testando-se, *in vitro*, as possíveis variações na penetração dentinária radicular do azul de metileno em dentes preparados com Endo PTC associado à solução de Milton e lavagem final com Tergentol-Furacin, seguido ou não pelo EDTAC, concluiu-se que não houve variação estatisticamente significativa na porcentagem de penetração dentinária desse corante nos dois grupos examinados.⁵⁰

Com a utilização de 40 raízes distais de molares inferiores preparadas pela técnica do escalonamento regressivo, tendo como instrumento de memória a lima k #50 e escalonamento até #80, examinou-se a infiltração marginal na interface dente-obturação do canal submetido ao preparo biomecânico com Endo PTC e hipoclorito de sódio a 1%, seguido de irrigação final com algumas substâncias químicas. A cada troca de instrumentos, os canais foram preenchidos com Endo PTC e, após a dilatação, irrigados abundantemente com NaClO a 1%. No grupo 1, nenhuma toaleta final; no grupo 2, aplicou-se EDTA a 17% durante 3 minutos e toaleta final com clorexidina a 2%; no grupo 3, EDTA a 17% ultrasonificado por 1 minuto; no grupo 4, EDTA a 17% por 3 minutos. Ao final, todas as unidades foram irrigadas com 5 mL de soro fisiológico. Após a impermeabilização, as raízes foram obturadas pela técnica do cone único com cimento de óxido de zinco e eugenol. O conjunto foi imerso em azul de metileno a 2%, por sete dias, em temperatura ambiente, e a magnitude da infiltração apical foi medida pela técnica do perfilômetro, não tendo sido observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p > 0,05$).⁵⁶

Mediante a pesagem, em balança analítica de precisão Metter H18, foram estudados dentes humanos antes e após o preparo químico-mecânico com o emprego de dois métodos químicos coadjuvantes da instrumentação de canais radiculares, a saber: Endo PTC alternado com hipoclorito de sódio a 1%, seguindo-se irrigação e aspiração com solução detergente e anti-séptico (grupo A); hipoclorito de sódio a 1% usado isoladamente e, ao final, irrigação-aspiração com a mesma solução (grupo B). Segundo os resultados, ocorreram diferenças, para os dois grupos estudados, nas três grandezas analisadas (desgaste, tempo gasto e peso): o grupo A apresentou maior diferença de peso quando comparado com o grupo B (maior dentina excisada), e este último exigiu menor tempo de instrumentação em relação ao grupo A; quanto à diferença de peso por unidade de tempo, o grupo A exibiu valores mais elevados do que o grupo B, tais diferenças tendo sido consideradas estatisticamente significativas ($p < 0,05$).⁵⁷

Seguindo-se técnica proposta por Paiva e Antoniazzi, identificou-se a eventual presença de resíduos do creme Endo PTC, representado pelo Carbowax, após o preparo químico-mecânico, variando-se o diâmetro das cânulas irrigadoras (35:3 e 25:5) e o volume das soluções irrigadoras

(Dakin e EDTA-T). A análise dos resultados permitiu inferir que: em todas as situações estudadas, o diâmetro 25:5 permitiu melhores condições para a remoção do Carbowax, o mesmo ocorrendo quando se utilizou maior volume do agente irrigante (20 mL); nos canais retos, a remoção foi melhor do que nos canais curvos. Concluiu-se que: é necessário o emprego de maiores volumes das soluções irrigadoras, quando se deseja obter efetividade na remoção de remanescentes das substâncias auxiliares de consistência cremosa; é necessário buscar novas técnicas que sejam totalmente eficientes para a remoção do remanescente do creme Endo PTC.⁵⁸

Em outro estudo, pesquisou-se a alteração da permeabilidade dentinária promovida pelo Endo PTC, tendo como variação o veículo de sua composição, a partir de 20 dentes unirradiculares distribuídos em dois grupos experimentais. O preparo químico-cirúrgico foi realizado obedecendo-se aos princípios da técnica endodôntica, utilizando-se gel de Endo PTC (grupo 1) e creme de Endo PTC (grupo 2). Após o preparo, todos os espécimes foram submetidos ao protocolo para análise de infiltração do corante azul de metileno a 0,5%, foram incluídos em blocos de resina e seccionados no sentido perpendicular ao longo eixo em amostras de 2 mm. Após a digitalização das amostras, os resultados foram obtidos pela análise em programa de leitura de imagens. Os percentuais de 14,43% (grupo 1) e 15,81% (grupo 2) não demonstraram diferenças estatisticamente significativas, podendo-se concluir que a variação do veículo do Endo PTC (gel ou creme) não promoveu alteração na propriedade avaliada.⁵⁹

3.4 DETERGENTES

Os detergentes, substâncias desinfectantes com capacidade de limpar superfícies, possuem baixa tensão superficial e são tensoativos. De acordo com a carga elétrica do grupo lipófilo (hidrófobo), classificam-se em: aniônicos, catiônicos e neutros. Os aniônicos são os mais utilizados em Endodontia, isoladamente ou em associação com outras substâncias.⁶⁰

Os tensoativos, quando dissolvidos em água, sofrem uma dissociação iônica de suas moléculas que executam movimentos brownianos. As moléculas se distribuem por toda a superfície da água, saturando-a. A tensão superficial dos detergentes é baixa, pelo fato de

haver equilíbrio de forças de repulsão e de atração pela água emitida pelas partes hidrofóbicas e hidrofílicas das moléculas, respectivamente. Assim, dada a sua baixa tensão superficial, os detergentes podem molhar rapidamente toda a superfície a ser limpa. Após essa umectação, ocorre o fenômeno de adsorção através da união da parte hidrofóbica (lipófila) à gordura e da parte hidrofílica à água, que se prolonga até que haja o envolvimento de toda a partícula gordurosa. Através do mecanismo de repulsão, a partícula oleosa, após a adsorção, não pode se depositar novamente sobre a superfície em que estava, mantendo-se em suspensão. É importante salientar que a eficácia de um detergente está relacionada com alguns fatores, dentre os quais a agitação mecânica, a temperatura e a sua concentração.¹

O Tergensol é um produto à base de um tensoativo aniônico, o lauril dietilenoglicol éter sulfato de sódio. Tem propriedades umectantes e alto poder de penetração, promovendo a limpeza de cavidades e canais radiculares, tornando o preparo biomecânico mais fácil e efetivo. Por sua propriedade de adsorção, remove as partículas gordurosas e engloba a contaminação lipoprotéica, enquanto sua propriedade emulsificante mantém em suspensão os detritos retirados, para que não voltem a se depositar nas superfícies limpas. Sua capacidade de formar espuma favorece o estabelecimento da interface líquido/gás, resultando na flutuação das partículas retiradas das superfícies em tratamento.

4 CAMADA RESIDUAL

Durante o preparo químico-mecânico dos canais radiculares, observa-se a liberação de raspas de dentina provenientes da ação dos instrumentos nas paredes dos canais. Ao se misturarem aos resíduos orgânicos de tecido pulpar vivo ou necrótico presentes, e em associação com as substâncias químicas utilizadas para sanificação, essas raspas acabam por formar uma massa que impregna a superfície e os túbulos dentinários. Conhecida como camada residual, barro dentinário, lama dentinária ou *smear layer*, essa massa vem sendo foco de pesquisas que têm gerado uma controvérsia quanto à necessidade ou não de sua remoção.

Os primeiros a observar a camada residual nas paredes dos canais radiculares instrumentados, em estudo em que utilizaram diferentes técnicas de instrumentação e soluções irrigadoras, concluíram que alguns

irrigantes usados na prática endodôntica não são efetivos na remoção de resíduos. Esses pesquisadores destacaram que essa camada tem aparência semelhante à produzida por instrumentos manuais em restaurações coronárias descritas, em 1970, por Boyde e Knight.⁶¹

Um estudo morfológico da camada residual, que observou uma capa de barro dentinário na superfície da parede do canal de 1 mm a 2 mm de espessura e um material compactado dentro dos túbulos dentinários de até 40 µm, considerou ser desejável a sua remoção, por se tratar de resíduos de material que cobrem as paredes dentinárias dos canais preparados, ocluem os túbulos dentinários e impedem que medicamentos e materiais obturadores tenham contato direto com as paredes do canal.⁶²

A *smear layer* produzida quando do alargamento do canal radicular pela remoção dos *plugs* através das soluções desmineralizadoras deve ocasionar efeitos positivos e negativos, a depender da situação de infecção do canal, da morfologia da dentina e da execução do tratamento. Apesar de vários autores concordarem que a presença dessa camada previne invasão bacteriana nos túbulos dentinários, Brannström supõe que ela apresenta vulnerabilidade, na medida em que a *smear layer* pode abrigar bactérias, uma vez que é permeável aos produtos bacterianos que podem se difundir e atravessar os túbulos até a polpa subjacente, onde podem gerar uma reação inflamatória.⁶³

Observou-se que toda vez que a dentina é cortada, tanto por instrumentos manuais como rotatórios, a matriz mineralizada “estilhaça”, em vez de ficar cizalhada, produzindo consideráveis quantidades de farpas de corte. Essas farpas, compostas de partículas muito pequenas da matriz de colágeno mineralizada, são distribuídas sobre a superfície da dentina para formar a *smear layer*, variando muito a depender de ter sido a dentina cortada seca ou molhada, da quantidade e composição da solução irrigadora utilizada, do tamanho, da forma da cavidade e do tipo de instrumento utilizado. Desse modo, a *smear layer* ocuparia uma posição estratégica na odontologia restauradora, uma vez que é uma camada muito fina (1-5 µm) e que é solúvel em ácido.⁶⁴

A ação mecânica dos instrumentos endodônticos sobre as paredes dentinárias libera raspas de dentina e resíduos orgânicos, os quais, misturados às substâncias químicas, formam uma massa natural pastosa que tende a impregnar a superfície dentinária, sedimentando-se na porção apical do canal.²²

A deposição da camada residual reduz a permeabilidade dentinária de 25% a 30%, dificultando a ação da medicação intracanal. Quando a *smear layer* é criada, podem ser acumulados detritos no interior de cada tubo, formando a *smear plug*, que é mais espessa, com 1-2 μm , e reduz ainda mais a permeabilidade quando comparada com a *smear layer* superficial.⁶⁵

Algumas das substâncias irrigadoras produzem mudanças estruturais nas paredes do canal, tornando as superfícies polidas e/ou promovendo a dissolução da matriz orgânica de dentina. A camada residual fina e superficial, que resulta do fenômeno físico-químico que se produz durante a instrumentação endodôntica, acumula-se sobre a dentina intertubular e com maior ou menor profundidade nos orifícios dos túbulos dentinários.^{62,66,67,68,69}

Um argumento utilizado a favor da manutenção da camada residual é a possibilidade de que ela possa bloquear a penetração de bactérias residuais na intimidade dos túbulos dentinários.³⁰ Entretanto parece existir uma maior tendência a favor de sua eliminação mediante a aplicação de soluções quelantes, visando-se ao aumento da permeabilidade dentinária e facilitando-se, dessa forma, a ação das medicações aplicadas.^{62,69,70,71}

Através da MEV, a aparência da *smear layer* foi descrita como amorfa, irregular e granular, constituída basicamente de substâncias orgânicas e minerais. Ela não é uma barreira completa para as bactérias, apenas retarda seu aparecimento, não abolindo a ação dos desinfetantes, devendo, assim, influenciar na qualidade da obturação. Uma vez removida e havendo falha do cimento obturador, pode ocorrer o risco de reinfecção dos túbulos dentinários. Desse modo, para decidir-se sobre a sua remoção, é necessário considerar-se uma correlação entre resultados clínicos e sua presença ou ausência.⁶⁷

Investigando-se as atitudes que prevaleciam dentro da comunidade endodôntica a respeito da remoção da *smear layer* e questionando-se não só a filosofia e a técnica ensinadas a estudantes de endodontia dos Estados Unidos como também a prática utilizada pelos membros da Associação Americana de Endodontistas, constatou-se não haver um consenso estabelecido sobre a remoção ou não da camada residual antes da obturação dos canais radiculares.⁷²

Tem-se sugerido o emprego de agentes quelantes para melhorar o debridamento químico-mecânico no tratamento do canal radicular pela remoção da camada residual, como desmineralizadores e amolecedores de dentina. Os mais comumente usados na irrigação são baseados em diferentes concentrações de EDTA. O hipoclorito de sódio e o EDTA, usados conjuntamente, têm-se revelado como o recurso mais eficaz para a remoção da camada residual.^{73,74}

Para avaliar, *in vitro*, a influência que a camada residual poderia exercer na penetração nos túbulos dentinários de dois materiais obturadores plásticos (pHEMA e silicone), foram utilizados 50 dentes unirradiculares, instrumentados até a lima K #45 e escalonados usando-se 1 mL de NaClO a 2,5% entre os instrumentos. Os dentes do grupo 1 receberam irrigação final com 20 ml de NaClO, e os dentes do grupo 2, irrigação com 10 ml de EDTA a 17%, pH 7,5 e NaClO a 5,25%. Cinco dentes de cada grupo foram usados como controle, sem obturação, e os demais foram obturados e condensados com óxido de zinco e eugenol. Nos dentes do grupo 1, havia camada residual nas áreas não instrumentadas. Os dentes do grupo 2 apresentaram grandes áreas sem camada residual, principalmente nos terços médio e coronário; já no terço apical, foram visualizadas áreas de camada residual alternadas com áreas de túbulos evidentes; a presença da camada residual impediu a entrada dos cimentos obturadores plásticos utilizados.⁷⁵

Através da microscopia eletrônica de varredura, avaliou-se o nível de significância da lama dentinária em dentes humanos instrumentados, usando-se como solução irrigante NaClO e NaClO combinado com Gly-Oxide, não se observando, entre os dois grupos, diferença estatística significativa na formação de *smear layer*.⁷⁶

Dando-se continuidade a estudos apresentados anteriormente, avaliou-se a influência da *smear layer* sobre os túbulos dentinários, testando-se três materiais obturadores (pHEMA, silicone e guta-percha), seguidos de condensação lateral com cimento à base de óxido de zinco e eugenol (ROTH) ou resina epóxida (AH 26). O preparo apical mínimo foi obtido com uma lima K-Type #45, e foi utilizado 1 mL de NaClO a 5,25% entre os instrumentos. O grupo 1 recebeu irrigação final com 20 mL de NaClO a 5,25%, e o grupo 2 com 10 mL de EDTA a 17%, pH 7,5 e irrigação final com NaClO a 5,25%. A leitura em MEV dos terços

coronário, médio e apical revelou os seguintes resultados: no grupo 1, dentes cobertos de camada residual, mostrando pouca evidência de penetração de material obturador nos túbulos dentinários; no grupo 2, túbulos dentinários abertos e evidentes com substancial aumento de penetração de todos os cimentos. Os dentes tomados como controle, não preenchidos com material obturador, assim se apresentaram: os do grupo 1, em geral livres de tecido mole e detritos em suas superfícies, com visível obstrução dos orifícios de entrada dos túbulos dentinários por *smear layer*; os do grupo 2, com total remoção da *smear layer* e de tecido mole e detritos, túbulos dentinários abertos e evidentes.⁷⁷

Utilizando-se canais de dentes anteriores recém-extraídos e canais artificiais confeccionados em coroas de molares após a remoção do esmalte, observou-se o efeito da orientação dos túbulos dentinários sobre a camada residual. Todos os canais foram instrumentados com limas K e distribuídos em grupos segundo a solução irrigante utilizada (10 mL soro fisiológico, 10 mL EDTA a 15% e 10 mL EDTA a 15% adicionados a 10 mL NaClO a 5,25%). O exame no MEV revelou que a camada residual dos canais naturais e artificiais teve aparência semelhante e respondeu de forma similar às soluções irrigantes, notando-se, porém, que a aplicação de EDTA + NaClO removeu de forma mais efetiva a *smear layer*.⁷⁸

A adesão de três cimentos obturadores, AH26 (resina epóxida), Sultan (óxido de zinco e eugenol) e Sealapex (hidróxido de cálcio), foi testada, tendo como parâmetro a presença ou ausência da camada residual evidenciada pela MEV. Na metade dos espécimes de cada grupo, a *smear layer* foi mantida, enquanto na outra metade houve a remoção pela lavagem com EDTA a 17% por 3 minutos, seguindo-se NaClO a 5,25%. Os resultados demonstraram diferenças significativas entre os três cimentos, sendo o AH26 o mais resistente, e o Sealapex o mais débil. Uma diferença estatística significativa em relação à ausência ou presença da camada residual foi constatada com a aplicação do AH26, evidenciando-se uma adesão mais intensa do cimento quando a camada residual foi removida. A MEV revelou que, com a remoção da camada residual, houve exposição dos túbulos dentinários, criando-se uma superfície mais irregular em comparação com as amostras em que a camada residual permaneceu. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os cimentos de óxido de zinco e eugenol e o hidróxido de cálcio, quando a camada residual foi removida ou deixada intacta.⁷⁹

Utilizando-se a técnica manual e a automatizada como auxiliar (Canal Finder System), avaliou-se, através da MEV, a remoção da *smear layer* a partir de trinta e cinco incisivos laterais superiores humanos com canal único e curvatura moderada. Os dentes permaneceram imersos por 72 horas em solução salina e, após o acesso e a determinação do comprimento de trabalho a 1 mm do ápice, receberam uma camada de vaselina, foram cobertos com esmalte de unha, incluídos em um bloco de resina e randomicamente distribuídos em sete grupos de acordo com a técnica de preparo e os irrigantes utilizados: EDTA por 5 minutos, sem instrumentação; solução salina e técnica manual; solução salina e técnica automatizada como auxiliar; NaClO a 1% e técnica manual; NaClO a 1% e técnica automatizada como auxiliar; NaClO a 1% seguido de EDTA por 5 minutos e irrigação final com NaClO a 1% e técnica manual; NaClO a 1% seguido de EDTA por 5 minutos e irrigação final com NaClO a 1% e técnica automatizada como auxiliar. Independentemente da técnica utilizada, constatou-se a presença da *smear layer*, que foi mais densa nos grupos em que foi empregada a técnica automatizada. Os grupos em que foi utilizado o EDTA mostraram completa ausência de *smear layer*.⁸⁰

Comparando-se o efeito do EGTA e do EDTA na remoção da camada residual através da MEV, observaram-se os resultados obtidos em dois grupos de dentes. Após a instrumentação, os do primeiro grupo foram irrigados com 10 mL de EDTA a 17% por 2 minutos e NaClO a 5%, os do segundo grupo, com 10 mL de EGTA a 17% por 2 minutos e, em seguida, com 10 mL de NaClO a 5%, enquanto o grupo controle recebeu apenas irrigação de 10ml de NaClO a 5%. A *smear layer* foi removida completamente pelo EDTA, causando, porém, erosão tubular. O EGTA foi um pouco menos efetivo na remoção da *smear layer* no último terço, mas não induziu erosão, sendo, assim, uma alternativa como quelante para a remoção da camada residual.⁸¹

Utilizando-se quatro diferentes técnicas de obturação, avaliou-se, *in vitro*, o selamento apical do sistema de canais radiculares. Os dentes foram instrumentados pela técnica *crown-down* e usou-se como solução irrigadora o NaClO a 5,25%. Dois grupos foram estabelecidos, o primeiro sem irrigação final de EDTA a 17%, e o segundo com irrigação final de EDTA a 17% para remoção da *smear layer*. Doze dentes foram obturados pela técnica de condensação lateral, usando-se os cones acessórios como cone principal; doze dentes pela técnica de condensação lateral,

usando-se um cone padronizado como cone principal; doze dentes, pela técnica de condensação vertical com guta-percha aquecida; e os últimos doze, com guta-percha termoplastificada injetada pelo Sistema Obtura II. A infiltração apical foi avaliada pela penetração linear da tinta azul de metileno através de um estereomicroscópio. Considerados em conjunto, não foram notadas diferenças estatísticas entre os dentes que apresentavam ou não camada residual; entretanto, avaliando-se separadamente, algumas diferenças foram registradas.⁸²

O efeito dos irrigantes NaClO, EDTA e água com potencial oxidativo (OPW) na remoção da camada de *smear layer* foi avaliado utilizando-se a MEV, e a sua citotoxicidade foi examinada pela análise colorimétrica. A combinação de NaClO e OPW obteve resultado semelhante ao do uso apenas de OPW, falhando na remoção da *smear layer* no terço apical, enquanto o EDTA e o NaClO combinados realizaram completa remoção. A OPW, quando usada durante a instrumentação e depois dela, removeu a *smear layer* do terço médio mais eficientemente do que a aplicação de NaClO seguido de OPW. De todas as concentrações testadas, o EDTA foi a que exerceu maior efeito citotóxico; a OPW foi a menos citotóxica, porém menos eficiente para remover a *smear layer*. O tratamento com EDTA seguido de NaClO removeu eficientemente a *smear layer*, mas sua citotoxicidade deve ser considerada durante a terapia endodôntica.⁸³

Para investigar o efeito da remoção da *smear layer* sobre a microinfiltração apical, usando-se como medida a técnica da filtração fluida, seis dentes foram randomicamente selecionados como controle e trinta distribuídos em dois grupos. Os dentes do primeiro grupo foram irrigados apenas com NaClO, os do segundo com EDTA a 15% seguido de NaClO, e todos foram obturados com guta-percha termoplastificada (Obtura II), usando-se o ionômero de vidro como cimento. Os resultados demonstraram que, com a remoção da camada residual, houve o aumento da quantidade de microinfiltração longitudinalmente, entretanto este não deve ter sido o fator mais importante, devendo-se levar em consideração outros fatores como a espessura do selador, sua solubilidade e distribuição.⁸⁴

Com a observação de espécimes através da MEV, analisou-se a influência da agitação mecânica na camada residual, utilizando-se o NaClO associado ou não ao EDTA a 17%. Os melhores resultados na remoção

da camada residual foram constatados nos dentes em que o EDTA foi usado, não tendo sido observadas diferenças entre os grupos com e sem agitação.⁸⁵

Em uma outra pesquisa, o exame da erosão dentinária causada pela irrigação final com EDTA e NaClO permitiu estabelecer diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em que se empregou apenas o EDTA e os grupos em que a ele se seguiu a utilização de NaClO. Uma maior quantidade de resíduos foi retirada no segundo caso, indicando que o NaClO a 6% acelera a erosão após o tratamento da superfície dentinária com EDTA a 15%.⁸⁶

Analisando-se o efeito da presença ou não da camada residual sobre a adesão de *Prevotella nigrescens* à dentina do canal radicular através da MEV, concluiu-se que a *smear layer* produzida durante o preparo do canal promove adesão e colonização de *Prevotella nigrescens* na matriz de dentina, devendo também aumentar a probabilidade de reinfecção do canal.⁸⁷

Diferentes técnicas foram utilizadas para testar a infiltração por corantes em 150 dentes anteriores humanos instrumentados e distribuídos em dois grupos experimentais de 60 dentes e mais dois grupos de 15 dentes, tomados como controle positivo e como controle negativo. Um grupo experimental foi enxaguado com 5,25% de NaClO (*smear layer* intacta), e o outro foi irrigado com EDTA a 17% seguido de NaClO a 5,25% (*smear layer* removida). As raízes foram obturadas com guta-percha pela técnica da condensação lateral, usando-se AH Plus como cimento obturador. Cada grupo experimental foi distribuído em três subgrupos, a fim de serem avaliados por três métodos de infiltração coronária por corantes (penetração passiva do corante, penetração com aplicação de vácuo e pelo método de filtração de fluido). Ao final, a presença ou ausência da *smear layer* não teve significância estatística em qualquer das técnicas de infiltração.⁸⁸

Através da MEV, mediui-se a capacidade de limpeza, pela remoção de *smear layer* e *debris*, das paredes de canais radiculares preparados e irrigados com solução de hipoclorito de sódio a 2,5% (grupo 1); hipoclorito de sódio a 2,5% seguido de irrigação com EDTA a 17% por 2 minutos (grupo 2); gluconato de clorexidina a 2,0% (grupo 3); gluconato de clorexidina a 2,0% seguido de irrigação com EDTA a 17% por 2 minutos (grupo 4); soro fisiológico (grupo 5) e soro fisiológico e EDTA a 17% por 2 minutos. O uso do EDTA diminuiu significativamente ($p <$

0,05) a *smear layer* em todos os terços, tornando-se aconselhável a sua utilização para promover uma melhor limpeza das paredes dos canais radiculares.⁸⁹

Para avaliar a remoção de *smear layer* e quantificar a liberação de íons de cálcio resultante da irrigação com soluções quelantes, 16 caninos extraídos foram instrumentados com a técnica *step-back* e distribuídos em três grupos de acordo com a solução irrigadora utilizada: 1 mL de EDTAC a 17% entre cada lima; CDTA a 17%; e EGTA a 17%. Um único dente, irrigado apenas com água destilada e água deionizada, foi tomado como controle negativo. As soluções foram coletadas após o uso. Os dentes foram seccionados longitudinalmente, as raízes foram examinadas por MEV para verificação de *smear layer* nos seus terços e avaliadas por três examinadores calibrados “cegos” por meio de escores (de 1 a 4). Para quantificar a liberação de íons de cálcio, as soluções coletadas foram avaliadas por espectrofotometria de absorção atômica. O teste de Friedman evidenciou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$) entre as soluções quelantes: os canais irrigados com EDTAC a 17% e com CDTA a 17% apresentaram menor quantidade de *smear layer* do que aqueles irrigados com EGTA. As soluções de EDTAC a 17% ($70,5 \pm 14,2 \mu\text{g/mL Ca}$) e de CDTA a 17% ($60,6 \pm 20,67 \mu\text{g/mL Ca}$) apresentaram maiores quantidades de íons de cálcio ($p < 0,01$) quando comparadas com a de EGTA a 17% ($22,8 \pm 7,54 \mu\text{g/mL Ca}$).⁹⁰

Com o objetivo de avaliar, *in vitro*, através de análises bioquímicas e morfológicas, o grau de sanificação da superfície das paredes dos canais radiculares após a realização do tratamento químico-mecânico, tendo como referencial o emprego ou não do creme Endo PTC, dentes anteriores, unirradiculares, com raízes retas e ápices completamente formados foram submetidos ao tratamento endodôntico. Em cada etapa do tratamento químico-mecânico procedeu-se à coleta da substância química utilizada, e em cada uma delas processou-se a avaliação bioquímica através de quantificação colorimétrica das taxas de cálcio e fósforo liberados da estrutura dentinária, enquanto a análise morfológica baseou-se em eletromicrografias dos corpos-de-prova, obtidas em magnitudes variadas, através da microscopia eletrônica de varredura da superfície das paredes dos canais tratados. Para a realização dos ensaios laboratoriais foram constituídos dois grupos controles e seis grupos experimentais. Um grupo controle e três grupos experimentais foram tratados pelo NaClO, EDTA

e Tergensol, na ausência do creme Endo PTC; o segundo grupo controle e seus respectivos grupos experimentais foram tratados pelas mesmas substâncias na presença do creme Endo PTC. Observou-se que as taxas de cálcio e fósforo mensuradas analiticamente indicaram que o tipo, a associação e a seqüência das substâncias químicas empregadas implicam numa maior ou menor proporção de liberação desses íons em cada etapa do tratamento endodôntico em função dos efeitos químicos produzidos pelos reagentes utilizados e das condições em que se encontram as paredes dos canais radiculares em tratamento. A análise das eletromicrografias revelou imagens que se mantiveram em coerência com os achados bioquímicos. O terço apical das raízes dos espécimes em geral, uma vez comparado com os terços médio e cervical, foi o que ainda revelou uma maior permanência da *smear layer*. A utilização do creme Endo PTC durante o preparo químico-mecânico dos canais radiculares favorece uma instrumentação mais uniforme, contudo não promove a remoção da *smear layer*. A eliminação desta camada, ainda que parcial, é assegurada pela ação quelante do EDTA.⁹¹

Como visto, as soluções quelantes aplicadas no interior dos canais radiculares durante o preparo químico-mecânico contribuem sobremaneira para a remoção da camada residual. Esta constatação tem motivado sucessivas investigações científicas que, além de buscar novas alternativas, levam em consideração a importância das associações medicamentosas locais empregadas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As etapas que compõem a terapia endodôntica são procedimentos seqüenciais de natureza cirúrgica e química que agem de forma interdependente, interligadas, desempenhando importante papel para o sucesso da limpeza do canal radicular e suas eventuais ramificações. Nenhuma etapa isolada garante as condições ideais exigidas para o reparo e a regeneração tecidual. A opção por procedimentos que seguem rigorosamente os princípios biológicos, químicos e mecânicos visam a assegurar o rigoroso controle das condições consideradas ótimas, preservando, dessa forma, a execução criteriosa de todas as etapas seqüenciais do tratamento, tendo como referencial o permanente aprimoramento da terapia como um todo.

A manobra operacional do preparo químico-mecânico dos canais radiculares libera raspas de dentina que se misturam aos resíduos orgânicos e inorgânicos agregados às substâncias auxiliares do preparo, formando uma massa pastosa que impregna a superfície dentinária, a *smear layer*, e os túbulos dentinários, a *smear plug*.

O objetivo da modelagem do canal radicular é alcançar-se um canal cirúrgico apropriado, ao mesmo tempo em que se obtém a desinfecção e a limpeza através da remoção tanto da matéria orgânica viva ou em decomposição como de todo e qualquer material contido no interior dos canais, eliminando-se a contaminação microbiana e permitindo condições favoráveis para o saneamento.

Todavia a constatação, do ponto de vista morfológico, da permanência de parte da camada residual, mesmo após a aplicação de substâncias químicas diversas relatadas em diversos artigos, com a possibilidade de permanência de dentina excisada e microrganismos resistentes, parece apontar para a necessidade de experimentações com outros reagentes que permitam a remoção da camada residual de forma mais significativa, desde que sejam preservados os princípios biológicos com vistas ao absoluto controle da citotoxicidade.

As mais diversas situações com as quais os endodontistas se deparam na rotina do atendimento odontológico e na execução das pesquisas científicas nessa área do conhecimento indicam não haver uma resposta universal para os diferentes casos que se apresentam, bastando lembrar o elevado número de substâncias químicas disponíveis no mercado, as variadas técnicas empregadas e a produção de pesquisas científicas em tempo *on-line*. Em busca de uma interação harmônica, cabe ao profissional a atenção cada vez mais acentuada ao definir indicações que resultam das investigações científicas, tendo em consideração o interesse comercial dos fabricantes de equipamentos automatizados e de produtos farmacêuticos, enquanto variável interveniente, e o seu conhecimento prático adquirido ao longo da experiência clínica vivenciada.

REFERÊNCIAS

- 1 PÉCORA, J. D. Soluções auxiliares da biomecânica dos canais radiculares. *Endodontics - Endodonia*, Programa Incentivo à Produção de Material Didático do SIAE, Pró-

Reitorias de Graduação e Pós-Graduação da USP. São Paulo, 2004. Disponível em: <http://www.forp.usp.br/restauradora/temas_endo/solu.htm>. Acesso em: junho 2007.

2 STEWART, G. G. The importance of chemomechanical preparation of the root canal. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v.8, n. 9, p.993-997, Sept. 1955.

3 PATTERSON, S. S. In vivo and in vitro studies of the effect of the disodium salt of ethylenediamine tetra-acetate on human dentine and its endodontic implications. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v.16, n.1, p.83-103, Jan. 1963.

4 MJOR, I. A. Human coronal dentine: structure and reaction. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathl.**, St. Louis, v.37. n.5, p.810-823, May. 1972.

5 LEONARDO, M. R.; LEAL, J. M. **Endodontia: tratamento dos canais radiculares**. 2.ed. São Paulo: Panamericana, 1991.

6 COHEN, S.; BURNS, R. C. **Caminhos da polpa**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p.1-759.

7 ESTRELA, C.; FIGUEIREDO J. A. **Endodontia: princípios biológicos e mecânicos**. São Paulo: Artes Médicas, 1999.

8 STEWART, G. G. A scanning electron microscopic study of the cleansing effectiveness of three irrigating modalities on the tubular structure of dentin. **J. Endod.**, Baltimore, v.24, n.7, p.485-486, July 1998.

9 FAIRBANKS, D. C. O. **Avaliação da capacidade quelante do EDTA, do EDTAC e do EDTA-T pela análise da microdureza da dentina radicular**. 1995. 82f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

10 CRUZ FILHO, A. M. **Avaliação da ação dos quelantes EDTAC, CDTA e EGTA sobre a microdureza da dentina radicular**. 1998. 98f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto.

11 PAIVA, J. G. **Contribuição para o estudo, mediante procedimentos histológicos nos campos da morfologia e histometria, do processo reparatório de feridas cirúrgicas no pelo de ratos com ou sem a interferência de medicamentos**. 1974. Tese (Livre-Docência) - Curso de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

12 HARRISON, J. W. et al. Analysis of clinical toxicity of endodontic irrigants. **J. Endod.**, Baltimore, v.4, n.1, p.6-11, Jan. 1978.

13 BARRET, M. T. The Dakin-carrel antisept solution. **Dent. Cosmos**, Philadelphia, v.59, n.44, p.446-448, Apr. 1917.

14 BYSTRÖM, A.; SUNDQVIST, G. The antibacterial action of sodium hypochlorite and EDTA in 60 cases of endodontic therapy. **Int. End. J.**, Oxford, v.18, p.35-40, 1985.

15 LIOLIOS, E. et al. The effectiveness of three irrigating solutions on root canal cleaning after hand and mechanical preparation. **Int. Endod. J.**, Oxford, v.30, p.51-57, 1997.

16 BERUTTI, E.; MARINI, R.; ANGERETTI, A. Penetration ability of different irrigants into dentinal tubules. **J. Endod.**, Baltimore, v.23, n.12, p.725-727, Dec. 1997.

17 BRAGUETTO, C. A. et al. Ação da solução de EDTA e da solução de Dakin utilizadas isoladamente, misturadas ou alternadas na limpeza do canal radicular. **Rev. Odont. Univ. São Paulo**, São Paulo, v.11, n.1, p.67-70, jan./mar. 1997.

18 SIQUEIRA, E. L. Estabilidade química da solução de Hipoclorito de Sódio a 0,5% p/v. **Ecler. Endod.**, São Paulo, v.2, n.3, 2000.

- 19 ESTRELA, C. R. A. et al. Control of microorganisms *in vitro* by endodontic irrigants. **Braz. Dent. J.**, Ribeirão Preto, v.14, n.3, p.45-49, 2003.
- 20 LIM, T. S. et al. Light and scanning electron microscopic evaluation of Glyde File Prep in smear layer removal. **Int. Endod. J.**, Oxford, v.36, p.336-343, 2003.
- 21 NIKIFORUK, G.; SREEBNY, L. Desmineralization of hard tissues by organic chelating agents at neutral pH. **J. Dent. Res.**, Washington, v.32, n.6, p.859-867, 1953.
- 22 PAIVA, J. G.; ANTONIAZZI, J. H. **Endodontia: bases para a prática clínica**. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas, 1988. p.501-629.
- 23 ÖSTBY, B. N. Chelation in root canal therapy. Ethylenediamine tetra acetic acid for cleansing and widening of root canals. **Odontologic Tidskrift**, Stockholm, v. 65, n.2, p.3-11, 1957.
- 24 HOLLAND, R. et al. Efeitos de diferentes preparados à base de EDTA na dentina dos canais radiculares. **Rev. FOA**, Araçatuba, v.2, n.1, p.127-131, 1973.
- 25 FRASER, J. G. Chelating agents: Their softening effect on root canal dentin. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v.37, n.5, p.803-811, May 1974.
- 26 GOLDMAN, M. et al. The efficacy of several endodontic irrigating solutions: a scanning electron microscopy study: part 2. **J. Endod.**, Baltimore, v.8, n.11, p.487-492, Nov. 1982.
- 27 YAMADA, R. S. et al. A scanning electron microscopic comparison of a high volume final flush with several irrigating solution: Part 3. **J. Endod.**, Baltimore, v.9, n.4, p.137-142, Apr. 1983.
- 28 HOLLAND, R. et al. Influência do uso de soluções descalcificadoras na obturação do sistema de canais radiculares. **RBO**, Rio de Janeiro, n.2, p.16-22, mar./abr. 1988.
- 29 AKTENER, B. O.; BILKAY, U. Smear layer removal with different concentrations of EDTA-Ethylenediamine mixtures. **J. Endod.**, Baltimore, v.19, n.5, p.228-231, May 1993.
- 30 DRAKE, D. R. et al. Bacterial retention in canal walls *in vitro*: effect of smear layer. **J. Endod.**, Baltimore, v.20, n.2, p.78-82, Feb. 1994.
- 31 SILVEIRA, N. L.; TAVARES, T.; SOARES, I. J. Potencial irritativo de soluções à base de EDTA. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.**, São Paulo, v.48, n.5, p.1489-1493, set./out. 1994.
- 32 YOSHIDA, T. et al. Clinical evaluation of the efficacy of EDTA solution as an endodontic irrigant. **J. Endod.**, Baltimore, v.21, n.12, p.592-593, Dec. 1995.
- 33 LOPES, H. P. et al. Mechanical stirring of smear layer removal: influence of the chelating agent (EDTA). **Braz. Endod. J.**, Goiânia, v.1, n.1, p.52-55, 1996.
- 34 DIEP, E. K. Efeito do modo de aplicação do EDTA na limpeza das paredes dos canais radiculares. **Rev. FOB**, Bauru, v.5, n.1/2, p.1-7, jan./jun. 1997.
- 35 CALÉRO, F. D. S. et al. Ação química do EDTA sobre a dentina do canal radicular - Análise com espectrofotometria de absorção atômica. **Rev. FOB**, Bauru, v.5, n.3/4, p.65-68, jul./dez. 1997.
- 36 WEINE, S. F. **Tratamento endodôntico**. 5.ed. São Paulo: Santos, 1998. p.1-862.
- 37 KOULAOUZIDOU, E. A. et al. Cytotoxic effects of different concentrations of neutral and alkaline EDTA solutions used as root canal irrigants. **J. Endod.**, Baltimore, v.25, n.1, p.21-23, Jan. 1999.
- 38 VERDELIS, K. et al. Effect of chelating agents on the molecular composition and extent of descalcification at cervical, middle and apical root dentin locations. **Endod. Dent. Traumatol.**, Copenhagen, v.15, n.4, p.164-170, Aug. 1999.

- 39 DE DEUS, G. et al. Penetração intratubular de cimentos endodônticos. **Pesqui. Odontol. Bras.**, São Paulo, v.16, n.4, p.332-336, dez. 2002.
- 40 VILLEGAS, J. C. et al. Obturation of accessory canals alter tour different final irrigation regimes. **J. Endod.**, Baltimore, v.28, n.7, p.534-536, July 2002.
- 41 RAJASINGHAM et al. The effect of root-canal irrigation with sodium hypochorite and EDTA on tooth surface strain. **Int. Endod. J.**, Oxford, v.35, p.492-494, 2002.
- 42 MALVAR, M. F. G. **Estudo da ação do EDTA sobre a camada residual.** 2003. 199f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador.
- 43 SOUZA, S. M. G.; SILVA, T. L. Efeito do EDTA, EGTA, CDTA e ácido cítrico na desmineralização da dentina radicular: estudo comparativo. **Braz. Oral Res.**, São Paulo, v.19, n.3, p.188-192, jul./set. 2005.
- 44 PINEDA, A.R.P. **Resistência de incisivos centrais superiores irrigados com EDTA e portadores de retentores intra-radulares.** 2006. 68f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador.
- 45 MEDICI, M. C.; FRÖNER, I. C. A scanning electron microscopic evaluation of different root canal irrigation regimens. **Braz. Oral Res.**, São Paulo, v.20, n.3, July/Sept. 2006.
- 46 STEWART, G. G.; COBE, H. M.; RAPPAPORT, H. A study of a new medicament in chemomichanical preparation of infected root canals. **J. Am. Dent. Ass.**, Chicago, v.63, n.1, p.33-37, 1961.
- 47 STEWART, G. G.; KAPSIMALS, P.; RAPPAPORT, H. EDTA and urea peroxide for root canal preparation. **J. Am. Dent. Assoc.**, Chicago, v.78, n. 2, p.335-339, 1969.
- 48 BOMBANA, A. C. et al. Reação inflamatória do olho de coelho que se segue à instilação de alguns fármacos de uso endodôntico. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.**, São Paulo, v.28, n.4, p.216-223, jul./ago. 1974.
- 49 LAURETTI, M. B. et al. Potencial irritativo do creme de Endo PTC neutralizado pelo Líquido de Dakin, seguido de irrigação com Tergentol-Furacin, sobre o conjuntivo de ratos. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.**, São Paulo, v.29, n.1, p.8-13, jan./fev.1975.
- 50 MOURA, A. A. M. et al. Análise *in vitro* da permeabilidade dentinária radicular em dentes instrumentados com e sem o uso do EDTA-C. **Rev. Paul. Odontol.**, São Paulo, v.10, n.6, p.18-25, nov. /dez. 1988.
- 51 HOLLAND, R. et al. Presença de detritos na região apical de dentes de cães após o preparo biomecânico com ou sem o emprego de substância auxiliar cremosa. **Rev. Odontol. UNESP**, São Paulo, v.19, p.105-112, 1990.
- 52 AUN, C. E. **Análise in vitro da microscopia eletrônica de varredura, da quantidade de canalículos dentários livres da camada residual de magma no terço apical do canal radicular, após preparo químico-mecânico, variando-se o instrumento e seu número de uso.** 1990. Tese (Livre-Docência) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- 53 GAVINI, G. **Avaliação in vitro da limpeza da parede do canal radicular (terço apical), após o preparo químico-mecânico, valendo-se da Microscopia Eletrônica de Varredura, tendo como fonte de variação a solução irrigadora e seu volume.** 1992. 75f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

- 54 GAVINI, G. *Análise in vitro da limpeza do terço apical do canal radicular, quanto à remoção do magma dentinária, à luz da Microscopia Eletrônica de Varredura, tendo como fonte de variação o regime de irrigação e as soluções irrigantes.* 1994. 110f. Tese (Doutorado) - Curso de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- 55 BATISTA, A. et al. *Análise com auxílio da Microscopia Eletrônica de Varredura da limpeza das paredes do canal radicular (terço apical), frente a algumas soluções irrigadoras.* **Rev. Bras. Odontol.**, Rio de Janeiro, v.54, n.2, p.111-115, 1997.
- 56 KUGA, M. C. et al. *Influência da irrigação final após o preparo biomecânico auxiliado pelo Endo-PTC.* **JBC**, Curitiba, v.3, n.13, p.51-53, 1999.
- 57 SIMI JUNIOR, J.; PESCE, H. F.; MEDEIROS, J. M. F. *Eficácia de substâncias químicas auxiliares na instrumentação de canais radiculares.* **Rev. Odontol. Univ. São Paulo**, São Paulo, v.13, n.2, p.153-157, abr./jun. 1999.
- 58 SANTOS, F. L. H. V. *Eficácia da remoção in vitro do creme Endo-PTC após irrigação-aspiração final, utilizando espectrômetro de massas na detecção de resíduos de Carbowax.* 2000. 72p. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- 59 CARVALHO, G. L.; HABITANTE, S. M.; MARQUES, J. L. L. *Análise da alteração da permeabilidade dentinária promovida pela substância Endo P.T.C. empregando diferentes veículos.* **Cienc. Odontol. Bras.**, São José dos Campos, v.8, n.4, p.23-28, out./dez. 2005.
- 60 LAGE, T. C.; FONSECA, G. A. *Soluções irrigadoras mais comumente usadas em endodontia.* **RBO**, Rio de Janeiro, n.6, p.31-36, nov./dez. 1980.
- 61 McCOMB, D.; SMITH, D. C. *A preliminary scanning electron microscopic study of root canals after endodontic procedures.* **J. Endod.**, Baltimore, v.1, n.7, p.238-242, July 1975.
- 62 MADER, C. L.; BAUMGARTNER, J. C.; PETERS, D. D. *Scanning electron microscope investigation of the smeared layer on root canal walls.* **J. Endod.**, Baltimore, v.10, n.10, p.477-483, Oct. 1984.
- 63 BRANNSTRÖM, M. *Smear layer: Pathological and treatment considerations.* **Oper. Dent.**, Seattle, v.10, p.35-42, 1984. Supplement 3.
- 64 PASHLEY, D. H. *Smear layer: physiological considerations.* **Oper. Dent.**, Seattle, v.3, p.13-29, 1984. Supplement 3.
- 65 PASHLEY, D. H.; *Clinical considerations of microleakage.* **J. Endod.**, Baltimore, v.16, n.2, p.707-77, Feb. 1990.
- 66 GUTIÉRREZ, J. H. et al. *The risk of intentional dissolution of the smear layer after mechanical preparation of root canals.* **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v.70, p.96-108, July 1990.
- 67 SEN, B. H.; WESSELINK, P. R.; TÜRKÜN, M. *The smear layer: A phenomenon in root canal therapy.* **Int. Endod. J.**, Oxford, v.28, p.141-148, 1995.
- 68 SIQUEIRA JR., J. F. *Tratamento das infecções endodônticas.* Rio de Janeiro: Medsi, 1997. p.101-121.
- 69 SAHLI, C. C. *Preparación de los conductos radiculares.* In: SAHLI, C. C.; AGUADÉ, E.B. **Endodontia: técnicas clínicas e bases científicas.** Barcelona: Masson, 2001. p.174-176.
- 70 GALVAN, D. A. et al. *Effect of smear layer removal on the diffusion permeability of human roots.* **J. Endod.**, Baltimore, v.20, n.2, p.83-86, Feb. 1994.

- 71 GARBEROGLIO, R.; BECCE, C. Smear layer removal by root canal irrigants - A comparative scanning electron microscopic study. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v.78, n.3, p.359-367, Sept. 1994.
- 72 MOSS, H. D.; ALLEMANG, J. D.; JOHNSON, J. D. Philosophies and practices regarding the management of the endodontic smear layer: Results from two surveys. **J. Endod.**, Baltimore, v.27, n.8, p.537-539, Aug. 2001.
- 73 DOGAN, H.; ÇALT, S. Effects of chelating agents and sodium hypochlorite on mineral content of root dentin. **J. Endod.**, Baltimore, v.27, n.9, p.578-580, Sept. 2001.
- 74 ÇALT, S.; SERPER, A. Time-dependent effects of EDTA on dentin structures. **J. Endod.**, Baltimore, v.28, n.1, p.17-19, Jan. 2002.
- 75 WHITE, R. R.; GOLDMAN, M.; LIN, P. S. The influence of the smeared layer upon dentinal tubule penetration by plastic filling materials. **J. Endod.**, Baltimore, v.10, n.12, p.558-562, Dec. 1984.
- 76 ROME, W. J.; DORAN, J. E.; WALKER III, W. A. The effectiveness of Gly-Oxide and sodium hypochlorite in prevent smear layer formation. **J. Endod.**, Baltimore, v.11, n.7, p.281-288, July 1985.
- 77 WHITE, R. R.; GOLDMAN, M.; LIN, P. S. The influence of the smeared layer upon dentinal tubule penetration by plastic filling materials. Part II. **J. Endod.**, Baltimore, v.13, n.8, p.369-374, Aug. 1987.
- 78 GENGIZ, T.; AKTENER, B. O.; PISKIN, B. The effect of dentinal tubule orientation on the removal of smear layer by root canal irrigants. A scanning electron microscopy study. **Int. Endod. J.**, Oxford, v.23, p.163-171, 1990.
- 79 GETTLEMAN, B. H.; MESSER, H. H.; ELDEEB, M. E. Adhesion of sealer cements to dentin with and without the smear layer. **J. Endod.**, Baltimore, v.17, n.1, p.15-20, Jan. 1991.
- 80 SYDNEY, G. B. et al. Sem analysis of smear layer removal after manual and automated handpiece root canal preparation. **Braz. Dent. J.**, Ribeirão Preto, v.7, n.1, p.19-26. 1996.
- 81 ÇALT, S.; SERPER, A. Smear layer removal by EGTA. **J. Endod.**, Baltimore, v.26, n.8, p.459-461, Aug. 2000.
- 82 FRÓES, J. A. V.; HORTA, H. H. G. P.; SILVEIRA, A. B. Smear layer influence on the apical seal of four different obturation techniques. **J. Endod.**, Baltimore, v.26, n.6, p.351-354, June 2000.
- 83 SERPER, A. et al. Comparison of the cytotoxic effects and smear layer removing capacity of oxidative potential water, NaClO and EDTA. **J. Oral Sci.**, Bauru, v.43, n.4, p.233-238, 2001.
- 84 TIMPAWAT, S.; VONGSAVAN, N.; MESSER, H. H. Effect of removal of the smear layer on apical microleakage. **J. Endod.**, Baltimore, v.27, n.5, p.351-353, May 2001.
- 85 OTOBONI FILHO, J. A. et al. Influência da agitação mecânica na capacidade de remoção da *smear layer* com e sem a utilização de uma solução quelante (EDTA). **J. Bras. Endod.**, Curitiba, v.2, n.11, p.332-336, 2002.
- 86 NIU, W. et al. A scanning electron microscopic study of dentinal erosion by final irrigation with EDTA and NaClO solutions. **Int. Endod. J.**, Oxford, v.35, n.11, p.934-939, 2002.
- 87 YANG, S. E.; BAE, K. S. Scanning electron microscopy study of the adhesion of *Prevotella nigrescens* to the dentin of prepared root canals. **J. Endod.**, Baltimore, v.28, n.6, p.433-437, June 2002.

- 88 WIMONCHIT, S.; TIMPAWAT, S.; VONGSAVAN, N. A comparison of techniques for assessment of coronal dye leakage. *J. Endod.*, Baltimore, v.28, n.1, p.1-4, Jan. 2002.
- 89 MENEZES, A. C. S. C. et al. Capacidade de remoção da smear layer de soluções desinfetantes, usadas com ou sem EDTA, na irrigação de canais: estudo por MEV. *Pesq. Odontol. Bras.*, São Paulo, v.17, n.4, p.349-355, out./dez. 2003.
- 90 MARQUES, A. A. F. et al. Smear layer removal and chelated calcium íon quantification of three irrigating solutions. *Braz. Dent. J.*, Ribeirão Preto, v.17, n.14, p.306-309, 2006.
- 91 SANTOS, A. A. *Avaliação bioquímica e morfológica da instrumentação endodôntica de dentes humanos, in vitro, com o auxílio do Endo PTC*. 2008. 144f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfológicas, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro.

Este livro foi publicado no formato 19 x 24 cm
Com as fontes *AGaramond*
Miolo em papel 75 g/m²
Tiragem 500 exemplares
Impresso no Setor de Reprografia da EDUFBA
Impressão de capa e acabamento:
CARTOGRAF