



CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA

JAN A DEZ - 2013 - VOL. XXVI - Nº 1, 2, 3 e 4

Editorial

Ainda a Problemática da Formação do Médico na Atualidade

Still the Problem of the Medical Formation in the Present Moment

Mario Barreto Corrêa Lima 06

A Arquitetura dos Hospitais na Sociedade Contemporânea: Interface com as Neurociências

Hospital Architecture in Contemporary Society: Interface with Neurosciences

Isabella Maria Albuquerque Salgado, Terezinha de Souza Agra Belmonte 08

Púrpura Trombocitopênica Trombótica - Relato de Caso

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - Case Report

Ricardo José Eiras de Souza Junior, Fernando Barroso Filho, Aureo do Carmo Filho, Julio Cesar Tolentino Junior, Fernando Raphael de Almeida Ferry 11

Tumor de Células Germinativas Não-seminomatoso de Saco Vitelínico Refratário a Quimioterapia - Relato de Caso

Refractory to Chemotherapy Yolk Sac Type Nonseminomatous Germ Cell Tumor - Case Report

Pedro Henrique de Abreu Macedo, Guilherme Almeida Rosa da Silva, Karina Lebeis Pires, Diogo Cerqueira de Salles Soares, Marcos Rosa Ferreira, Andrea Ramos Correa, Ronaldo Grechi Pacheco, Fernando Raphael de Almeida Ferry..... 22

Depressão Induzida por Interferon: Homogeneidade de Magnitude de Sintomas Depressivos Somáticos e Cognitivos em Estudo Prospectivo em Pacientes com Hepatite C

Interferon Induced Depression: Homogeneity of Somatic and Cognitive Depressive Symptoms Magnitude in a Hepatitis C Prospective Study

Lucas Pereira Jorge de Medeiros, Renata Barboza Vianna Medeiros, Mário Barreto Corrêa Lima, Isabela Raimundo Paranhos, Carlos Eduardo Brandão Mello 27

Estimativa de Custo das Internações Hospitalares por Mesotelioma no Brasil

Estimate of cost of the Hospital Internments for Mesotelioma in Brazil

Carolina de Almeida Luna, Francisco Pedra Martins, Antônio Monteiro da Silva Chibante, Hermano Albuquerque de Castro 35

Análise da Presença do DNA-HPV em Mulheres com mais de 50 anos Infectadas pelo HIV e a Relação com o Tempo de Uso do TARV no HUGG

Analysis of DNA-HPV Presence in Women Older than 50 Years Infected by HIV and Its Relationship With the Time of Use of Antiretroviral Therapy in the Gaffree Guinle University Hospital

Kelly Benikes Ferreira, Flávia Esper Daby, Ana Carolina Andorinho de Freitas Ferreira, Isabella Bacil Lourenço Ferreira, Fernando Raphael de Almeida Ferry, Yara Lucia Furtado de Melo 45

Em Busca da Homeostase Bioenergética: Obesidade ou Longevidade? (Parte 4)

In Search of the Bioenergetic Homeostasis: Obesity or Longevity

Celio Mendes de Almeida Filho 55

Literatura e Medicina: em Busca da Humanização da Prática Médica

Literature and Medicine : Trying to Humanize the Medical Practice

Nadinne Velloso Netto, Vanessa da Silva Schrago Mendes, Mario Barreto Corrêa Lima, Paulo César dos Santos Leal, Ana Cristina Comandulli da Cunha 77



EDITOR

Mário Barreto Corrêa Lima

EDITORES ADJUNTOS

Aureo do Carmo Filho

Fernando Raphael de Almeida Ferry

Lucas Pereira Jorge de Medeiros

Max Kopti Fakoury

CONSELHO EDITORIAL

Antônio Carlos Ribeiro Garrido Iglesias (Cirurgia Geral)

Azor José de Lima (Pediatria)

Carlos Eduardo Brandão Mello (Gastroenterologia)

Carlos Alberto Basílio de Oliveira (Anatomia Patológica)

Marília de Abreu Silva (Infectologia)

Paulo Couto (Ortopedia)

Pietro Novellino (Cirurgia Geral)

Nelson Salém (Fisiatria)

Mair Simão Nigri (Cardiologia)

Maria Lúcia Elias Pires (Endocrinologia)

Terezinha de Jesus Agra Belmonte (Endocrinologia Infantil)

Carlos Modesto Solano (Cirurgia Gastroenterológica)

Maria Cecília da Fonseca Salgado (Reumatologia)

ASSISTÊNCIA ADMINISTRATIVA

Pedro Antonio André da Costa

PROJETO GRÁFICO E DIAGRAMAÇÃO

Luiz Eduardo da Cruz Veiga



Apoio:

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Os Cadernos Brasileiros de Medicina (ISS 0103-4839/ISSN 1677-7840), uma publicação oficial da Sociedade de Incentivo à Pesquisa e ao Ensino (SIPE), é, originalmente, produto do interesse científico na comunidade acadêmica do grupo docente e discente do Serviço do Professor Mário Barreto Corrêa Lima e dos demais serviços da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). A abertura da revista para os grupos de pesquisa de outros centros de reconhecimento é uma realidade a qual esta publicação vem atendendo nos últimos anos e que só vem a contribuir para o desenvolvimento da divulgação do saber médico.

A finalidade da revista é a publicação de trabalhos originais das diversas áreas da ciência e arte médicas. O conselho editorial, com plenos poderes de avaliação e julgamento, reconhecendo originalidade, relevância, metodologia e pertinência, arbitrará a decisão de aceitação dos artigos. O conteúdo do material publicado deve ser inédito no que se refere à publicação anterior em outro periódico, sendo, ainda de responsabilidade exclusiva dos autores os dados, afirmações e opiniões emitidas. As publicações dos Cadernos Brasileiros de Medicina versarão estruturadas a partir dos seguintes modelos:

Editorial: comentário em crítica produzido por editores da revista ou por escritor de reconhecida experiência no assunto em questão.

Artigos originais: artigos que apresentam ineditismo de resultado de pesquisa e sejam completos no que consta à reprodutibilidade por outros pesquisadores que se interessem pelo método descrito no artigo. Deverá observar, salvo desnecessário à regra, a estrutura formalizada de: introdução, método, resultados, discussão e conclusões.

Artigos de revisão: revisão da literatura científica disponível sobre determinado tema, respeitando, se pertinente, a estrutura formal anteriormente citada.

Artigos de atualização: contemplam atualização - menos abrangente que o anterior - de evidências científicas definitivas para o bom exercício da ciência médica.

Breves comunicações: artigos sobre assuntos de importância premente para saúde pública ou que não se enquadre no rigor de artigos originais.

Relatos de casos: estudo descritivo de casos pe-

culiares, em série ou isolados, que mereçam, pela representatividade científica e/ou riqueza de comentário, o interesse da comunidade profissional. **Cartas:** Opiniões e comentários sobre publicação da revista ou sobre temas de notório interesse da comunidade científica.

Resenhas: crítica em revisão de conteúdos publicados em livros, a fim de nortear o leitor da revista às características de tais publicações.

Formatação do escrito:

- envio de arquivo word, digitado em espaço duplo, com margens de 2,5 cm e com formato e tamanho de letra Arial, tipo 12.

- todas as páginas devem ser numeradas

- a primeira página deve conter: o título do trabalho - estreito e explicativo / nome completo dos autores com afiliação institucional / nome do departamento e instituição a qual o trabalho deve ser vinculado / nome, endereço, fax, endereço eletrônico (e-mail) do autor responsável e a quem deve ser encaminhada correspondência caso necessário.

- a segunda página deve constar de: resumo em português - onde se sugere a estrutura formalizada em apresentação de artigos originais -, e as palavras-chave - três descritores que indiquem a natureza do tema em questão (sugestão em Descritores em Ciências da Saúde - DECS: <http://decs.bvs.br>)

- a terceira página constará de título e resumo em inglês (abstract) nos moldes do anterior associado às palavras-chave traduzidas em inglês (key words).

- a quarta página iniciará o corpo do texto:

- * A formatação do texto deve respeitar o modelo ao qual se propõe (artigo original, carta, editorial, etc...).

- * Abreviação de termos deverá ser precedida por escrito anterior em que se inclua o texto completo sucedido pela abreviação referente entre parênteses.

- * Os nomes dos medicamentos devem respeitar a nomenclatura farmacológica.

- * Tabelas devem ser enviadas em folha separada, numeradas com algarismos arábicos, na sequência em que aparecem no texto, com legenda pertinente e auto-explicativa que deve se dispor na parte superior da tabela. Rodapés com informações relevantes sucintas são permitidos.

- * Figuras e gráficos devem ser enviados em folha separada, na sequência em que aparecem no texto,

numerados com algarismos arábicos, com legenda pertinente e auto-explicativa que deve se dispor na parte superior da tabela. Rodapés com informações relevantes sucintas são permitidos.

* Tabelas, figuras e gráficos devem ser enviados em formato que permita a reprodução, e se necessário, devem ser mandadas individualmente. Observamos que deve ser sugerido com clareza pelos autores o local exato em que a inserção do anexo está indicada no texto.

* Referências bibliográficas devem ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. Estas referências vão dizer sobre citações de autores - sobrescritas e numeradas sequencialmente (ex: "são as hepatites"1) - que serão colocadas durante o corpo do texto, não cabendo, durante o texto, qualquer informação além sobre a referência. A apresentação das referências deve ser baseada no formato do grupo de Vancouver (<http://www.icmje.org>) e os títulos dos periódicos deverão ser formatados de acordo com a National Library of Medicine da List of Journal Indexed Medicus. (<http://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>) ou escritos por inteiro sem abreviação.

Exemplos do estilo de referências bibliográficas:

Artigos:

1. Vianna RR. A prevalência da demência de Alzheimer numa população de um bairro de idosos. *Arq Bras Psiquiatr.* 1997;18(3):111-5.
2. Teixeira A, Jonas J, Lira M, Oliveira G. A encefalopatia hepática e o vírus da hepatite c. *Arch Eng Hepat.* 2003;25(6):45-7.

3. Cardoso V, Jorge T, Motta F, Pereira C. Endocardite infecciosa e cirurgia de troca valvar. *Jour Int Cardiol.* 2001;77980:34.

Livros:

1. Rodrigues RH, Pereira J, Ferreira RL. A semiologia médica. 3ª ed. Rio de Janeiro: Medica-rio editores; 2000.

Capítulo livro:

2. Lant FC, Cerejo PM, Castelo RB, Lage LL. Quedas em idosos. In: Barboza BZ, Azevedo VM, Salomão RC, editores. *O idoso frágil.* 1ª ed. São Paulo: Chateau e machara editora; 1992. p. 234-40.

- Agradecimentos são permitidos ao final do artigo.

Os trabalhos devem ser enviados por correio eletrônico ou por correio tradicional (via impressa com cópia em disquete ou CD-ROM).

Prof. Mário Barreto Corrêa Lima - Editor Chefe
Rua Figueiredo Magalhães, 286/309 - Copacabana. Rio de Janeiro - RJ

CEP: 22031-010

E-mail: cbmpublicar@hotmail.com

Endereços eletrônicos:

www.cadbrasmed.com.br

<http://www.unirio.br/ccbs/revista>

CBM. Cadernos Brasileiros de Medicina (on line)

ISSN: 1677-7840

ISS: 0103-4839

Editorial

Mario Barreto Corrêa Lima¹

Ainda a Problemática da Formação do Médico na Atualidade

Still the Problem of the Medical Formation in the Present Moment

Os Cadernos Brasileiros de Medicina desde sua fundação estão voltados para os jovens médicos, procurando atraí-los para o aperfeiçoamento permanente, através da leitura e buscando, sobretudo, estimulá-los a criar e desenvolver o hábito de escrever. Assim, através de artigos e especialmente de editoriais, vários escritos nos dois últimos anos, o assunto proposto no título foi amplamente discutido, sem ter sido é claro esgotado. Daí voltarmos a ele, sem a preocupação das inevitáveis repetições.

Estão longe de serem resolvidos os vários e graves problemas nele envolvidos. A explosão tecnológica está distante de ser esgotada. Ao contrário, deverá agravar-se mais e mais, isto é, tende a intensificar-se, aumentando ainda mais a quantidade de informação que será necessário absorver, guardar e eventualmente utilizar. Como apreendê-la, eis a questão. Claro está que o desenvolvimento da tecnologia da informação, com o advento dos hospitais ajudará na condução de muitos casos, embora de per si crie alguns outros problemas adicionais, como o comprometimento ainda maior da relação médico-paciente.

O Hospital Europeu Georges Pompidou já é um deles, totalmente informatizado com prontuário eletrônico, acessável a qualquer momento e em qualquer lugar, *on real time*, por quem dele possa precisar, embora protegido por senhas e outros artifícios, na realidade cria um problema ético de difícil solução. Indivíduos mal intencionados, concorrentes inescrupulosos, agências e até governos poderão ter acesso a informações pessoais que deveriam constituir-se em segredo inviolável. Lamentavelmente há a constatação recente, indiscutível, da captação total de informações que transitam pela *web*.

O atendimento a distância precisa ser implementado e mesmo universalizado, particularmente no Brasil, país de bem sabidas dimensões continentais. Sobretudo deve sê-lo no que tange a consultas especializadas, tendo numa ponta o especialista, mas na outra,

junto ao paciente, o responsável pela atenção primária, preservando uma boa relação médico-paciente, que continua crucial.

Tal leva à retomada da discussão da terminalidade do curso médico, quando tanto se fala nas residências. Seis anos, bem aproveitados, começando com a prática realmente assistida desde os anos iniciais, certamente permitirá ao médico um exercício adequado da profissão desde a formatura. Além do que certamente aliviará a corrida pela residência médica desde os anos iniciais dos estudos de medicina, que leva atualmente os alunos a fugirem das aulas e o que é mais grave, dos pacientes e das enfermarias, da prática verdadeira e insubstituível, em nome de uma preparação específica, através de cursos teóricos, pagos e caros, para um futuro concurso de residência.

Claro que os especialistas serão sempre necessários e as residências, quase sempre com anos de duração, imprescindíveis, devendo ter tutores e docentes altamente qualificados e funcionarem em hospitais efetivamente de ponta.

Há que se combater a desproporção alarmante entre a remuneração das consultas e a dos procedimentos, propiciada pelo SUS, que já foi assimilada pelos estudantes, que buscam particularmente setores onde estes abundam, em detrimento das especialidades clínicas, que hoje minguem em número de candidatos a seu futuro exercício.

Continuam de pé, não resolvidos, os problemas anteriormente e por várias vezes levantados: o que ensinar para os novos/futuros médicos; quanto de informação será necessário conhecer; como atualizar os já formados, mantendo-os em dia com os novos conhecimentos; como fazê-los aprender; por fim, como efetivamente humanizar a atividade médica? Um verdadeiro *breakthrough* em matéria de conhecimentos sobre a cognição, que muitos intuimos e esperamos, haverá de ser útil, embora não devamos nem possamos por ele esperar.

Em todo mundo prevalece e toma corpo a tendência de que cabe ao poder público a obrigação de responsabilizar-se pelos custos da atividade médica. Inclusive em nosso país foi criado o Sistema Único de Saúde (SUS), que em realidade não é único, que é brilhante como concepção, um dos mais adiantados do mundo, mas que funciona, em geral, muito mal, com a exceção de determinados programas em particular.

A assistência médica a população, em grande parte, apresenta-se em situação muito delicada, catastrófica mesmo, com grande prejuízo para a população e para os médicos, obrigados a trabalhar em condições

totalmente desfavoráveis, verdadeiramente insustentáveis. É preciso inclusive que os estudantes tomem consciência do que os espera e lutem para criar base para um trabalho profícuo e condizente com a própria profissão.

Trata-se de uma luta que deve iniciar-se du-

rante o próprio curso médico e que requer plena conscientização, no momento atual totalmente inexistente. Cabe aos professores bem cuidar dos pacientes, mostrar a fragilidade dos mesmos, particularmente em razão da doença e das condições totalmente inadequadas da prática médica atual. Cabe-lhes dar o bom exemplo.

¹Professor Titular Emérito de Clínica Médica da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO); Membro Titular da Academia Nacional de Medicina e Fundador e Editor-Chefe dos Cadernos Brasileiros de Medicina.

A Arquitetura dos Hospitais na Sociedade Contemporânea: Interface com a Neurociências

Isabella Maria Albuquerque Salgado¹, Terezinha de Souza Agra Belmonte²

RESUMO

Os autores estabelecem um perfil da evolução arquitetônica dos hospitais até a atualidade e pretendem avaliar a importância da neurociência nesse processo. As interferências do ambiente na plasticidade cerebral, quando entendidas, podem ser implementadas na construção de ambientes destinados ao cuidar e curar.

Palavras-chave: neuroarquitetura, neurociências, arquitetura hospitalar.

Hospital Architecture in Contemporary Society: Interface with Neurosciences

ABSTRACT

The authors show a description of hospital architecture's evolution until today and intend to evaluate the importance of neuroscience in this process. Environment interferences in brain plasticity, when understood, can be applied in constructions addressed to care and to cure.

Keywords: neuro-architecture, neuroscience, hospitalar architecture.

Correspondência

Isabella Salgado
Rua Voluntários da Pátria,
1/1206 - Botafogo
22270000
Rio de Janeiro/RJ
Brasil
E-mail: bella.imas@gmail.com

¹Graduanda de Medicina, UNIRIO. ²Professora Adjunta da Escola de Medicina e Cirurgia, UNIRIO.

INTRODUÇÃO

A arquitetura promove a matriz espacial para experiências humanas. As edificações bem planejadas aliam percepção ambiental e estética às necessidades dos usuários. A neuroarquitetura na área da Saúde pode ser um novo prisma arquitetônico ao incluir princípios da neurociência para melhorar atividades cerebrais, habilidades cognitivas e evitar o distresse.

MÉTODO

Revisão em literatura da saúde e de ciências humanas, em bases de dados nacionais e internacionais, de artigos sobre o tema, para avaliar a interface da neurociência com a arquitetura na planificação de ambientes e cenários hospitalares.

RESULTADOS

O cuidado de enfermos é anterior à era cristã. Templos originais como o de Saturno no Egito associavam-se a instituições religiosas. No entanto, o conceito de hospital terapêutico formou-se no século XVIII, considerado pelo filósofo Michel Foucault como uma invenção nova em que questões funcionais e espaciais tornam-se mais importantes. Nele, introduz-se a idéia de que o hospital é também um instrumento destinado a curar.

Com o advento do concreto armado e de elevadores, no século XIX, o modelo arquitetônico se transformou no monobloco vertical, rompendo a sinergia entre as práticas médico-hospitalares e o espaço arquitetônico: o hospital terapêutico deu lugar ao tecnológico, representativo do paradigma biomédico.

Recentemente, as tentativas de humanização do atendimento em saúde trazem de volta a idéia de estabelecimento cuidador além do curador. Neste cenário, a neuroarquitetura surge como uma alternativa para aliar o entendimento das estruturas cerebrais e a formação do psiquismo e a interferência que o ambiente promove nas suas funções, para contribuir no processo terapêutico.

DISCUSSÃO

A plasticidade cerebral é o constante remodelamento através de estímulos do ambiente, que estimulam nossa percepção, pensamento, compreensão e conexão de memórias. Informa-

ções sobre o layout do espaço produzem ativação na Área Hipocampal Locacional (PPA), que codifica a representação dos lugares através da geometria espacial. As disposições do ambiente são recordações dormentes que incluem aspectos sensoriais do espaço e nossas memórias sobre ajustes motores e emocionais. Em um determinado ambiente, nossas experiências sensoriais afetam nosso comportamento e interferem na tomada de decisão, memória, aprendizagem e humor.

A atividade da PPA não é afetada pela familiaridade dos lugares, é mais ativa com novos ambientes e quando há complexidade na cena. Portanto, quanto mais estímulos, mais saudáveis as conexões cerebrais.

A capacidade da arquitetura de estimular a memória trouxe novas possibilidades de ambientes e cenários para pacientes com Alzheimer, que têm dificuldade em consolidar a memória por alterações no hipocampo. Para eles, a utilização de jardins, por exemplo, pode reforçar a idéia de espaço/tempo através de suas modificações naturais nas estações do ano. Da mesma forma, o controle do estímulo à luz pode contribuir na cronoterapia, bastante eficiente em pacientes psiquiátricos, na medida em que a sensibilidade do núcleo supraquiasmático à luz conduz nosso ciclo circadiano. Ambientes ricos em estímulos são também efetivos para recuperação das funções cerebrais de qualquer estágio de acidente vascular cerebral.

Por outro lado, excesso de estímulos em bebês prematuros podem dar origem a deficiências visuais e auditivas, dada sua fase inicial de desenvolvimento do SNC.

CONCLUSÃO

A revisão bibliográfica revelou artigos sobre arquitetura em saúde na Antiguidade, Idade Média, Moderna e Contemporânea e poucos artigos em Neuroarquitetura. Estes revelam a noção das disposições do ambiente, seus aspectos sensoriais e as memórias motoras e emocionais na percepção do espaço.

Necessita-se pesquisar as interações e interferências do ambiente em nosso comportamento: a exploração do sensorio num hospital bem planejado poderá fazer parte do tratamento e reabilitação da matriz corporal.

REFERÊNCIAS

1. Eberhard J. Applying Neuroscience to Architecture. *Neuron*. 2009;62(6):753-756.
2. Mattei TA, Mattei JA. A cognição espacial e seus distúrbios: o papel do Córtex Parietal Posterior. *Revista Neurociências*. Abr/jun, 2005;13(2):93-99.
3. Kayan C. Neuro- architecture: Enriching healthcare environments for children [Dissertação]. Chalmers Architecture, MPARC; Master thesis presented at May 24th, 2011. 104 p.
4. Ferreira MFO. Ritmos Circadianos: qual o papel nas perturbações psiquiátricas? [Dissertação de Mestrado]. [Porto]: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2009. 27 p.
5. Toledo LC. Feitos para curar: a arquitetura hospitalar e o processo projetual no Brasil. 1ª Ed. Rio de Janeiro: ABDEH; 2006.
6. Eberhard J. Brain Landscape: The Coexistence of Neuroscience and Architecture. 1ªEd. New York: Oxford University Press; 2009.
7. Ministério Da Saúde - Departamento Nacional De Saúde Divisão De Organização Hospitalar. História e evolução dos hospitais. 2ª Ed. Rio de Janeiro: 1965.

Púrpura Trombocitopênica Trombótica - Relato de Caso

Ricardo José Eiras de Souza Junior¹, Fernando Barroso Filho², Aureo do Carmo Filho³, Julio Cesar Tolentino Junior³, Fernando Raphael de Almeida Ferry³

RESUMO

Introdução: Púrpura trombocitopênica trombótica é uma síndrome aguda descrita no início do século XX que cursa com anormalidades em múltiplos sistemas orgânicos. Em épocas que seu tratamento não era tão bem definido ou eficaz, a presença de uma pêntade clínica que abrangia anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, injúria renal aguda, alterações neurológicas e febre, era classicamente encontrada. Apesar de estudos moleculares apontarem a estrita relação com a deficiência de uma metaloprotease endógena nomeada ADAMTS13, responsável pela clivagem dos multímeros do fator de Von Willebrand, pacientes sem essa alteração podem desenvolvê-la. Desta forma, o diagnóstico desta condição é iminentemente clínico, não necessitando de sua dosagem sérica, devendo ser suspeitado na presença de dois dos sinais e sintomas que compõe a clássica pêntade de modo a instituir precocemente a terapêutica. O pilar do tratamento da PTT é a plasmaférese, que consiste em uma técnica extracorpórea de purificação do sangue, removendo substâncias patogênicas como anticorpos, imunocomplexos ou componentes de alto peso molecular. **Relato de Caso:** Este trabalho refere-se ao relato de caso de uma paciente do sexo feminino, de 41 anos, internada em uma Unidade de Terapia Intensiva, que evoluiu com uma parada cardiorrespiratória durante a realização da troca plasmática. Apesar de muitas vezes ser difícil a tarefa de categoricamente implicar se os desfechos negativos dos pacientes são devidos à doença de base ou à terapêutica instituída, o levantamento das hipóteses mais prováveis e a comparação com a literatura são as reais intenções deste relato de caso.

Palavras-chave: púrpura trombocitopênica trombótica, plasmaférese, complicações, relato de caso.

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - Case Report

ABSTRACT

Introduction: The thrombotic thrombocytopenic purpura is an acute syndrome described in the beginning of the XX century that causes abnormalities in multiple organic systems. In times when its treatment was neither well established nor effective, the presence of a clinical pentad that includes microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, acute lung injury, fever and neurologic abnormalities, was classically found. Although molecular studies suggest a close relation with the deficiency of an metaloprotease known as ADAMTS13, which is the von Willebrand factor cleaving protease, patients without this alteration can develop it. Thus, the diagnosis of this condition is essentially clinical, not requiring the serical dosage, and should be suspected in the presence of two of the signs and symptoms that make up the classic pentad in order to establish early therapy. The basis of the treatment for TTP is the plasmapheresis, which is a technique that consists in extracorporeal blood purification, removing pathogenic substances such as antibodies, immune complexes, or high molecular weight components. This work relates to the case report of a female patient, 41 years old, admitted in an Intensive Care Unit that suffered a cardiac arrest during a session of plasmapheresis. Even though several times it's a difficult task to categorically affirm if the negative clinical outcomes are due to the primary

Correspondência

Ricardo José Eiras de Souza Junior
Rua Canning 30 apt. 201 - Ipanema
Rio de Janeiro/RJ
Brasil
E-mail: ricardo_eiras_@hotmail.com

disease or due to the developed treatment, the suggestions and analysis of the most likely hypothesis and the comparison with the literature are the real goals of this report.

Keywords: thrombocytopenic thrombotic purura, plasmapheresis, complications, case report.

¹Acadêmico de Medicina da UNIRIO. ²Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ. ³Professores da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

INTRODUÇÃO

Descrita inicialmente em 1924 por Eli Moschowitz, que a caracterizou como uma pên-tade composta por anemia hemolítica microangio-pática, trombocitopenia, insuficiência renal, sinais neurológicos e febre¹, a Púrpura Trombocitopê-nica Trombótica(PTT) teve sua definição e caracte-rísticas melhor elucidadas através da ampliação do conhecimento de suas bases fisiopatológicas.

No passado, não havia como fazer a completa distinção entre esta entidade e outra clinicamente semelhante, a Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU). Muitas vezes abordadas como sinônimos ou síndromes clínicas sobrepostas, o diagnóstico diferencial entre as mesmas pode ser um desafio². Devido ao fato das alterações patológicas e do tratamento inicial, que consta de troca plasmática, serem idênticos, podem ser inicialmente abordadas como uma única síndrome: PTT-SHU.

Apesar de muitos estudos terem tentado sua distinção, elas se apresentam em adultos de forma muito semelhante. Porém, muitos consideram que na PTT haja uma maior evidência dos sintomas neurológicos, enquanto que na SHU haja predominância da insuficiência renal².

Esta condição pertence ao grupo das microangiopatias trombóticas difusas, assim como a Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD). É caracterizada pela oclusão trombótica disseminada da microcirculação, levando à síndrome de anemia hemolítica microangiopática (definida como hemólise não imune com fragmentos de hemácias - esquizócitos - visualizados no esfregaço de sangue periférico), trombocitopenia, sintomas neurológicos variáveis, febre e injúria renal aguda. Somado a isso, há indícios laboratoriais de hemólise e trombose microvascular.

É mais prevalente em indivíduos do sexo feminino, sendo mais comum na faixa etária dos 20 aos 40 anos e em pacientes com HIV, gestantes e negros, sendo descrita também sua associação à fármacos como a ticlopidina, ciclosporina, tacrolimus e quinina¹.

Todavia, não é comum que os pacientes apresentem a pên-tade clássica da PTT (40%), dado que o diagnóstico é estabelecido com certa precocidade e o tratamento com plasmaférese tem se mostrado extremamente eficaz, reduzindo a mortalidade pela doença de 100% para cerca de

30%¹.

A fisiopatologia da PTT foi melhor elucidada com estudos biomoleculares. Está relacionada à deficiência ou à produção de anticorpos contra uma metaloproteinase endógena, a ADAMTS13, que é responsável pela clivagem dos multímeros de alto peso molecular do Fator de Von Willebrand (FvWB). Tal deficiência resulta no acúmulo dos multímeros de maior tamanho do FvWB, levando a uma maior adesão e agregação plaquetária ao endotélio microvascular, já que essa substância é responsável pela adesão plaquetária ao colágeno subendotelial. Entretanto, essa alteração não é suficiente para provocar PTT, já que os pacientes com ausência congênita da ADAMTS-13 desenvolvem essa síndrome apenas de forma transitória. Outros fatores desencadeantes ainda não estão bem definidos na literatura médica atual, mas acredita-se na importância da injúria endotelial (por imunocomplexos, toxinas, infecção viral, anticorpos antiendotélio) promovendo a liberação pelas células endoteliais de substâncias ativadoras de plaquetas, com especial destaque para o FvWB de maior tamanho¹.

A formação de microtrombos nas arterí-olas terminais e na rede capilar são constituídos em sua maior parte por plaquetas e FvWB, com pequena quantidade de fibrina. Os classicamente descritos depósitos hialinos subendoteliais resul-tam da incorporação do trombo plaquetário à pa-rede vascular. Os microtrombos são responsáveis tanto pela isquemia de múltiplos órgãos, quanto pelo consumo plaquetário e pela lise de hemácias com formação dos esquizócitos.

Os primeiros sintomas da síndrome ge-ralmente são mal-estar e fraqueza, seguidos por um quadro neurológico variável, desde cefaléia e paralisia de nervos cranianos à afasia, hemiparesia, confusão mental, torpor, crise convulsiva e coma. A febre pode estar presente em até cerca de 50% dos pacientes. No exame físico são esperadas ma-nifestações relativas às bases fisiopatológicas, com petéquias, púrpuras e sangramentos, assim como icterícia e sinais e sintomas da síndrome anêmica.

Em relação aos exames laboratoriais, são esperados: anemia, leucocitose com predomínio de polimorfonucleares, com algum desvio a es-querda e trombocitopenia variável. Todos os cri-térios sugestivos de hemólise estão presentes, tais como: reticulocitose acentuada, elevação da lac-

tado desidrogenase (LDH), elevação da bilirrubina com predominância da fração indireta e queda acentuada da haptoglobina. Por se tratar de hemólise de origem intravascular, hemoglobinúria e hemossiderinúria podem estar presentes. Há presença de esquizócitos no sangue periférico. Em geral, as clássicas provas que medem a normalidade da coagulação (TAP e PTTa) encontram-se normais, havendo uma elevação dos produtos de degradação da fibrina (PDF). Há discreta azotemia e podem ser encontradas alterações nas enzimas hepáticas. O EAS pode demonstrar proteinúria leva a moderada e hematúria.

O diagnóstico pode ser baseado somente na clínica, apesar de poder ser confirmado por biópsia (pele, gengiva, medula óssea) em até 50% dos casos. O achado característico é o dos clássicos depósitos hialinos subendoteliais. Para propósitos de tratamento, apenas a presença de anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia sem outra causa provável são suficientes para se realizar o diagnóstico e prontamente iniciar o tratamento com plasmaférese.

Deve-se atentar aos principais diagnósticos diferenciais, tendo destaque: vasculites e outras desordens do tecido conjuntivo; Síndrome do Anticorpo Antifosfolípeos; crise renal da esclerodermia; hipertensão maligna; infecção sistêmica com CIVD e neoplasia maligna disseminada³.

Apesar de a maioria dos casos de PTT-SHU em adultos serem idiopáticos, alguns pacientes podem ter conhecidas condições associadas. Dentre elas, podemos citar a diarreia invasiva causada pela verotoxina da *E. coli* O157:H7, que apesar de ser mais característica de crianças com SHU, pode ocorrer em adultos, principalmente de forma esporádica, em epidemias^{4,5}. Todavia, diarreia com a presença de sangue pode ocorrer em pacientes com deficiência da ADAMTS13 por infarto enteromesentérico. Outra condição associada é a gestação e o período pós-parto, sendo mais comum no período próximo ao termo. Drogas como quinina, ciclosporina, ticlopidina também podem ser encontradas como possíveis associações².

A plasmaférese ainda é o componente principal do tratamento da PTT. Com sua introdução ainda na década de 70, a mortalidade de 70% em 3 meses e 90% em 1 ano foi reduzida para cerca 10-20% em 1 ano⁶. Ela deve ser mantida até que a contagem de plaquetas esteja normal e até que

os sinais de hemólise tenham desaparecido há ao menos 48 horas⁷. As manifestações neurológicas desaparecem em horas a dias. Esta terapêutica é baseada na retirada da circulação dos multímeros do FvWB de alto peso, dos fatores pró-agregantes e dos imunocomplexos circulantes. A transfusão diária de Plasma Fresco Congelado (PFC) tem efeito terapêutico razoável e deve ser utilizada de modo transitório, estabilizando o doente até que se providencie a plasmaférese⁸. Este exerce além do efeito dilucional sobre os fatores patogênicos do plasma do paciente, o fornecimento de moléculas de ADAMTS-13.

A plasmaférese é realizada pela retirada diária de todo o plasma do paciente (40ml/kg) e trocando-o por unidades de plasma fresco congelado. O período médio de tratamento é de 10 dias. É comum o uso de corticoterapia como adjuvante do tratamento, de modo a objetivar uma redução na formação de anticorpos patogênicos, como o anti-ADAMTS139. Estudos demonstraram que o uso de imunomoduladores como o rituximab e a ciclofosfamida foram particularmente úteis nos casos graves, refratários e recidivantes.

Um aspecto de relevante menção é o fato de as transfusões de plaquetas serem contraindicadas, o que pode gerar uma dúvida no médico que não conheça a fundo o tema. Esta gera um risco de aumentar a formação de microtrombos, piorando a função renal e neurológica do paciente.

Um fato é que cerca de 30% dos pacientes apresentam recidiva, podendo ser tratados com um novo curso de plasmaférese. Todavia, casos refratários e recidivantes devem ser tratados de forma alternativa. As mais comuns são: plasmaférese com criosupernadante, vincristina, rituximab, ciclosporina e esplenectomia^{2,10}.

RELATO DE CASO

Paciente G.A.M.P., sexo feminino, 41 anos, residente no município de Vassouras, RJ, foi admitida no dia 27/03/2012 na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Casa de Portugal, transferida do Hospital Severino Sombra pelo seu médico-assistente, com o diagnóstico de Púrpura Trombocitopênica Trombótica, para a realização de plasmaférese sob estrita monitorização.

No momento da internação, a paciente apresentava-se vigil, lúcida e orientada, eupneica em ar ambiente, hidratada, acianótica, icterica

(1# / 4#), hipocorada (2# / 4#), com a presença de equimoses na região do tronco e dorso e sem outras queixas. Sinais vitais: PA:120x75 mmHg, FC: 105 bpm, FR: 20 i.r.p.m., SaO₂: 100%, afebril. Exame físico sem alterações.

Negava cirurgias prévias, alergias e hemotransfusões. Em uso de prednisona 70 mg/dia e amiodarona (apresentou fibrilação atrial aguda de alta resposta em sua internação no Hospital Severino Sombra).

Como conduta, foi optado por iniciar dexametasona 10 mg IV 6/6h por orientação do Hematologista (médico-assistente) e foi solicitado: laboratório, hemocultura, urinocultura e cultura de secreção traqueal.

Exames laboratoriais: Hb: 6,6 g/dl; Ht: 19,6%; Leucometria: 24.300 céls/mm³; Plaquetometria: 24.300 céls/mm³; Uréia: 71; Creatinina: 1,0; Bilirrubina total: 2,2; Bilirrubina indireta: 1,5; TGP: 71; TGP: 26; LDH: 634.

Imediatamente foram transfundidos 3 concentrados de hemácias (CH) e 2 unidades de plasma fresco congelado (PFC) de 6/6 horas, como medida terapêutica até o início da plasmaférese e foi realizada a punção da veia femoral direita para o início da troca plasmática.

No dia 28/03, apresentava-se sem alterações evolutivas ao exame físico e com os seguintes resultados laboratoriais: Hb: 10,2 g/dl; Ht: 30,6%; Leucometria: 17.800 (75% segmentados); Plaquetometria: 22.000 céls/mm³; TAP: 15 seg (61%); PTT: 38,2 seg; INR:1,27; Uréia: 98 mg/dl; Cr 1,6; Bilirrubina total: 3,3; Bilirrubina indireta: 2,7; TGO: 101; TGP: 33; FA: 79; GGT: 27; lactato: 4,5; ausência de distúrbios hidroeletrólitos.

No dia posterior (29/03), foi iniciada a troca plasmática, com volume processado de 4.181 ml e volume substituído de 2.255 ml, sem intercorrências durante o procedimento. Paciente mantinha o quadro clínico e permanecia afebril. Exames laboratoriais: Hb: 11,3; Ht: 33,6; Leucometria: 15.700; Plaquetometria: 25.000. Gasometria arterial: pH: 7,47; pO₂: 156; pCO₂: 35; HCO₃⁻: 26.

No dia 30/03 a paciente relatou 2 episódios eméticos na noite anterior, além de cefaleia holocraniana de moderada intensidade. Referia ausência de evacuações há 3 dias e encontrava-se bradicárdica, com frequência cardíaca de 47 bpm. Optou-se pela suspensão da amiodarona (paciente

já em, ritmo sinusal) e início de óleo mineral.

Às 13:30h do mesmo dia, foi iniciada outra sessão de plasmaférese. Após uma hora, a paciente encontrava-se sonolenta, facilmente despertável e queixando-se de náuseas. Foi administrado metoclopramida e Zofran pela equipe de Hematologia. Queixou-se de desconforto na boca e evoluiu com parada cardiorrespiratória em fibrilação ventricular, com duração de 15 minutos. Foi procedida a intubação orotraqueal e realizadas manobras de ressuscitação cardiopulmonar. Foi submetida a 3 choques com desfibrilador bifásico de 200J e foi administrado no total 300 mg de amiodarona IV e 5 ampolas de adrenalina IV, retornando a ritmo sinusal após cerca de 10 minutos. Sedada com 15 mg de midazolam e acoplada à prótese ventilatória, mantida sob sedação com midazolam em infusão contínua. Foi mantido dripping de lidocaína a 4ml/h, iniciada noradrenalina em infusão contínua a 8ml/h e optou-se por manter a paciente sedada por 24 horas até nova avaliação neurológica.

A noite a paciente estava ventilando em modo espontâneo sob os seguintes parâmetros: Pressão de suporte: 22 cmH₂O; FiO₂: 100%; PEEP: 10 cmH₂O; FR: 20 irpm; VC: 400 ml. Sedada em Ramsay V e mantendo os seguintes sinais vitais: PA:104x60 mmHg; FC: 127 bpm; SaO₂: 94%.

No dia seguinte, mantinha-se sedada com midazolam a 1,5 ml/h (solução: 120ml SG 5% + 3 ampolas de 50mg de midazolam) e com os drippings de noradrenalina a 3 ml/h e lidocaína a 1ml/h. Foi puncionada a artéria radial esquerda para instalação de cateter de PAM para monitorização invasiva pressórica, além da transfusão de 2 unidades de plasma fresco congelado.

No dia 01/04 a paciente foi desintubada após progressiva redução do suporte respiratório. Encontrava-se sonolenta e hemodinamicamente estável, já sem o suporte vasopressor. Foi transfundida 1 unidade de plasma fresco congelado.

Na manhã seguinte, encontrava-se com estertores subcrepantes difusos à ausculta e com “inversão da trama vascular pulmonar” observada na telerradiografia de tórax de rotina, mal distribuída e consideravelmente mais hipocorada. Foi iniciada furosemida regular e obtido um balanço hídrico de -2300 ml. Houve redução da

dose do dripping de lidocaína para 2ml/h e foi observada importante piora laboratorial: Hb: 6,5; Ht: 20,3%; leucometria: 14.800; plaquetas: 25000; TAP: 16,9seg; PTT: 37,4; INR: 1,24; ureia: 106; creatinina: 1,5; PCR: 5,58; Na: 143; K: 4,5. Optou-se pela transfusão de 2 concentrados de hemácias e 2 unidades de plasma fresco congelado. A hemoglobina pós transfusão era de 8,5 mg/dL e o hematócrito de 25,4 %.

No dia 03 de abril, a paciente permanecia sedada com midazolam, eupneica sob macronebulização a 6L/min e mantinha bradicardia (43bpm). Sua pressão arterial era de 144x70 mmHg e apresentou balanço hídrico negativo em 1608ml. Os exames laboratoriais de rotina apresentavam: Hb: 9,0; Ht: 26,9%; leucometria: 14200; plaquetas: 25mil; TAP: 16,6 s; PTT: 38s; INR: 1,27; ureia: 128; creatinina: 1,4; PCR: 2,77; bilirrubina total: 6,30; bilirrubina indireta: 4,70; TGO: 60; TGP: 48; Fosfatase alcalina: 106; Na: 142; K: 4,3; cálcio total: 10,1; LDH: 824; lactato: 3,50. A paciente teve sua sedação suspensa e o dripping de lidocaína reduzido para 1ml/h. Foi iniciada propafenona 300mg 12/12h e feito hemotransfusão com 4 unidades de plasma fresco congelado.

A partir de então, o serviço de Hematologia optou por manter a infusão de plasma fresco congelado de 4/4 horas. Evolutivamente, a paciente se encontrava vigil, porém desorientada no tempo e no espaço e hemodinamicamente estável.

Os exames laboratoriais mostravam: Hb: 8,3; Ht: 24,5; leucócitos: 11.000; plaquetas: 32mil; TAP e PTT sem alterações; Uréia: 137; Cr: 1,3; PCR: 1,88; Bilirrubina total: 5,90; Bilirrubina indireta: 4,30; sem distúrbios hidroeletrólitos; LDH: 412; lactato: 3,00.

Em 5 de abril, a paciente encontrava-se sem alterações clínicas e hemodinâmicas, mantendo: plaquetometria: 32.000/mm³; Hb: 9,6; Ht: 27,8%; leucometria: 14.800/mm³; creatinina: 1,3; BT: 4,5; BI: 3,0; LDH: 850; lactato: 4,0.

À reavaliação da manhã seguinte, encontrava-se vigil, lúcida e orientada, eupneica em ar ambiente. Presença de equimoses em membros inferiores. Clinicamente estável.

Do dia 07 de abril a 11 de abril, a paciente manteve o quadro clínico com progressiva recuperação da função renal, queda dos níveis de bilirrubina, LDH e lactato, tendo alta da Unidade

de Terapia Intensiva para um leito de internação em quarto, ainda em uso de corticoterapia e plasma fresco congelado regular. Seus exames de alta apresentavam: Hb: 9,0g/dL; Ht: 27%; Creatinina: 1,3g/dL; Uréia: 80; Plaquetometria: 80mil/mm³; LDH: 540; lactato: 2,5; BT: 1,6; BI: 0,9. Ao exame, encontrava-se ictérica (#/4#), hipocorada (#/4#), orientada e estável hemodinamicamente.

No primeiro dia fora da UTI, a paciente informou a equipe médica a presença de dor e sensação de peso em membro inferior direito. Foi prontamente solicitado um US-doppler de membros inferiores que evidenciou trombose venosa profunda femoro-poplíteia em membro inferior direito e iniciada anticoagulação com enoxaparina.

No dia 13 de abril, a paciente manifestou dor retroauricular bilateralmente, sendo solicitada uma TC de mastoide e seios da face, que evidenciou velamento do seio esfenoidal esquerdo. Foi iniciada antibioticoterapia com azitromicina por via oral. Laboratorialmente, a paciente mantinha a melhora, evidenciando: plaquetometria: 90mil/mm³; LDH: 300.

A paciente teve alta hospitalar no dia 17 de abril, após a suspensão da administração de plasma fresco congelado no dia anterior, assintomática, com melhora da dor em membro inferior direito e com os seguintes exames: Hb: 9,4g/dL; Ht: 28%; Plaquetometria: 103mil/mm³; LDH: 250; Creatinina: 1,2g/dl. Foi orientada quanto a utilização de cumarínico por via oral e ao acompanhamento regular com seu hematologista.

DISCUSSÃO

Asúbita deterioração clínicade uma paciente oligossintomática e estável hemodinamicamente, internada apenas para monitorização estrita de tratamento com plasmáfêrese, culminando em uma parada cardiorrespiratória, foi o que determinou a motivação de todo corpo clínico do hospital para uma revisão na literatura sobre as possíveis complicações e a frequência que eles ocorreriam.

A Púrpura Trombocitopênica Trombótica, conforme já mencionado, pode ser muitas vezes confundida com outra entidade nosológica muito semelhante, a Síndrome Hemolítico Urêmica, sendo por isso muitas vezes tratada e abordada como uma única enfermidade, referida como PTT-SHU. Classicamente é baseada em uma

pêntade clínico-laboratorial, que abrange: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, injúria renal aguda, sintomas neurológicos e febre. A apresentação de um paciente com todos esses comemorativos é rara, totalizando aproximadamente 40% dos casos, o que nos remete a conclusão de suspeitar do diagnóstico com apenas anemia hemolítica microangiopática associada a trombocitopenia. Apesar da semelhança, há autores que diferenciam a PT^T da SHU pelo fato de a primeira ter a predominância de sintomas neurológicos e da outra ter a predominância da injúria renal aguda.

O diagnóstico desta condição é iminentemente clínico e a causa ainda permanece não esclarecida em grande parte dos casos¹¹. O que se sabe é que muitos casos podem ser idiopáticos, relacionados a drogas e principalmente, relacionados à deficiência ou a autoanticorpos contra uma protease responsável pela clivagem dos multímeros do fator de Von Willebrand, a ADAMTS13. Os portadores dessa deficiência tem níveis de mortalidade similar aos outros portadores da doença, porém é maior a incidência de recidivas nessa população¹².

Este problema pode estar associado ou ter como gatilho condições como: diarreia invasiva causada pela toxina Shiga-like de bactérias como a *E. Coli* O157:H7; gravidez, que pode agir como deflagrador de PT^T em pacientes com deficiência moderada a severa da ADAMTS13 e fármacos como a mitomicina, quinina, ciclofosfamida e a ciclosporina¹².

Há de se considerar como diagnóstico diferencial doenças como: vasculites sistêmicas, hipertensão maligna, collagenoses como o Lúpus Eritematoso Sistêmico, a crise renal da esclerodermia, síndrome do anticorpo antifosfolípideo, a coagulação intravascular disseminada (CIVD) e neoplasias malignas disseminadas¹³. Apesar de não utilizada com frequência na prática médica, a biópsia renal pode ser realizada em casos selecionados para tentar sanar dúvidas e nos direcionar para outros diagnósticos, como a presença, concomitante ou não, de lúpus eritematoso sistêmico.

Se não tratada, a PT^T em adultos segue um curso progressivo em que lesão renal irreversível, deterioração neurológica progressiva, isquemia miocárdica e óbito, são desfechos comuns. A taxa de mortalidade antes do advento da plasmaférese

situava-se em torno de 90%, enquanto nos dias atuais aproxima-se de 20-30%¹⁴.

A recomendação que encontra-se na literatura médica é de que a troca plasmática seja iniciada mesmo na presença de certa dúvida diagnóstica, considerando que os riscos inerentes ao curso natural da doença sem o tratamento são superiores ao da terapêutica². É bem claro que há duas exceções bem estabelecidas na prática para o não uso da plasmaférese. São estas: SHU em crianças após diarreia invasiva e transplante ou quimioterapia para câncer^{5,7}.

O uso da plasmaférese baseia-se na reversão do consumo plaquetário responsável pela formação dos trombos e dos sintomas característicos dessa desordem, além de tentar depurar do plasma eventuais anticorpos contra a ADAMTS13 e prover ao paciente, através de plasma fresco congelado, a própria metaloprotease^{2,15}.

Em casos de pacientes com PT^T idiopática, à qual não se pode relacionar com drogas ou outras doenças em curso, é provável que haja a associação de uma natureza de cunho autoimune ao processo. Por isso, muitos autores advogam o uso de tratamento imunossupressor baseado inicialmente na corticoterapia com prednisona a 1mg/kg pela via oral ou metilprednisolona 125 mg por via intravenosa duas vezes ao dia. Além disso, pacientes que permanecem com a plaquetometria baixa e não responsiva a plasmaférese após 1 semana, seriam beneficiados do uso de glicocorticoides^{6,16,17}.

A superioridade da troca plasmática em relação à simples transfusão de plasma fresco congelado foi demonstrada em dois estudos multicêntricos que incluíram 210 pacientes¹⁸. Todavia, a transfusão pode ser utilizada como 'terapia ponte', até que a troca plasmática seja possível de ser utilizada^{2,3,23}. Pacientes tratados com a transfusão de plasma fresco recebem em média 3 vezes mais unidades de plasma que os tratados com plasmaférese, conferindo um grande aumento no risco de sobrecarga volêmica²³.

Outrora muito utilizados, antiagregantes plaquetários não são mais recomendados pelo agravamento do risco de sangramento nesses pacientes. Também abandonada da prática clínica, a transfusão de plaquetas está relacionada à piora da função renal e das manifestações neurológicas a curto e longo prazo⁵.

Apesar de não disponível e nem sempre utilizada no dia a dia da maioria dos serviços, a dosagem da ADAMTS-13 apresenta grande valor para a estimativa do prognóstico e da chance de recidiva da doença e, portanto, deve ser solicitada se disponível, não devendo atrasar o início do tratamento¹⁵.

A presença de trombos plaquetários associados à necrose miocárdica pode levar a complicações como arritmias, morte súbita, infarto do miocárdio, choque cardiogênico e insuficiência cardíaca aguda nesses pacientes. Em um estudo com 220 pacientes com PTT-SHU, a incidência de insuficiência cardíaca aguda foi de 9,5%, reconhecida aproximadamente 8 dias após o diagnóstico de PTT-SHU. A redução média da fração de ejeção foi de 31%. A mortalidade no grupo de pacientes com envolvimento cardíaco foi significativamente maior do que no grupo sem essa complicação (38% VS 17%)²⁸.

Em um relato acompanhando 78 episódios de microangiopatias trombóticas em um único centro médico, infarto agudo do miocárdio foi diagnosticado em 18% dos casos²⁹. Dessa forma, tanto a ICC aguda quanto o IAM devem ser incluídos entre as hipóteses diagnósticas possíveis. De um outro extremo, a paciente foi submetida a múltiplas transfusões de plasma fresco congelado, o que poderia ter propiciado complicações como sobrecarga volêmica ou reações anafilactóides. Em caso de severa ou repetidas reações anafilactóides ao PFC, poderia-se utilizar efedrina, prednisona ou difenidramina, pré-procedimento²⁰.

O procedimento terapêutico da troca plasmática é relativamente simples e baseia-se na retirada do plasma do paciente, que é submetido a uma técnica de purificação extracorpórea, removendo assim anticorpos, substâncias patogênicas e substâncias com grande peso molecular do plasma. Este é realizado diariamente, visando a redução do lactato sérico e da LDH, assim como o aumento dos níveis de plaquetas. Em média, para atingir tais objetivos, são necessários 7-16 dias de tratamento, variando de 3 a 145. Quando níveis de plaquetometria satisfatórios (>100.000 a 150.000) são alcançados, a terapia é descontinuada ou gradativamente diminuída, aumentando o intervalo entre as sessões²³.

Em caso de doença pouco responsiva à troca plasmática, resistente ou recidivante, muitos

estudos apontam para a associação de outras modalidades terapêuticas.

Pacientes com SHU/PTT idiopática (ie, sem evidência de etiologia induzida por drogas, sem episódio prévio de diarreia invasiva e sem falência renal grave), é provável que a etiologia seja autoimune. Embora não testada especificamente em um estudo randomizado, tratamento imunossupressor adjuvante com prednisona 1mg/kg/dia ou metilprednisolona 125 mg IV 2x/dia é útil para tais pacientes, bem como para aqueles que tem um resposta inicial insatisfatória à plasmaférese^{6,19}.

Além da corticoterapia, o uso de rituximab (anticorpo anti CD20) é uma possibilidade para pacientes com manifestações clínicas severas e progressivas, refratárias à terapêutica habitual^{9,16}. Apesar de poder induzir em muitas ocasiões episódios clinicamente muito semelhantes a PTT-SHU, a ciclosporina pode ser tentada em casos de doença refratária ou recidivante^{6,9,12}.

É evidente na literatura que a PTT recidivante pode estar associada a episódios sucessivos de infecção, devendo esta ser prontamente e agressivamente tratada. Outras modalidades terapêuticas que tinham seu espaço na era pré plasmaférese como a esplenectomia, uso de heparina e antiagregantes plaquetários, perderam seu espaço nos dias atuais, demonstrando poucos benefícios e até piora do quadro renal e neurológico^{22,23}.

Não há nenhum tratamento de manutenção que vise diminuir as recidivas dos episódios de PTT-SHU, apesar de o uso de pequenas quantidades de PFC ser eficaz no controle da progressão e das recidivas do tipo congênito de PTT²⁴.

Quanto ao prognóstico, a doença pode ser autolimitada manifestando-se uma única vez, ou ter seu curso com a presença de eventuais recidivas, sendo estas mais comuns após 1 ano do primeiro episódio. Muitos pacientes relatam a não recuperação total do seu estado neurológico, manifestando fadiga, redução da cognição, memória, atenção, concentração, aprendizado, controle motor e resistência física²⁵. Muitas dessas sequelas advêm da presença de doença difusa em topografia subcortical com microinfartos. A recuperação da função renal é comum e a evolução para insuficiência renal crônica com rins terminais é rara, acometendo principalmente crianças com

SHU que não tiveram a terapia dialítica instituída no momento adequado.

A última hipótese diagnóstica revisada na literatura é a associação da parada cardiorrespiratória com a técnica da plasmáfereze. Uma revisão de complicações relatadas de mais de 15000 tratamentos com troca plasmática²¹ demonstrou que os problemas mais frequentes eram os associados aos sintomas de hipocalcemia induzida pelo citrato, um anticoagulante utilizado no procedimento. Tais sintomas incluíam: parestesias, câibras, náuseas, vômitos, hipotensão e tetania, devido à redução do cálcio sérico ionizado, mas não do cálcio total. Os sintomas precoces incluem parestesias periorais e em extremidades, podendo culminar em alargamento do intervalo QT ao eletrocardiograma e a arritmias.

Outras complicações importantes como reações anafilactóides graves e T.R.A.L.I. (*transfusion related acute lung injury*) também foram documentadas. A mortalidade associada com procedimento encontra-se na faixa de 0,03 a 0,05 %²¹. A TRALI se apresenta como edema pulmonar não cardiogênico associado a dispneia aguda, hipotensão e cianose após 6 horas em média do início do tratamento. Seu manejo inclui suporte cardiorrespiratório e sua mortalidade específica encontra-se em torno de 10 a 15%.

Hipotensão pode ocorrer por redução do volume intravascular. Aproximadamente 200 ml de sangue torna-se extracorpóreo com o procedimento, mas com a técnica de fluxo contínuo, essa proporção pode chegar a até 15% da volemia. Se a queda na pressão arterial for acompanhada de queda da frequência cardíaca, diaforese e/ou síncope, é possível que esteja ocorrendo uma reação vasovagal²⁶.

O desenvolvimento de dispneia pode sugerir edema pulmonar por sobrecarga hídrica, apesar de ser rara. Reações alérgicas como broncoespasmo, urticária e prurido também podem ser observadas. Anormalidades na coagulação são descritas, com uma certa predisposição ao sangramento. O TAP se eleva em cerca de 30% e o PTT dobra após uma única sessão de plasmáfereze, normalizando em aproximadamente 4 horas²⁶.

A remoção de imunoglobulina e fatores do complemento podem levar, em teoria, a um estado de imunodeficiência temporário, deixando o paciente mais propenso a desenvolver infecções.

Relatos de casos prévios sugeriram o aumento da incidência de infecções oportunistas²⁷.

A infecção viral pela administração de plasma fresco congelado também deve ser considerada como uma possível complicação. Uma única sessão de plasmáfereze representa em média 10 a 15 unidades de PFC de um número aproximadamente igual de doadores²⁷.

A reação anafilática ao PFC ou outros fluidos de troca que contenham plasma é a principal causa de complicações graves e fatais associadas à plasmáfereze. Sua frequência estimada é de cerca de 21% sendo a morte um desfecho incomum. Os sintomas mais comuns incluem: febre, urticária e hipotensão. O risco de reações graves pode ser prevenido com a administração prévia de corticoides, efedrina e difenidramina²⁸.

Outros problemas muito comuns são aqueles associados à longa permanência de cateteres vasculares, já que uma veia profunda deve ser puncionada para o procedimento. Estes incluem: infecção, trombose, perfuração vascular, hematomas dissecantes e fistulas arteriovenosas.

Apesar de retrospectivamente a tarefa de apontar com certeza a real causa do grave desfecho da paciente estudada ser complexa e imprecisa, a revisão na literatura médica pode nos direcionar e permitir o levantamento de hipóteses. Dentre as comentadas, analisando o dia a dia e revisando o prontuário, percebemos que no dia posterior a primeira sessão de plasmáfereze, antes de a paciente evoluir para parada cardiorrespiratória, apresentou um 'desconforto na boca' associada à náuseas e episódios eméticos, o que pode sugerir uma hipocalcemia induzida pelo citrato. Corrobora com a hipótese o fato de a calcemia se manter em níveis normais, reduzindo somente o cálcio ionizado, o que dificulta o diagnóstico. A evolução com uma provável arritmia como extrassístoles ventriculares que degeneraram para uma fibrilação ventricular é um desfecho possível. Aliado a isso, temos o fato de os exames pós evento e a rápida melhora clínica não nos indicarem outras anormalidades, especialmente cardiopulmonares, permitindo afastar com segurança condições como TRALI, TEP e IAM.

O citrato é infundido como anticoagulante para o sistema extracorpóreo da plasmáfereze assim como para o armazenamento do PFC. Ele se liga e reduz o nível sérico do cálcio ionizado, formando o composto solúvel citrato de cálcio.

Todavia, conforme mencionado, o nível sérico de cálcio mantém-se normal, o que pode dificultar o diagnóstico.

Além de complicações graves serem um evento raro no curso da troca plasmática, a intenção deste relato não é só descrever tal complicação e sim alertar a toda comunidade médica de que tal complicação é facilmente prevenível. Um regime profilático eficaz consiste na infusão (cerca de 15-30 minutos antes da sessão) de uma ampola de

10 ml de cloreto de cálcio a 10%. A infusão pode ser repetida se a duração da aférese for maior que uma hora. De acordo com AAK²¹, essa profilaxia reduziu a incidência de hipocalcemia sintomática de 9,1% a cerca de 1% dos tratamentos. Outros autores sugerem o uso de cálcio pela via oral, reservando o regime intravenoso para pacientes que não tolerarem ou não puderem utilizar a via oral e para aqueles com sintomas que não melhorem com a ingesta oral²¹.

REFERÊNCIAS

1. Harrison Medicina Interna 17ª Edição.
2. James N George, Lawrence LK Leung, Stephen A Landaw; Uptodate. Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults.
3. James N George, Lawrence LK Leung, Stephen A Landaw; Uptodate. Causes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults.
4. Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983.
5. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1073.
6. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults; Andre A Kaplan, James N George, Lawrence LK Leung, Stephen A Landaw; Uptodate.
7. Geoge HN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood* 2010;116:4060.
8. Copo P, Bussel A, Charrier S, et al. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:27.
9. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, etc al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 2003; 120:556.
10. Pasquale D, Vidhya R, DaSilva K, et al. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: role of therapy with cyclosporine. *Am J Hematol* 1998; 57:57.
11. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004; : 407.
12. Hovinga JA, Vesely SK, Terrel DR, et al. Survival and relaps in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blod* 2010; 8:631.
13. Lesesne JB, Rothchild N, Erickson B et al. Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: analysis IF 85 cases from a national registry, *J Clin Oncol* 1989; 7:781.
14. Ruggerenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001; 60:831.
15. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:817.
16. Tsai HM. Advances in the pathogenesis, diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1072.
17. Cataland SR, Jin M, Ferketich AK, et al. An evaluation of cyclosporin and corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2007; 136:146.
18. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N England J Med* 2002; 347:589.
19. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anemias. *Br J Haematol* 20; 120:556.
20. Apter AJ, Kaplan AA. An approach to immunologic reactions associated with plasma exchange. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:119.
21. Kaplan AA, Frider J. Complications of therapeutic plasma exchange. Uptodate April 2013.
22. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991; 325:398.
23. Harkness DR, Byrnes JJ, Lian EC, et al. Hazard of platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1981; 246:1931.
24. Karpac CA, Li X, Terrell DR, et al. Sporadic bloody diarrhoea-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome: na adult and pediatric comparison. *Br J Haematol* 2008; 141:696.
25. Ambadwar P, Duvall D, Wolf NJ, et al. Support groups for patients Who have recovered from thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher* 2008; 23:168.
26. Chirnside A, Urbaniak SJ, Prowse CV, Keller A. Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. Effects on factors I, II, V, VIII, IX, X and antithrombin III.

- Br J Haematol 1981; 48:627.
27. Wing EJ, Bruns FJ, Fraley DS, et al. Infectious complications with plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis. JAMA 1980; 244:2423.
28. Gami AS, Hayman SR, Grande JP, Garovic VD. Incidence and prognosis of acute heart failure in the thrombotic microangiopathies. Am J Med 2005; 118:544.
29. Patschan D, Witzke O, Duhrsen U, et al. Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies - clinical characteristics, risk factors and outcome. Nephrol Dial Transplant 2006; 21:1549.

Tumor de Células Germinativas

Não-seminomatoso de Saco Vitelínico

Refratário a Quimioterapia - Relato de Caso

Pedro Henrique de Abreu Macedo¹, Guilherme Almeida Rosa da Silva², Karina Lebeis Pires³, Diogo Cerqueira de Salles Soares³, Marcos Rosa Ferreira³, Andrea Ramos Correa⁴, Ronaldo Grechi Pacheco⁴, Fernando Raphael de Almeida Ferry⁵

RESUMO

Introdução: Tumores de células germinativas da variante saco vitelínico, também conhecido como tumor do seio endodérmico, são neoplasias malignas extremamente raras podendo ser encontradas sob a forma pura ou associadas a outras variantes, como por exemplo, o teratoma. Apresentam-se de forma mais freqüente como neoplasia primária das gônadas de crianças, raramente em adultos, e em 10-15% dos casos como forma primária extragonadal. Estes tumores apresentam uma história natural extremamente agressiva representada pelo rápido crescimento da massa tumoral e com raras metástases em crianças e frequentes em adultos. Os sítios de metástases mais freqüentes são o cérebro, pulmões, ossos, fígado e o sistema linfático. Apresentam aumento marcante da alfafetoproteína, lactato desidrogenase sérica e da fração beta da gonadotrofina coriônica, sendo instrumentos úteis para o diagnóstico, controle do tratamento e da redução da massa tumoral. **Objetivo:** Apresentaremos um relato de caso de um paciente adolescente com tumor de células germinativas da variante saco vitelínico primário de mediastino com desfecho desfavorável. **Conclusão:** Torna-se necessário, então, a suspeição do Tumor de Células Germinativas em sua fase inicial, para que possibilite um diagnóstico precoce e um tratamento com maior chance de êxito, garantindo ao paciente um melhor prognóstico.

Palavras-chave: tumor de células germinativas, tumor do seio endodérmico, neoplasias do mediastino.

Refractory to Chemotherapy Yolk Sac Type Nonseminomatous Germ Cell Tumor - Case Report

ABSTRACT

Introduction: Germ cell tumors of the yolk sac type, also known as endodermal sinus tumors, are extremely rare malignant neoplasms that may be pure or associated with other types, for instance, with teratoma. They occur more frequently as primary neoplasms of children's gonads, rarely in adults, and, in 10-15% of cases, as an extragonadal primary tumor. These tumors develop in an extremely aggressive way characterized by rapid tumoral mass growth. Metastases are rare in children and frequent in adults. Most common metastasis sites are the brain, the lungs, the bones, the liver and the lymphatic system. These tumors show a marked increase in alfafetoprotein, serum lactate dehydrogenase and in the beta fraction of chorionic gonadotropin, which are useful tools for diagnosis, treatment control and reduction of tumoral mass. **Objective:** This is a report on the case of an adolescent patient with a primary germ cell tumor of the yolk sac type in the mediastinum with unfavorable outcome. **Conclusion:** It becomes necessary, then, the suspicion of germ cell tumor in its initial phase, for that would make possible an early diagnosis and a treatment with a higher chance of success, ensuring the patient a better prognosis.

Keywords: Germ cell tumor, endodermal sinus tumor, mediastinal neoplasm.

Correspondência

Pedro Henrique de Abreu Macedo
10ª Enfermaria
Hospital Universitário Gaffrée e
Guinle
Rua Mariz e Barros, 775 - Tijuca
20270-004 - Rio de Janeiro/RJ
Brasil
E-mail: phmacedo3@gmail.com

¹Graduando em Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). ²Médico e Professor Auxiliar de Semiologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (UNIRIO). ³Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (UNIRIO). ⁴Professores do Serviço de Oncologia da Clínica Médica B do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. ⁵Professor da Clínica Médica B do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

INTRODUÇÃO

Tumores de células germinativas de variante saco vitelínico, também conhecido como tumor do seio endodérmico, são neoplasias malignas extremamente raras podendo ser encontradas sob a forma pura ou associadas a outras variantes, como por exemplo, o teratoma¹. Apresentam-se de forma mais frequente como neoplasia primária das gônadas de crianças, raramente em adultos, e em 10-15% dos casos como forma primária extragonadal, apesar de haver certa dificuldade em excluir uma origem testicular nestes casos².

Relataremos o caso de um adolescente que apresentou um tumor de células germinativas não-seminomatoso do tipo saco vitelínico primário de mediastino e refratário ao tratamento quimioterápico.

RELATO DE CASO

Paciente de 17 anos, masculino, natural do Rio de Janeiro, apresentou pneumonia de repetição nos últimos seis meses utilizando diversos antibióticos. À admissão referia há um mês tosse pouco produtiva associada a vômitos pós-prandiais, febre vespertina recorrente, astenia, sudorese noturna, dor em hipocôndrio direito e perda ponderal de 15kg em seis meses. Ao exame físico encontrava-se em regular estado geral, emagrecido (IMC: 16,30 Kg/m²), descorado, febril,

taquicárdico e taquipneico. Apresentava murmúrio vesicular abolido em hemitórax esquerdo, expansibilidade diminuída do mesmo lado e hepatomegalia dolorosa.

Nos exames complementares, o hemograma e a radiografia de tórax apresentavam respectivamente anemia microcítica e hipocrômica, trombocitose, leucocitose com desvio à esquerda e imagem hipotransparente acometendo mais de 2/3 do hemitórax esquerdo (Figura 1). Foi realizada hemotransfusão, iniciado antibioticoterapia empírica com piperacilina-tazobactam e solicitado tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome. A TC de tórax evidenciou presença de massa paracardíaca esquerda e a TC de abdome demonstrou uma imagem hipodensa hepática. O paciente foi então submetido à videotoracoscopia com biópsia de fragmentos da massa do mediastino anterior cujo laudo histopatológico revelou a presença de tumor de células germinativas não-seminomatoso do tipo tumor do seio endodérmico ou saco vitelínico. O histopatológico havia revelado a presença do corpúsculo de Schiller-Duval, áreas císticas, extensa necrose e imunohistoquímica positiva para fosfatase alcalina placentária (PLAP) (Figura 2). A massa hepática foi considerada um foco de metástase da neoplasia.

Foram solicitados os marcadores tumo-

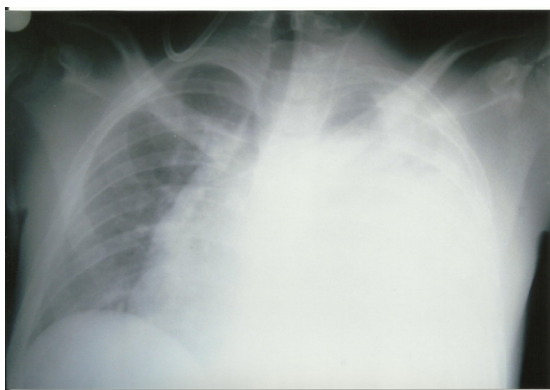


Figura 1: Radiografia de Tórax em PA na admissão

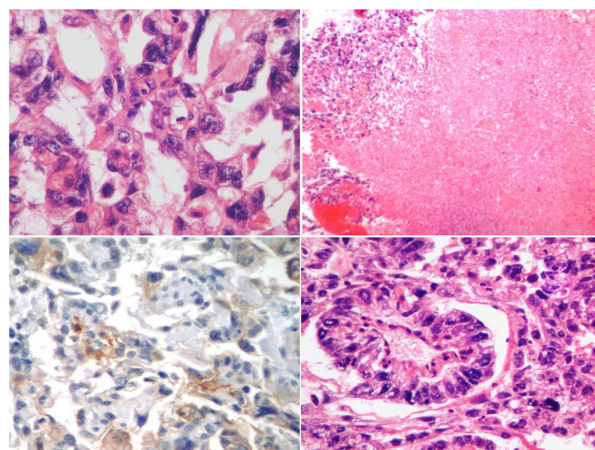


Figura 2: Quadrante superior esquerdo (áreas císticas), quadrante superior direito (extensa necrose), quadrante inferior esquerdo (imunohistoquímica para fosfatase alcalina placentária - PLAP), quadrante inferior direito (corpúsculo de Schiller-Duval).

rais para tumores de células germinativas e uma ultrassonografia (US) de bolsa escrotal para avaliação de tumor testicular primário. A lactato desidrogenase (LDH) 1613 UI/L e a alfafetoproteína (3044 ng/mL) apresentaram-se elevadas, com a fração beta da gonadotrofina coriônica (β -hcg) ligeiramente aumentada (7 mUI/mL). O US de bolsa escrotal estava sem alterações.

O paciente apresentava um hábito eunucoide, entretanto o exame de cariótipo não apresentava alterações cromossômicas.

Após o diagnóstico, o paciente e os familiares foram informados sobre a toxicidade e a probabilidade de infertilidade do esquema quimioterápico.

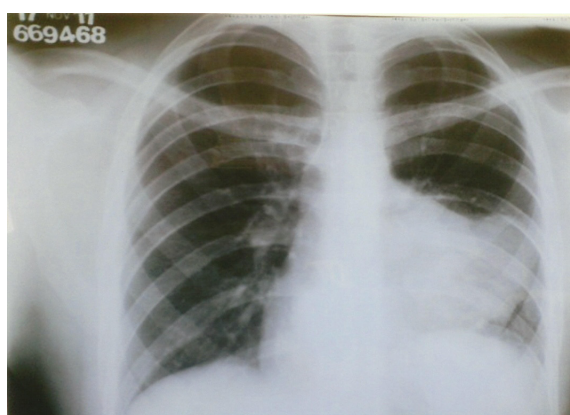


Figura 3: Radiografia de Tórax em PA após quatro ciclos de BEP

riante saco vitelínico, também conhecido como tumor do seio endodérmico são neoplasias malignas extremamente raras podendo ser encontradas sob a forma pura ou associadas a outras variantes, como por exemplo, o teratoma¹. Apresentam-se de forma mais freqüente como neoplasia primária das gônadas de crianças, raramente em adultos, e em 10-15% dos casos como forma primária extragonadal, apesar de haver certa dificuldade em excluir uma origem testicular nestes casos².

Em casos extragonadais podem acometer o mediastino, a região sacrococcígea, cérebro, pineal, estômago, fígado e retroperitônio, sendo a região sacrococcígea o sítio extragonadal mais frequentemente afetado segundo a literatura. Quanto à origem extragonadal, existem duas teorias: a teoria do erro da migração de células germinativas durante a embriogênese e a teoria, menos aceita, da diferenciação aberrante de células somáticas em células germinativas³.

Estes tumores apresentam uma história natural extremamente agressiva, representada pelo rápido crescimento da massa tumoral.

Foi submetido a quatro ciclos de quimioterapia (QT) com bleomicina, etoposídeo e cisplatina (BEP). Ao término da QT a radiografia de tórax (Figura 3) e a TC de tórax ainda evidenciavam massa residual de grande volume e a alfafetoproteína ainda persistia ligeiramente elevada (13,3 ng/mL). Foram realizados então três ciclos de QT de resgate com paclitaxel, ifosfamida e cisplatina sem resposta clínica favorável. O paciente faleceu oito meses após o diagnóstico em decorrência de insuficiência respiratória por pneumonia.

DISCUSSÃO

Tumores de células germinativas da va-

Apresenta-se com raras metástases em crianças e frequentes em adultos². Os sítios de metástases mais freqüentes são o cérebro, pulmões, ossos, fígado e o sistema linfático⁴. Apresentam aumento marcante da alfafetoproteína, LDH sérica e β -hcg, sendo instrumentos úteis para o diagnóstico, controle do tratamento e da redução da massa tumoral⁵.

Ao exame histopatológico, os tumores do seio endodérmico apresentam-se de forma variada com formação de microcistos, macrocistos e áreas sólidas. O aspecto característico desses tumores é a presença do corpúsculo de Schiller-Duval. A imunohistoquímica pode ser positiva para o PLAP. Algumas síndromes genéticas estão associadas a uma incidência aumentada de tumores não-seminomatosos, como observado na síndrome de Klinefelter, trissomia do cromossoma 8 e deleção do 5q⁶.

O prognóstico é ruim, tratando-se de neoplasias radorresistentes e em sua grande maioria irremediáveis ao diagnóstico. A única opção terapêutica é a quimioterapia, sendo o esquema BEP

(bleomicina, etoposídeo e cisplatina) a combinação quimioterápica mais efetiva. Tendo em vista os efeitos tóxicos do esquema quimioterápico às células germinativas, caso o paciente deseje ter filhos, sêmen ou óvulos podem ser coletados e conservados para um processo de fertilização *in vitro*⁷.

Segundo a classificação do Consenso Internacional dos Tumores de Células Germinativas, os pacientes com tumores não-seminomatosos de localização primária mediastinal representam uma entidade clínica distinta e com pior prognóstico, apresentando sobrevida em cinco anos de 40%⁸. Quando comparados com os outros pacientes portadores de tumores de células germinativas com localização diferente apresentam índices menores de resposta ao tratamento, além de altos índices de recorrência. Isso ocorre porque o tumor mediastinal geralmente se apresenta em estágio mais avançado, por apresen-

tar poucos sintomas, e por possuir alta capacidade de disseminação hematogênica, tendo em vista sua localização. Em comparação, no testículo, a túnica albugínea envolve o tumor e evita a disseminação precoce⁹.

Os pacientes com tumor de células germinativas do tipo não-seminomatoso que evoluírem com a normalização dos marcadores tumorais séricos após o tratamento quimioterápico e que apresentem massa persistente residual ressecável evidenciada na TC de tórax devem ser submetidos ao tratamento de ressecção cirúrgica¹⁰.

Relatamos um caso de um paciente de 17 anos, sem histórico médico prévio significativo, com uma evolução agressiva de um tumor de células germinativas não-seminomatoso do tipo saco vitelínico refratário à quimioterapia. Apesar dos esforços, diagnóstico e tratamento realizado com rapidez, o paciente evoluiu para óbito.

REFERÊNCIAS

1. Oisen MM, Raffensperger FGC, Luck CR. Endodermal sinus tumor: a clinical and pathological correlation. *J Ped Surg* 1982; 17: 832-40.
2. Hung WK, Bhutani R, Gersof SG, Doos WG. Chemotherapy for primary retroperitoneal yolk sac tumor. *Cancer* 1981; 47: 19-21.
3. Jones MA, Clement PB, Youngh RH. Primary yolk sac tumors of the mesentery – a report of two cases. *Am J Pathol* 1994; 101: 42-45.
4. Moran CA, Suster S, Koss MN. Primary germ cell tumors of the mediastinum: III. Yolk sac tumor, embryonal carcinoma, choriocarcinoma, and combined nonteratomatous germ cell tumors of the mediastinum—a clinicopathologic and immunohistochemical study of 64 cases. *Cancer* 1997; 80: 699-707.
5. Warren M, Thompson KS. Two cases of primary yolk sac tumor of the liver in childhood: case reports and literature review. *Ped Devel Pathol* 2009; 12(5): 410-6.
6. Couto WJ, Gross JL, Deheinzeln D, Younes RN. Tumores de células germinativas primários do mediastino. *Rev. Assoc. Med. Bras* 2006. 52(3): 182-6.
7. Doi M, Okamoto Y, Yamauchi M, Naitou H, Shinozaki K. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis after tumor lysis syndrome in a case of advanced yolk sac tumor treated with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) chemotherapy. *Int J Clin Oncol* [Acesso 2012 Mar 25]. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/1425p0381lt81653/> Publicado 2011. Epub 30-Nov-2011. doi: 10.1007/s10147-011-0356-6.
8. No authors listed. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594-603.
9. Raghavan D, Barrett A. Mediastinal seminomas. *Cancer* 1980; 46: 1187-91.
10. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, Geller NL, Lin SY, Bajorin D, et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990; 8(10): 1683-94.

Depressão Induzida por Interferon: Homogeneidade de Magnitude de Sintomas Depressivos Somáticos e Cognitivos em Estudo Prospectivo em Pacientes com Hepatite C

Lucas Pereira Jorge de Medeiros¹, Renata Barboza Vianna Medeiros², Má-
rio Barreto Corrêa Lima³, Isabela Raimundo Paranhos⁴, Carlos Eduardo
Brandão Mello⁵

RESUMO

Introdução: O tratamento para hepatite C, sustentado na terapia com interfe-
ron peguilado e ribavirina, está associado a efeito colateral relacionado à terapia
com interferon: a depressão - condição clínica que parece repercutir negativa-
mente na aderência ao tratamento, na qualidade de vida e no sucesso do cuidado
ao paciente com hepatite C. As síndromes depressivas em geral apresentam
esferas de sintomatologia cognitiva e somática/psicomotora. A síndrome de-
pressiva associada a efeito colateral do interferon poderia estar associada ao
predomínio de sintomas somáticos/psicomotores em detrimento de sintomas
cognitivos. **Objetivos:** Avaliar e correlacionar a magnitude e o comportamento
de sintomas depressivos somáticos/psicomotores (sub-escalas) em relação aos
sintomas depressivos gerais (escalas completas) em pacientes com hepatite C
submetidos ao tratamento com interferon peguilado e ribavirina. **Métodos:** Es-
tudo observacional prospectivo avaliou os sintomas depressivos de 50 pacientes
portadores de hepatite C submetidos ao tratamento com interferon peguilado e
ribavirina em distintos momentos planejados (pré-tratamento, na 12^a, 24^a e 48^a
semanas). Foram utilizados para a avaliação 2 instrumentos psicométricos - In-
ventário de Depressão de Beck (BDI) e sub-escala BDI somática e a Escala de
Rastreamento Populacional para Depressão do Centro de Estudos Epidemioló-
gicos (CES-D) e a sub-escala CES-D psicomotora. **Resultados:** A correlação
entre o comportamento das sub-escalas psicomotoras/somáticas em relação às
respectivas escalas totais foi alto (coeficiente de correlação de Spearman: varia-
ção de 0,831 a 0,955 em CES-D [p-valor<0,001]; e variação de 0,705 a 0,872 em
BDI [p-valor<0,001]. A sub-escala CES-D psicomotora e BDI somática repro-
duziram o comportamento padrão das médias nos distintos momentos indica-
das respectivamente pela CES-D total e BDI total. **Conclusão:** As sub-escalas
psicomotoras ou somáticas da CES-D e BDI apresentaram fortes coeficientes
de correlação com as escalas respectivas totais da CES-D e BDI. O interferon
parece influenciar de maneira homogênea todas as dimensões do instrumento,
tanto cognitiva quanto somática/psicomotora.

Palavras-chaves: depressão, sintomas somáticos, interferon, hepatite C.

Interferon Induced Depression: Homogeneity of Somatic and Cognitive Depressive Symptoms Magnitude in a Hepatitis C Prospective Study

ABSTRACT

Introduction: hepatitis C treatment, sustained on pegylated interferon and
ribavirin therapy, is associated with side effects related to interferon therapy:
depression - a clinical condition that appears to have a negative effect on
treatment adherence, quality of life and successful treatment end points. The
depressive syndrome generally include both somatic/psychomotor and cognitive
symptoms. Depressive syndrome associated with interferon side effects

Correspondência

Lucas Pereira Jorge de Medeiros
Rua Eurico Cruz, 33/602
Jardim Botânico
22461-200 - Rio de Janeiro/RJ
Brasil
E-mail: lucasmed@ig.com.br

could be associated with higher somatic symptoms/psychomotor symptoms prevalence rather than cognitive symptom. **Objectives:** Evaluate and correlate the somatic/psychomotor depressive symptoms (subscales) magnitude and behavior related to overall depressive symptoms (full scale) in hepatitis C patients undergoing pegylated interferon and ribavirin treatment. **Methods:** Prospective observational study: 50 hepatitis C patients undergoing pegylated interferon and ribavirin treatment were evaluated at different moments (pretreatment, at the 12th, 24th and 48th weeks) using two psychometric instruments - Beck Depression Inventory (BDI) and BDI somatic subscale; Depression Center for Epidemiologic Studies Screening Scale (CES-D) and sub-psychomotor CES-D. **Results:** The correlation between the behavior of psychomotor/somatic subscales compared with their total scales was high (Spearman correlation coefficient: 0.831 to 0.955 variation in CES-D [p - value < 0.001], and variation of 0.705 0,872 in the BDI [p-value < 0.001]. CES-D and BDI somatic/psychomotor subscale reproduced the default behavior of, respectively, total CES-D and BDI. **Conclusion:** Psychomotor/somatic CES-D and BDI subscales showed strong correlations with the respective total CES-D and BDI. INF seems to homogeneously influence both cognitive and somatic/psychomotor dimensions of the evaluation.

Keywords: depression, somatic symptoms, interferon, hepatitis C.

¹Doutorando em Neurociências - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Mestre em Neurologia - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Professor de Semiologia Médica da Escola de Medicina Souza Marques e da Unifoa. ²Doutoranda em Psicologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. ³Professor Emérito da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Membro Titular da Academia Nacional de Medicina, ⁴Graduanda em Medicina pela Unifoa. ⁵Doutor em Gastroenterologia, Professor Adjunto da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

INTRODUÇÃO

A Hepatite C é um agravo à saúde que repercute com alarme em perspectiva mundial nos últimos anos. A estimativa da Organização Mundial de Saúde é a de que 170 milhões de pessoas - em torno de 3,1% da população mundial - esteja infectada com o vírus da hepatite C¹. Investigações epidemiológicas brasileiras, em estudos realizados principalmente em doadores de sangue, têm revelado prevalência variando entre 1% e 3% de infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), com diferenças regionais².

Com a ampla produção de pesquisas de intervenção nas últimas décadas, o tratamento para hepatite C alcança resultados expressivos, principalmente quando se contextualiza a possibilidade de cura de uma doença grave - epidemiologicamente responsável causal de maior parte dos fígados em estágio terminal, dos carcinomas hepáticos, e dos transplantes de fígado. Pesquisas recentes avaliaram incremento na incidência de sintomas depressivos associados ao interferon (INF) e a associação com variáveis específicas: redução na aderência ao tratamento, nos índices de resposta virológica sustentada (RVS) e na qualidade de vida do paciente tratado⁴⁻⁷.

O conhecimento dos índices de frequência de sintomas depressivos associados ao uso do INF através de instrumentos psicométricos adaptados a nossa língua e cultura, é sustentação para compreensão dos desdobramentos do tratamento. A CES-D é escala amplamente utilizada em estudos de avaliação de depressão induzida pelo INF peguilado^{4,8}. O BDI é a escala de auto-avaliação mais utilizada tanto em pesquisa como em clínica⁹.

A observação do comportamento psicométrico da sintomatologia depressiva cognitiva em relação à somática/psicomotora pode auxiliar na compreensão dos efeitos de fármacos na neuropsicologia humana.

OBJETIVOS

- Correlacionar o comportamento da sub-escala psicomotora CES-D e a CES-D total na avaliação longitudinal da variabilidade dos sintomas depressivos durante o tratamento;

- Correlacionar o comportamento da sub-escala somática BDI e a BDI total na avaliação longitudinal da variabilidade dos sintomas depressivos durante o tratamento;

METODOLOGIA

Desenho do Estudo

Estudo epidemiológico observacional prospectivo.

População Estudada

No período de abril de 2007 à fevereiro de 2009, estudou-se de forma consecutiva, uma amostra de conveniência de portadores de hepatite C acompanhados no Ambulatório de Doenças do Fígado do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

Os participantes portadores de hepatite C foram submetidos ao tratamento com INF peguilado e ribavirina. Os pacientes participantes do estudo tinham acompanhamento prévio e mantiveram o adequado seguimento ambulatorial dos médicos responsáveis.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle aprovou o protocolo de pesquisa e todos os pacientes ou responsáveis tomaram ciência do conteúdo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

O estudo seguiu os termos da resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde.

Crítérios de Inclusão

- Detecção de infecção pelo HCV, caracterizada pela presença de HCV RNA detectável no sangue, por método sensível baseado em reação de cadeia-polimerase (Amplicor®, Roche Diagnostics, Branchburg, NJ, USA), por mais de 6 meses;

- Idade igual ou superior a 18 anos de idade;

- Doença hepática compensada (bilirrubina sérica total < 1,5 g/dl; INR < 1,5; albumina sérica > 3,4 g/dl; contagem de plaquetas > 75.000 cels/mm³; e ausência de evidência de ascite ou encefalopatia hepática);

- Índices hematológicos e bioquímicos autorizadores (hemoglobina > 13g/dl para homens e > 12 g/dl para mulheres; contagem de neutrófilos > 1500 cels/mm³; creatinina < 1,5 mg/dl).

Crítérios de Exclusão

- Presença de co-infecção com HIV (comprovação laboratorial por método sensível);

- Presença de co-infecção com hepatite B (comprovação laboratorial por método sensível);

- Presença de carcinoma hepatocelular (comprovação por método ultrassonográfico e nível sérico de alfafetoproteína);
- Uso nos últimos 6 meses de drogas ilícitas endovenosas;
- Uso nos últimos 6 meses de álcool;
- Uso nos últimos 6 meses de medicamentos psicotrópicos estritos (incluem as classes: antidepressivos, benzodiazepínicos, hipnóticos, anti-convulsivantes, estabilizadores do humor, opióides, antiparkinsonianos, antipsicóticos, anticolinesterásicos);
- Pacientes com diagnóstico médico recente (nos últimos 6 meses) de depressão;
- Pacientes com diagnóstico médico remoto de depressão que permaneça atualmente ainda sob cuidados médicos por este motivo.

Intervenção Farmacológica

Todos os pacientes foram submetidos à terapia combinada de INF peguilado alfa 2b (1,5mcg/kg - 1 vez por semana por via subcutânea) e ribavirina (750 a 1250mg por dia - de acordo com o peso corporal - por via oral).

Os pacientes com genótipo tipo 2 e 3 tiveram o planejamento terapêutico de duração de 6 meses. Os pacientes com genótipo tipo 1 tiveram o planejamento terapêutico de duração de 12 meses. Uma parcela dos pacientes não completou o período originalmente planejado de tratamento, em virtude de: a) interrupção por ordens médicas devido a efeitos colaterais; b) interrupção por ordens médicas devido à ausência de RVP - falha terapêutica; c) ou abandono por parte dos pacientes devido a efeitos colaterais ou a desconhecimento do plano terapêutico.

A avaliação da frequência e da magnitude dos sintomas depressivos foi realizada através da aplicação de instrumentos psicométricos, pré-determinados, em entrevistas.

Os pacientes infectados pelo genótipo 2 e 3 tinham definidas a realização de entrevista no momento anterior ao tratamento, na 12^a semana após o início do tratamento e na 24^a semana após o início do tratamento. Aqueles infectados pelo genótipo 1 tinham definidas a realização de entrevista no momento anterior ao tratamento, na 12^a

semana do início do tratamento, na 24^a semana do início do tratamento e na 48^a semana do início do tratamento.

A CES-D¹⁰ e o BDI¹¹ sofreram adaptação cultural e têm suas versões brasileiras estudadas quanto à suas propriedades psicométricas, sendo adaptadas previamente em nosso meio. No Brasil, a CES-D teve sua adaptação cultural e estudo de propriedades psicométricas realizada por Silveira e Jorge¹² mostrando-se adequada no referente a fundamentos psicométricos para utilização em nosso estudo. O BDI, no Brasil, teve sua adaptação cultural e estudo de propriedades psicométricas realizada por Gorostein e Andrade¹³ mostrando-se adequada no referente a fundamentos psicométricos para utilização em nosso estudo.

As versões brasileiras do CES-D e do BDI propuseram a organização dos itens em fatores ou categorias - dimensões psicopatológicas^{9,13}. Sub-escalas psicomotoras, ou somáticas ou vegetativas foram selecionadas tomando-se a organização proposta por estes autores brasileiros.

Na CES-D, de acordo com Silveira e Jorge¹², a atividade somática - sub-escala psicomotora - foi composta dos seguintes itens: item 1 - Senti-me incomodado com coisas que habitualmente não me incomodam; item 2 - Tive pouco apetite; item 5 - Senti dificuldade em me concentrar no que fazia; item 7 - Senti que tive de fazer esforço para dar conta das minhas tarefas habituais; item 11 - Meu sono não foi repousante; item 13 - Falei menos que o habitual; item 20 - Não consegui levar adiante minhas coisas.

No BDI, de acordo com Gorostein e Andrade¹³, a dimensão somática foi composta dos seguintes itens: item 16 - relativo ao sono; item 17 - relativo ao cansaço; item 18 - relativo ao apetite; item 20 - relativo à percepção de saúde e doença.

RESULTADOS

A tabela 1 apresenta a estatística descritiva observada da sub-escala psicomotora confrontada com a CES-D total. A análise gráfica desta confrontação, percebemos que a sub-escala CES-D psicomotora reproduz o comportamento padrão das médias nos distintos momentos indicadas pela CES-D total.

Tabela 1: Estatística descritiva da sub-escala “CES-D psicomotora” segundo distintos momentos do tratamento

Escala CES-D	Momento	Estatísticas descritivas					
		n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
CES-D total	Pré	50	10,9	7,8	0,0	8,5	28,0
	12ª semana	50	17,6	12,3	0,0	15,0	47,0
	24ª semana	47	18,6	13,0	1,0	17,0	47,0
	48ª semana	24	15,1	12,6	0,0	14,0	40,0
CES-D subescala psicomotora	Pré	50	4,4	3,5	0,0	4,0	13,0
	12ª semana	50	8,4	5,0	0,0	8,0	18,0
	24ª semana	47	8,7	5,0	0,0	9,0	18,0
	48ª semana	24	7,1	5,2	0,0	8,0	16,0

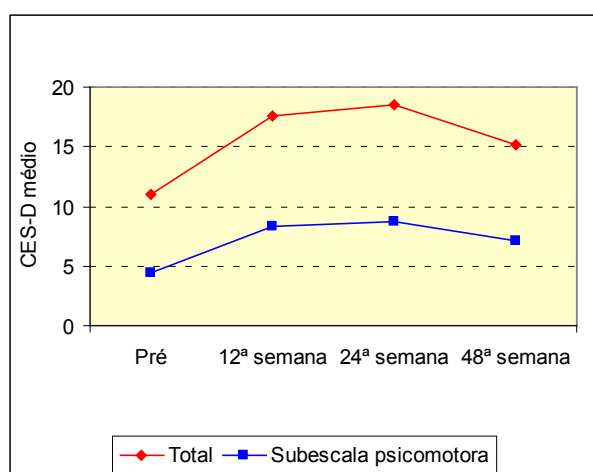


Gráfico 1: Comportamento das médias da CES-D e da “CES-D psicomotora” durante os distintos momentos do tratamento

A tabela 2 e o gráfico 2 confrontam a estatística descritiva do BDI e BDI somática. Nota-se que o gráfico correspondente às médias para o BDI somática tem inflexão positiva de menor amplitude que o BDI total. As médias na avaliação do BDI somática

apresentam índices de variação de magnitude menos pronunciada que no BDI total. Na BDI total, a média na semana 12 foi mais que o dobro da média no pré-tratamento. Na semana 24 esta discrepância se tornou ainda mais exuberante.

Tabela 2: Estatística descritiva da sub-escala “BDI somática” segundo distintos momentos do tratamento

Escala BDI	Momento	Estatísticas descritivas					
		n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
BDI total	Pré	50	6,5	5,3	0,0	5,0	24,0
	12ª semana	50	14,8	10,3	3,0	11,0	46,0
	24ª semana	47	16,1	10,2	2,0	15,0	41,0
	48ª semana	23	13,0	9,3	1,0	12,0	30,0
BDI somática	Pré	50	2,3	2,1	0,0	2,0	8,0
	12ª semana	50	4,1	2,9	0,0	4,0	11,0
	24ª semana	47	4,2	2,6	0,0	4,0	10,0
	48ª semana	23	3,7	2,3	0,0	3,0	8,0

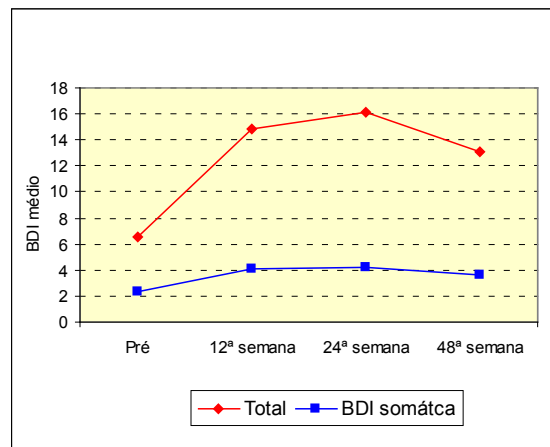


Gráfico 2: Comportamento das médias do BDI e do “BDI somático” durante os distintos momentos do tratamento

A correlação entre as escalas CES-D e BDI foi explorada e apresenta seus resultados nas tabelas 3, 4, 5 e 6. Observou-se, ainda, através de investigação das respectivas sub-escalas em relação às escalas totais, os coeficientes de correlação entre estas. Foram contemplados cada um dos momentos para as análises correlacionais: pré-tratamento, semana 12, semana 24 e semana 48.

As 4 variáveis foram correlacionadas utilizando-se o coeficiente de correlação de Spearman. A sub-escala CES-D psicomotora está fortemente correlacionada ao CES-D total, apresentando os índices de correlação mais expressivos. Os instrumentos CES-D e BDI totais também obtiveram coeficientes de correlação próximos a 1, e significantes estatisticamente (p -valor $< 0,001$) em todos os momentos de avaliação.

Tabela 3: Coeficientes de correlação de Spearman (r_s) entre as escalas CES-D e BDI no momento pré-tratamento ($n=50$)

Escalas no momento pré		Escalas no momento pré			
		CES-D total	CES-D mot	BDI total	BDI soma
CES-D total	r_s	1			
	p-valor				
CES-D escala psicomotora (CES-D mot)	r_s	0,831	1		
	p-valor	<0,001			
BDI total	r_s	0,694	0,562	1	
	p-valor	<0,001	<0,001		
BDI somática (BDI soma)	r_s	0,430	0,493	0,705	1
	p-valor	0,002	<0,001	<0,001	

Tabela 4: Coeficientes de correlação de Spearman (r_s) entre as escalas CES-D e BDI após 12 semanas de tratamento ($n=50$)

Escalas na 12ª semana		Escalas na 12ª semana			
		CES-D total	CES-D psi	BDI total	BDI soma
CES-D total	r_s	1			
	p-valor				
CES-D escala psicomotora (CES-D psi)	r_s	0,897	1		
	p-valor	<0,001			
BDI total	r_s	0,782	0,732	1	
	p-valor	<0,001	<0,001		
BDI somática (BDI soma)	r_s	0,751	0,772	0,872	1
	p-valor	0,001	<0,001	<0,001	

Tabela 5: Coeficientes de correlação de Spearman (r_s) entre as escalas CES-D e BDI após 24 semanas de tratamento (n=47)

Escalas na 24ª semana		Escalas na 24ª semana			
		CES-D total	CES-D psi	BDI total	BDI soma
CES-D total	r_s	1			
	p-valor				
CES-D escala psicomotora (CES-D psi)	r_s	0,922	1		
	p-valor	<0,001			
BDI total	r_s	0,733	0,678	1	
	p-valor	<0,001	<0,001		
BDI somática (BDI soma)	r_s	0,687	0,664	0,843	1
	p-valor	0,001	<0,001	<0,001	

Tabela 6: Coeficientes de correlação de Spearman (r_s) entre as escalas CES-D e BDI após 48 semanas de tratamento (n=23)

Escalas na 48ª semana		Escalas na 48ª semana			
		CES-D total	CES-D psi	BDI total	BDI soma
CES-D total	r_s	1			
	p-valor				
CES-D escala psicomotora (CES-D psi)	r_s	0,955	1		
	p-valor	<0,001			
BDI total	r_s	0,909	0,887	1	
	p-valor	<0,001	<0,001		
BDI somática (BDI soma)	r_s	0,898	0,844	0,843	1
	p-valor	0,001	<0,001	<0,001	

DISCUSSÃO

A metodologia de nosso estudo foi realizada buscando responder ao questionamento se os portadores de hepatite C, quando submetidos ao INF, desenvolviam agravamento de sintomas depressivos. A literatura mostra, nas 2 últimas décadas, a busca por esta resposta através de métodos de investigação reconhecidamente dispares¹⁴. O transtorno de humor induzido por uma substância é patologia obrigatoriamente colocada à parte e excluída do universo diagnóstico de transtorno depressivo maior. A caracterização de transtorno também exige a presença de mais de 1 episódio depressivo maior. Além disso, a investigação através da DSM-IV, se por um lado remete ao conceito - subjetivo em psiquiatria - de padrão-ouro, por outro não traz bem definida a padronização do critério diagnóstico. O instrumento psicométrico permite, com bases em validade e confiabilidade, medir o fenômeno sob verificação padronizada. O princípio de nossa avaliação foi utilizar-se de um critério sintomático - CES-D e BDI - para ob-

servar a síndrome depressiva de forma longitudinal. Não foi nosso objetivo firmar o diagnóstico de episódio ou transtorno depressivo, uma vez que, *per se*, implicaria em falha metodológica.

A apresentação temporal de intensidade de sintomatologia depressiva teve o pico de magnitude na 24ª semana. Os estudos anteriores recentes de melhor abordagem metodológica encontraram resultados diferentes ao nosso; em maioria o pico de intensidade de sintomas depressivos aparece na 12ª semana, com posterior declínio^{6,14,15}.

A CES-D psicomotora e a BDI somática acompanharam o padrão de evolução de magnitude ao longo do tratamento. O estudo de Reichenberg e cols.⁸ apresentou pico de prevalência de sintomas depressivos na 8ª semana com posterior discreto declínio e novo aumento na 40ª semana⁴, também utilizando o CES-D, observaram aumento dos escores desde as primeiras semanas com manutenção até a metade do tratamento. Uma justificativa possível desta diferença na temporalidade da magnitude dos

sintomas depressivos pode residir no uso discreto de medicamento anti-depressivo em nosso estudo.

O uso de instrumentos psicométricos que avaliam a existência de sintomas depressivos - para screening pré-tratamento e durante os distintos momentos durante o tratamento - pode sustentar o adequado reconhecimento deste agravamento à saúde mental destes pacientes. Não há, até o momento, instrumento psicométrico validado para a população portadora de hepatite C e que suporte ponto de corte definido. Todavia, a utilização de escalas como o BDI e a CES-D fornecem bons subsídios para o gerenciamento desta condição mórbida nestes pacientes.

As estatísticas descritivas de sintomas somáticos/psicomotores - baseadas nos critérios supracitados^{10,12,13} como não protagonistas da síndrome depressiva, tanto em CES-D quanto em BDI, apontam para a necessidade da investi-

gação dos aspectos neuropsicológicos cognitivos - bioquímicos e fisiológicos e de neuroimagem - envolvidos na gênese da depressão induzida por INF.

CONCLUSÕES

As sub-escalas psicomotoras ou somáticas da CES-D e BDI apresentaram fortes coeficientes de correlação com as escalas respectivas totais da CES-D e BDI.

Verificou-se que a síndrome depressiva induzida pelo INF pareceu não sofrer influência pronunciada ou exagerada de sintomas somáticos ou psicomotores; o INF parece influenciar de maneira homogênea todas as dimensões do instrumento, tanto cognitiva quanto somática e psicomotora; a dimensão psicomotora ou somática foi representativa em semelhança da variabilidade geral nas escalas totais.

REFERÊNCIAS

1. Marcellin P Hepatitis C the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* [S.l.], 1999. v. 31, n. 31Suppl 1, p. 9-16.
2. Coelho HSM Segadas, Ja Brandão Mello, CE; Nabuco. L. Hepatites. 2006 1. ed. Rio de Janeiro: Rubio.
3. Strader DB Wright, T Thomas, DL Seef, LB American Association For The Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. [S.l.], 2004. v. 39, n. 4, p. 1147-1171.
4. Dan AA Martin, LM Crone, C Ong, JP Farmer, DW Wise, T Robbins, SC Younossi, ZM. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. [S.l.], 2006. v. 44, n. 3, p. 491-498.
5. Martín Santos, R Díez Quevedo, C Castellví, P Navinés, R Miquel, M Masnou, H Soller, A Ardevol, M García, F Ja Planas, R. Solá, R. De Novo Depression and Anxiety Disorders and Influence on Adherence During Peginterferon-Alpha-2a and Ribavirin Treatment in Patients With Hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. [S.l.], 2008. v. 27, n. 3, p. 257-265.
6. Raison CL. Borisov, As. Broadwell, Sd. Capurou, L. Woolwine, Bj. Jacobison, Im; Nemeroff, Cb. Miller, Ah. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry*. [S.l.], 2005. v. 66, n. 1, p. 41-48.
7. Maddock, C; Landal, S. Barry, K. Maulayah, P. Hotopf, M. Cleare, AJ. Norris, S. Pariante, Cm. Psychopathological symptoms during interferon-alpha and ribavirin treatment: effects on virologic response. *Mol Psychiatry*. [S.l.], 2005. v. 10, n. 4, p. 332-333.
8. Reichenbergue, A. Gorman, Jm. Dieterich, Dt. Interferon-induced depression and cognitive impairment in hepatitis C virus patients: a 72 week prospective study. *AIDS*. [S.l.], 2005. v. 19, n. Suppl 3, p. S174-S178.
9. Dunn, G; Sham, P. Hand, D. Statistics and the Nature of Depression. *Psychol Med*. [S.l.], 1993. v. 23, n. 4, p. 871-889.
10. Radloff, Ls. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*. [S.l.], 1977. v. 1, n. 3, p. 385-401.
11. Beck, At; Ward Ch, Mendel Son, M. Mock J. Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. [S.l.], 1961. v. 4, p. 561-571.
12. Silveira, Dx; Jorge, Mr. Propriedades psicométricas da escala de rastreamento populacional para depressão CES-D em populações clínica e não clínica de adolescentes e adultos jovens. *Rev Psiquiatr Clin*. [S.l.], 1998 v. 25, p. 251-61,
13. Gorostein, C; Andrade, L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiquiatr Clin*. [S.l.], 1998. v. 25, n. 5, p. 245-250.
14. Schaefer, M. Hinzpeter, .A. Mohmand, A. Jansen, G. Pich M. Schwaiger, M. Sarkar, R. Friebe, A. Heinz, A. Kluschke, M. Ziemer, M. Gutsche, J. Weich, V. Halangk, J. Berg, T. Hepatitis C treatment in "difficult-to-treat" psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects. *Hepatology*. [S.l.], 2007. v. 46, n. 4, p. 991-998.
15. Kraus Mr, Shafer A. Wissmann S. Reimer P. Scheurlen M. Neurocognitive changes in patients with hepatitis C receiving interferon alfa-2b and ribavirin. *Clin Pharmacol Ther*. [S.l.], 2005. v. 77, n. 1, p. 90-100.

Estimativa de Custo das Internações Hospitalares por Mesotelioma no Brasil

Carolina de Almeida Luna¹, Francisco Pedra Martins², Antônio Monteiro da Silva Chibante³, Hermano Albuquerque de Castro⁴

RESUMO

No Brasil, o amianto é usado em larga escala há muitas décadas. O mesotelioma - câncer de pleura relacionado à inalação da poeira de amianto - só costuma manifestar-se cerca de 20 anos após o contato ocupacional e/ou ambiental. O objetivo geral deste trabalho é estimar os gastos diretos das internações por mesotelioma no Brasil entre os anos de 1995 a 2007, a partir da base de dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH), disponibilizado pelo DATASUS. Foram selecionados a frequência das internações por mesotelioma, o valor total destas e o tempo médio de permanência. Os gastos permitiram calcular os valores médios de uma internação e, por fim, da diária hospitalar. As informações foram obtidas, descritas e analisadas a partir do SIH/SUS, discriminando-as por Estado. Os resultados encontrados no SUS, entre 1995 e 2007, ocorreram, no total, 4.264 internações por mesotelioma, registrando-se uma média de 328 por ano. O tempo médio de permanência no hospital foi de 9,91 dias. O valor total despendido pelo SUS foi de R\$4.757.441,74, isto é, R\$ 365.957,05 anualmente. O gasto médio por internação foi de R\$1.115,72, sendo o da diária hospitalar de R\$112,60. Observou-se que o SUS, nas regiões Sudeste e Sul, apresentaram maior número de internações e gastos com os pacientes, podendo estar relacionado ao processo de trabalho e ao melhor acesso dos trabalhadores ao sistema de saúde nestas regiões.

Palavras-Chave: mesotelioma, saúde do Trabalhador, economia da saúde.

Estimate of cost of the Hospital Internments for Mesotelioma in Brazil

ABSTRACT

In Brazil, asbestos is used on a large scale has many decades. Mesotelioma - cancer of pleura related to the inhalation of the asbestos dust – usually to only disclose itself about 20 years after the occupational and/or ambient contact. The general objective is esteem the expenses right-handers of the internments for mesotelioma in Brazil enters the years of 1995 the 2007, from the database of the System of Hospital Informations (SIH), supplied for the DATASUS. The frequency of the internments for mesotelioma, the total value of these and the average time of permanence had been selected. The expenses had allowed to calculate the average values of an internment and, finally, daily the hospital one. The information had been gotten, described and analyzed from the SIH/SUS, discriminating them for state. In the SUS, between 1995 and 2007, they had occurred, in the total, 4,264 internments for mesotelioma, registering an average of 328 per year. The average time of permanence in the hospital was of 9,91 days. The total value expended by the SUS was of R\$4.757.441, 74, that is, R\$ 365,957, 05 annually. The average expense for internment was of R\$1.115, 72, being of daily the hospital one of R\$112,60. It was observed that the SUS, in the regions Southeastern and South, presented greater number of internments and expenses with the patients and this directly is related to the process of work and the optimum access of the workers to the system of health in these regions.

Keywords: mesotelioma; health of the worker; economy of the health.

Correspondência

Carolina de Almeida Luna
Av. Rui Barbosa, 10/1203 - Flamengo
22250-020 - Rio de Janeiro/RJ
Brasil
E-mail: carolinaluna20@hotmail.com

¹Médico Residente, ²Acadêmicos de Medicina, ³Professores da Escola de Medicina e Cirurgia. Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

INTRODUÇÃO

O amianto (latim) ou asbesto (grego) é uma fibra de origem mineral encontrada na natureza em forma de rochas. Devido às suas propriedades de alta resistência mecânica e térmica, é utilizado pelo homem em minas e fábricas de amianto, estaleiros, fábricas de isolantes térmicos, freios, roupas com isolamento térmico (água, calor e fogo), telhas, caixas d'água etc...^{1,2}

A exposição ao amianto está relacionada à ocorrência de diversas patologias, malignas e não malignas. Ele é classificado pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) no grupo 1 - os dos reconhecidamente cancerígenos para os seres humanos³. Não foram identificados níveis seguros para a exposição às suas fibras. O contato ocupacional e ambiental com essa fibra carcinogênica pode levar ao desenvolvimento de doenças como a asbestose (um tipo de fibrose pulmonar progressiva), o câncer de pulmão e o mesotelioma que é um tipo de câncer de pleura e peritônio⁴⁻⁶ sendo esta a neoplasia mais freqüentemente associada à exposição ao amianto, descrita originalmente por Wagner e cols em 1963⁷.

O tempo de latência do mesotelioma vai de 10 a 60 anos, sendo o mais comum o aparecimento da doença após 20 anos de exposição^{4,5}. A inalação de doses muito pequenas de poeira de amianto já pode levar ao desenvolvimento dessa doença. O tratamento para este câncer é sintomático-paliativo, tendo um tempo de sobrevida muito pequeno, que é um dos menores comparado aos diversos tipos de câncer de pulmão^{8,9}.

Selikoff¹⁰ estudou o impacto do amianto relacionando todos os tipos de fibras de asbesto ao aumento dos casos de câncer de pulmão nos EUA e Canadá e identificou 485 casos de câncer de pulmão e 174 casos de mesoteliomas pleurais e peritoniais em uma coorte de 17.800 trabalhadores. Segundo a Organização Panamericana de Saúde, 20 a 25% de todos os trabalhadores expostos a grandes concentrações de asbestos morrerão de câncer de pulmão, 7 a 10% de mesotelioma pleural ou peritonal e 8 a 9% de câncer gastrointestinal¹¹.

A produção mundial de asbesto hoje é estimada em 2,6 milhões de toneladas/ano¹². Com as restrições legais nos países da Europa Ocidental e nos Estados Unidos, o mercado internacional vem crescendo nos países que ainda não introduziram as restrições, como o Japão (maior

consumidor de asbesto e derivados no mundo), Índia, Taiwan, Coréia; os países do Sudeste Asiático (principalmente Tailândia e Malásia); países latino-americanos (principalmente México, Argentina, Chile, Uruguai); países centro-americanos; e países africanos (principalmente Nigéria e Angola)^{8,13}.

Atualmente, a única mina ativa no Brasil é a Mina de Cana Brava, em Minaçu, Goiás. Esta mina minera e processa a fibra do asbesto do grupo crisotila^{8,14}. Estima-se que a parte da população brasileira direta e ocupacionalmente exposta seja de 500.000 pessoas, das quais cerca de 20.000 são trabalhadores da indústria de exploração e transformação e uma parcela ainda maior, desconhecida, de trabalhadores informais, principalmente envolvidos na indústria da construção civil, em atividades como instalação de coberturas, caixas d'água, reformas, demolições, instalações hidráulicas, etc., que estão completamente à margem de qualquer proteção social e das incipientes políticas públicas de saúde do trabalhador¹².

Custos das internações hospitalares e o SUS

Atualmente, discute-se o custo das doenças no Brasil e o impacto econômico no orçamento destinado à saúde. O Estudo de Avaliação Econômica deste projeto limitou-se, nesta oportunidade, a analisar o gasto direto relacionado à doença sobre as internações hospitalares usando a base de dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) cruzando com os dados epidemiológicos apresentando para isso os gastos diretos com as internações hospitalares.

Os custos podem ser classificados em: Diretos que são divididos em médicos e não médicos relacionados ao diagnóstico, tratamento, recuperação e reabilitação da doença tais como atendimento ambulatorial, exames, quimioterapia, radioterapia, medicação, internação em enfermaria e UTI; e Indiretos, referentes à perda da produção e da produtividade gerados pela doença incluindo-se o pagamento de benefícios, aposentadorias e pensões pela seguridade social, e problemas psico-sociais causados ao trabalhador e à sua família^{15,16}.

Os dados do SIH/SUS têm possibilitado importantes análises quanto à internação hospitalar e apresentado melhora gradativa ao longo de sua existência. Segundo estimativas, este sistema

reúne informações sobre cerca de 70% das internações hospitalares do país^{17,18}.

De acordo com os dados do Ministério da Saúde o custo médio estimado do tratamento do câncer relacionado ao amianto no SUS no período de 2000 a 2010, foi de valor médio por paciente total R\$ 137.480,68, valor total por 2.400 óbitos foi de R\$ 329.953.632,00. Eles também separaram os custos de acordo com o procedimento: quimioterapia (custo unitário de R\$ 605,58, média 18 seções, com valor médio por paciente de R\$10.902,24), radioterapia (custo unitário de R\$ 37,79, média de 70 campos, com valor médio por paciente de R\$ 2.645,30), cirurgia oncológica (custo unitário de R\$ 1.277,62, média 1,2 intervenções, com valor médio por paciente de 1.533,14), leito de enfermaria (custo unitário de R\$ 120,00, média de internação de 120 dias, com valor médio por paciente R\$14.400,00) e leito de UTI (custo unitário de R\$ 1800,00, média de internação de 60 dias, com valor médio por paciente de R\$ 108.000,00)¹⁹.

Esse trabalho avalia o perfil epidemiológico e os gastos diretos das internações por mesotelioma no Brasil no período de 1995 a 2007 a partir das Autorizações de Internações Hospitalares (AIH) do Sistema de Informações Hospitalares (SIH), disponibilizado pelo DATASUS^{20,21}.

Castro e cols. realizaram dois estudos^{22,23} sobre as internações hospitalares por pneumoconioses (doenças respiratórias causadas por exposição ocupacional ou ambiental a partículas minerais, inclui dentre outras, a silicose e a asbestose) no Brasil baseados no sistema de internação por AIH do DATASUS. O primeiro estudo²² com a série histórica de 1984 a 2003 e revelou um total de 45.020 internações em todo Brasil. Do período de 1984 a 1991 revelou taxas elevadas de internações em todas as regiões com maior número de internações na região Centro Oeste do período. Já no período seguinte, teve menores taxas de internações e maior expressão a Região Sul^{22,23}.

Em 2004, Mendonça e cols.²⁴ e Jorge e cols.²⁵ elaboraram pesquisas baseadas no impacto dos custos hospitalares devido às causas externas. O primeiro, analisando dados referentes ao estado de São Paulo e o segundo, referentes a Pernambuco. Porém, não há estudos desta natureza direcionados aos custos hospitalares produzidos particularmente por doenças respiratórias ocupacionais como o mesotelioma.

Nos Estados Unidos, Leigh e cols.²⁶ utilizaram os dados públicos de três Agências do governo para estimar os custos de 14 doenças ocupacionais, incluindo pneumoconioses, no ano de 1999. Eles concluíram que as doenças ocupacionais geram os maiores gastos com saúde nos EUA.

A Escócia é um exemplo mundial na avaliação dos impactos causados pela utilização do asbesto e aplicação de políticas de controle e banimento²⁷⁻²⁹. O trabalho de Gorman e Watterson²⁸ estudou a iniciativa escocesa de retirar os materiais derivados do asbesto utilizados nas construções municipais. Em 2006 os mesmos pesquisadores revelaram o aumento dos custos para as mortes de mesotelioma no país²⁹.

Estudos sobre mortalidade por pneumoconioses são um bom parâmetro para avaliar o impacto destas na sociedade. Eles vêm sendo realizados no Brasil e no mundo há algumas décadas²⁹⁻³². No Brasil Castro e colaboradores³⁰ realizaram um estudo sobre mortalidade das pneumoconioses de 1979 a 1998. Em seguida, Martins e colaboradores³¹ realizaram um estudo sobre a mortalidade por mesotelioma no Brasil de 1980 a 2003 que revelou que a mortalidade cresceu no período estudado de 0.56 para 1.10 mortes por 100.000 habitantes. O total de mortes nacional para o período estudado foi de 2.414, sendo a maioria na região sudeste (1.415). A maioria da população afetada foi de homens na faixa etária acima de 65 anos³².

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico e descritivo, com desenho do tipo ecológico com análise qualitativa e quantitativa. Na condição de um estudo epidemiológico e descritivo, objetiva informar sobre a distribuição de um evento na população. E, por ser um estudo do tipo ecológico visa à análise de um conjunto, que no caso é o de áreas geográficas como unidades de análise.

Esse trabalho procura avaliar os gastos diretos médicos para o SUS relacionados às internações por mesotelioma. Estes são uma média dos gastos diretos com a internação dos pacientes estabelecida pelo SUS¹⁵.

As informações sobre os gastos com internações hospitalares por mesotelioma foram obtidas pelo SIH/SUS com base na AIH no período de 1995 a 2007.

A taxa, número de internações por 100.000 habitantes, foi calculada por Regiões baseada no censo populacional do IBGE para o ano de 2007³³.

Selecionamos as seguintes informações das AIHs: a frequência de internações por mesotelioma, o valor total dessas internações e o tempo de permanência dos pacientes nas internações. Estas nos permitiram calcular o tempo médio de permanência (TMP) no hospital por internação, Gasto Médio (GM) por paciente, e a Diária Hospitalar (DH) que corresponde ao valor pago pelo SUS por dia de internação. Para tal, utilizamos as seguintes expressões:

- Tempo Médio de Permanência no hospital (TMP): $TMP = \text{Total de dias de permanência das internações} / \text{Total internações}$.

- Gasto médio por paciente (GM): $GM = \text{Valor total das despesas com internações} / \text{Total de internações}$.

- Diária Hospitalar (DH): $DH = \text{Valor total das despesas com internações} / \text{Total de dias de permanência das internações}$

A codificação das causas das internações hospitalares foi realizada de acordo com a disponibilização dos dados pelo AIH SIH/SUS. Levando-se em consideração que a Décima Classificação Internacional de Doenças (CID-10)³⁴ passou a ser adotada em 1994, e o Brasil é um país que está tendo integração dos dados de saúde aos poucos, nas AIHs só encontra-se disponibilizada a CID 10 a partir de 1998. Sendo assim, no período de 1995 a 1997 houve a vigência da Nona Revisão (CID 9)³⁵ e fez-se a utilização dos códigos com três dígitos que foi a forma mais adequada de seleção da morbida-

de por câncer de pleura 163, do Capítulo 2. No período de vigência da Décima Revisão³⁴ (1998-2007) foram incluídos os códigos C45 (mesotelioma) e C38.4 (câncer de pleura), do Capítulo 2.

Para realizar o ajuste financeiro aplicamos ao Valor Total o Índice Inflator corrigido para dezembro de 2007, obtido através do Índice Geral de Preços (IGP) de disponibilidade interna fornecido pela Fundação Getúlio Vargas³⁶.

Foram utilizados os programas TabWin 3.5, fornecido pelo DATASUS/MS, para gerar tabelas a partir do SIH, demonstrando as frequências das internações, os dados dos custos e de mortalidade, assim como a elaboração de mapas e o Microsoft Excel 2000 para tratamento destes dados que permitem a confecção de tabelas e gráficos.

RESULTADOS

Foi realizada a obtenção dos dados das internações hospitalares com base na AIH do SIH/SUS e a conseqüente análise dos mesmos, do ano de 1995 até 2007.

Primeiramente vamos apresentar e analisar os dados obtidos para todo o Brasil na análise do SIH/SUS a partir da AIH de 1995 a 2007. Os dados obtidos por Regiões e Unidade Federativa serão apresentados em seguida.

A Tabela 1 é um resumo dos dados totais do SUS, a nível de Brasil, para o período em questão. Ao todo no Brasil foram realizadas 4.264 internações hospitalares, em média 328 por ano. O gasto total do SUS foi de R\$4.757.441,74, em média por ano R\$365.957,05. E o tempo total de permanência no hospital de todas as internações foi de 42.249 dias.

Tabela 1: Gastos diretos do SUS com internações por mesotelioma de 1995 a 2007

Ano	Frequência	Permanência	Valor Total	Tempo Médio Permanência	Gasto Médio	Diária Hospitalar
1995	143	1.561	153.258,02	10,92	1.071,73	98,18
1996	136	1.494	176.116,66	10,99	1.294,98	117,88
1997	165	2.145	210.221,27	13,00	1.274,07	98,01
1998	265	2.746	362.910,33	10,36	1.369,47	132,16
1999	235	1.968	289.424,18	8,37	1.231,59	147,07
2000	252	2.184	254.277,92	8,67	1.009,04	116,43
2001	234	2.131	227.043,99	9,11	970,27	106,54
2002	393	4.078	458.372,48	10,38	1.166,34	112,40
2003	554	5.891	760.166,63	10,63	1.372,14	129,04
2004	503	4.986	577.188,46	9,91	1.147,49	115,76
2005	492	4.898	472.342,72	9,96	960,05	96,44
2006	432	3.926	395.201,42	9,09	914,82	100,66
2007	460	4.241	420.917,65	9,22	915,04	99,25
Total	4.264	42.249	4.757.441,74	-	-	-
Média	328	3.250	365.957,06	9,91	1.115,72	112,60

Na Tabela 2 observam-se os resultados referentes à faixa etária. Nestes podemos ver que as faixas etárias acima de 45 anos são mais acome-

tidas pela doença, sendo a faixa etária acima de 65 anos aquela responsável por 31,66% das internações.

Tabela 2: Gastos diretos do SUS com internações por mesotelioma de 1995 a 2007, por faixa etária

Faixa Etária	Frequência	% de Internação	Permanência	Valor Total	T. Médio Permanência	Gasto Médio	Diária Hosp.
<1 ^a	24	0,56	299	59.588,51	12,46	2.482,85	199,29
1-4 ^a	69	1,62	413	60.234,75	5,99	872,97	145,85
5-14 ^a	133	3,12	916	132.607,72	6,89	997,05	144,77
15-24 ^a	273	6,40	2.144	314.405,17	7,85	1.151,67	146,64
25-34 ^a	279	6,54	1.923	289.948,58	6,89	1.039,24	150,78
35-44 ^a	515	12,08	5.422	571.862,92	10,53	1.110,41	105,47
45-54 ^a	766	17,96	7.904	845.006,18	10,32	1.103,14	106,91
55-64 ^a	855	20,05	9.121	1.024.631,02	10,67	1.198,40	112,34
65e+a	1.350	31,66	14.107	1.460.527,91	10,45	1.081,87	103,53
Total/Média	4.246	100,00	42.429	4.757.441,74	9,91	1.115,72	112,60

Dados obtidos por Regiões e Unidades Federativas

A taxa, número de internações por 100.000 habitantes, apresentaram-se por regiões baseada no censo populacional do IBGE para o

ano de 2007. Apresentaram-se os seguintes resultados: Região Sul 4,54/100 mil; Região Sudeste 2,26/100 mil; Região Nordeste 1,57/100 mil; Região Centro Oeste 1,14/100 mil; Região Norte 1,02/100 mil.

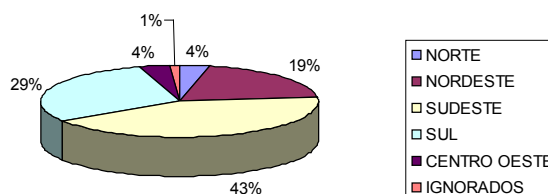


Gráfico 1: Distribuição das internações por mesotelioma no SUS de 1995 a 2007, por região

Na tabela 3 apresentamos os gastos por região e Unidade Federativa residencial.

Tabela 3: Internações por mesotelioma no SUS, por Unidade Federativa residencial, de 1995 a 2007

Unidade Federativa residencial	Frequência	Permanência	Valor Total	T. Médio Permanência	Gasto Médio	Diária Hospitalar
Rondônia	7	152	6.521,66	21,71	931,67	42,91
Acre	6	90	4.408,74	15,00	734,79	48,99
Amazonas	39	411	45.888,29	10,54	1.176,62	111,65
Roraima	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00
Pará	68	844	71.517,73	12,41	1.051,73	84,74
Amapá	19	148	626,55	7,79	32,98	4,23
Tocantins	18	182	15.590,62	10,11	866,15	85,66
Maranhão	111	1.249	133.206,10	11,25	1.200,05	106,65
Piauí	39	348	49.658,54	8,92	1.273,30	142,70
Ceará	242	2.364	317.643,98	9,77	1.312,58	134,37
Rio Grande do Norte	29	374	33.655,73	12,90	1.160,54	89,99
Paraíba	71	611	92.270,84	8,61	1.299,59	151,02
Pernambuco	46	690	88.891,68	15,00	1.932,43	128,83
Alagoas	95	288	42.427,37	3,03	446,60	147,32
Sergipe	49	269	17.585,45	5,49	358,89	65,37
Bahia	141	982	110.857,57	6,96	786,22	112,89
Minas Gerais	458	4.632	440.841,51	10,11	962,54	95,17
Espírito Santo	146	1.233	120.941,33	8,45	828,37	98,09
Rio de Janeiro	399	5.229	430.691,96	13,11	1.079,43	82,37
São Paulo	825	6.993	922.118,69	8,48	1.117,72	131,86
Paraná	214	1.638	247.967,82	7,65	1.158,73	151,38
Santa Catarina	192	1.855	174.960,45	9,66	911,25	94,32
Rio Grande do Sul	850	9.561	1.168.582,77	11,25	1.374,80	122,22
Mato Grosso do Sul	17	101	31.890,61	5,94	1.875,92	315,75
Mato Grosso	19	153	12.536,04	8,05	659,79	81,93
Goiás	73	623	71.828,40	8,53	983,95	115,29
Distrito Federal	46	659	50.390,50	14,33	1.095,45	76,47
Ignorado/exterior	45	570	53.940,82	12,67	1.198,68	94,63
Total/Média	4.264	42.249	4.757.441,74	9,91	1.115,72	112,60

DISCUSSÃO

O espectro atingido pelo amianto na sociedade brasileira é muito grande, e um caminho paralelo capaz de ajudar a quantificar seu impacto é através dos registros de saúde das doenças relacionadas a este. Optamos nesse trabalho por fazer um estudo das internações por mesotelioma, que cruzado com o estudo realizado por Martins³² em 2007, nos oferece um panorama do que esta registrado no SUS do Brasil. Porém, sabe-se que esses registros são plausíveis de subnotificação por desconhecimento desta patologia por parte do corpo clínico e pela não valorização do preenchimento correto das AIH, enfim pelas incipientes políticas de saúde presentes no Brasil.

Analisando os dados da SIH/SUS no período de 1995 a 2007, observa-se que a frequência de internações hospitalares, o valor total gasto pelo SUS, e o tempo total de permanência aumentaram muito nessa série histórica. Tal fato também se relaciona ao tempo de desenvolvimento do mesotelioma que é cerca de 20 anos após a exposição ao asbesto e as incipientes políticas públicas de saúde no Brasil expressas pela falta de conhecimento médico e centros de estudo sobre saúde do trabalhador, a ainda incipiente e pequena busca ativa de pessoas doentes que tiveram exposição, dificuldades de acesso e falta de registros de vigilância ocupacional aos expostos e a não valorização do status ocupacional no preenchimento das guias ambulatoriais, hospitalares, como das AIH enfim, tendo como consequência elevada subnotificação de casos.

Observa-se que a frequência de internações por ano aumentou gradativamente nessa série histórica, chegando a ficar 03 vezes maior do ano de 1995 em relação ao ano de 2003. Em consequência, também aumentaram o valor total gasto com as internações e o tempo total de permanência no hospital. As expressões de Diária Hospitalar, Tempo Médio de Permanência e Gasto Médio variaram bastante nesse período no Brasil, como também a nível regional e local.

Observou-se que não houve diferença significativa de gênero, 49,95% (2.130) das internações foram de pessoas do sexo feminino e 50,05% (2.134) das internações foram do sexo masculino. Pensando-se no universo de expostos ao amianto no Brasil, pode-se pensar na presença de mulheres na linha de produção de alguns produtos derivados do amianto, como por exemplo, as fiandeiras

descritas no estudo de Castro e Mendonça em 2003³⁷ com 121 trabalhadores da indústria têxtil do Estado do Rio de Janeiro, e também a exposição domiciliar que ocorre com as mulheres lavando os uniformes de seus maridos.

Segundo os dados fornecidos por este trabalho, e por outros citados na introdução, esta doença acomete mais o adulto a partir de 35 anos, sendo o notório o aumento do número de internações na população entre 50 e 70 anos, em geral com uma predominância pelo sexo masculino associada à uma exposição prolongada pelo amianto.

Outro dado relevante fornecido por esta análise desse estudo é a presença de 226 internações diagnosticadas como câncer de pleura ou mesotelioma em menores de 14 anos. Apesar de pouco esperado os casos em crianças, encontramos referências na literatura nacional de um caso de mesotelioma em um menor de 08 anos em São Paulo³⁸, e o relato feito por Chibante em 1990³⁹ de casos de talco associada ao mesotelioma em crianças, isso se dá devido à contaminação das minas de talco por asbesto. Na literatura mundial, em 2010, foi publicado por Kashanskiy⁴⁰ um estudo epidemiológico multicêntrico que relatou a presença de 489 casos de mesotelioma em menores de 20 anos identificados em 401 publicações internacionais, sendo destes 20 casos brasileiros. Nesse estudo relacionou-se o fato além da exposição ambiental e ocupacional ao amianto da criança ou de sua família, uma possível associação genética ou simplesmente à forma idiopática⁴⁰.

Ao analisarmos os dados por Unidade Federativa e Regiões vimos que a região Sudeste e em seguida a região Sul, foram as que apresentaram um maior número de internações, como também um maior gasto com estas. Fato este, diretamente relacionado ao processo de trabalho, como também ao melhor acesso e incentivo a saúde do trabalhador nessas regiões, expresso pela maior presença e quantidade de centros especializados no atendimento a saúde do trabalhador. A região nordeste vem em terceiro lugar com 19,3% das internações. Nota-se que a região Centro-Oeste apresentou um número limitado de internações por mesotelioma, este dado é provavelmente subestimado em vista que a única mina de amianto funcionante atualmente no Brasil fica em Minas-Goiás.

Comparando os resultados deste estudo

com o levantamento realizado¹⁹, verificamos que o gasto médio por paciente foi de R\$ 1.115,72, com diária hospitalar de R\$ 112,60, com uma média de 9,91 dias. Sendo que o custo unitário para leito de enfermagem levantado para os cânceres relacionados ao amianto foi de R\$120,00, com uma média de internação de 120 dias, e valor médio de R\$14.400,00.

Considerações Finais

Ao estudarmos os dados das internações hospitalares por mesotelioma no SUS do Brasil de 1995 a 2007 fomos capazes de traçar um perfil epidemiológico que demonstrou que não há diferença significativa de gênero, a faixa etária mais atingida é acima de 65 anos (31,66%), sendo que acima de 55 anos encontram-se 51,71% das internações da série histórica. Observou-se que o SUS, nas regiões Sudeste e Sul, apresentaram maior número de internações e gastos com os pacientes e isto está diretamente relacionado ao processo de trabalho e ao melhor acesso dos trabalhadores ao sistema de saúde nestas regi-

ões.

A incidência de mesotelioma no Brasil como também outras doenças relacionadas ao asbesto tende a aumentar, como visto em países europeus^{41,42}, nas próximas décadas devido à contínua exposição ocupacional não só na mina de Minassu-GO, como também nas fábricas de cimento amianto, roupas anti-fogo, telhas, profissionais da indústria civil e freios, profissionais da construção civil através dos materiais derivados do amianto, etc, e ambiental que ainda há neste país⁴³.

Concluiu-se que os custos com as internações por mesotelioma são provavelmente subestimados e merecem uma melhor observação por parte dos gestores públicos de saúde como ocorre em outras partes do mundo⁴⁴. Devido ao fato desta ser uma doença relacionada à exposição ambiental e ocupacional, a substituição da fibra por outros materiais e o banimento do amianto no Brasil reduziriam, a longo prazo, a incidência de mesotelioma e doenças asbesto relacionadas na população brasileira.

REFERÊNCIAS

1. Who (World Health Organization). Environmental Health Criteria 203 Chrysotile Asbesto. Geneva. 1998.
2. Novello CH, Giannasi F, Castro H. A luta pelo banimento do amianto nas Américas: uma questão de saúde pública. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, 2003;8(4):903-912.
3. Organização Mundial de Saúde (OMS). Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC). Disponível em: <http://www.iarc.fr/> Acessado em mai. 2008
4. Jaurand MC, Lévy F. Effets cellulaires et moléculaires de l'amiant. *Médecine/sciences*. 1999;12(15):1370-8.
5. Castro HA, Gomes VRB. Doenças Relacionadas Ao Asbesto. *Pulmão*, Rio de Janeiro, 1997;6(3):162-170.
6. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers, *British Journ. Ind. Med.*, 1955;12:81.
7. Wagner JC. Asbestosis in experimental animals, *British Journ. of Ind. Medic.*, 1963; 20(1), pgs. 1 - 12.
8. Mendes R. Asbesto (amianto) e doença: revisão do conhecimento científico e fundamentação para uma urgente mudança da atual política brasileira sobre a questão. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2001;17(1):7-29.
9. Castro HA, LEMLE A. Doenças Ocupacionais do Aparelho Respiratório, in: Vieira, SI, *Medicina Básica do Trabalho*; ed. Genesis, 1995;3(10):259-307.
10. Selikoff IJ, Lee DHK. Asbestos and disease. New York, Academic Press, 1978.
11. Afa, Amianto, Trabajo y Salud, Programa de estudios del asbestos y riesgos del trabajo, 1996;1(1).
12. Algranti E. Epidemiologia das doenças ocupacionais respiratórias no Brasil. *Epidemiologia das doenças respiratórias*. 2001; I.(3):119-143.
13. Lemen RA, Bingham EA. A case study in avoiding a deadly legacy in developing countries. *Toxicology and Industrial Health*. 1994;10:59-87.
14. Nunes JSM. Importância econômico-social e estratégica do amianto no contexto brasileiro. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, 1988;16:34-37.
15. Araújo AJ. Custo - efetividade de intervenções de controle de tabaco no Brasil. Tese de Doutorado COPPE/UFRJ. D.Sc., Engenharia de Produção, 2008.
16. Pinto MFT. Custo de doenças tabaco - relacionadas: uma análise sob a perspectiva da economia e da epidemiologia. Tese de Doutorado apresentada a Escola Nacional de Saúde Pública. Rio de Janeiro: s.n., 2007.
17. Levcovitz E, Pereira TRC. SIH/SUS (Sistema AIH): Uma análise do sistema público de remuneração das internações hospitalares no Brasil. UERJ, Rio de Janeiro 1993;1:1983-1991.
18. Risi Jr, JB et al. Indicadores Básicos para a Saúde no Brasil: conceitos e aplicações. RIPSAs: Brasília; 2002.
19. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção a Saúde, Relatório de Gestão 2011, Brasília Março de 2012
20. Portela MC. et al. Algoritmo para a composição de dados por internação a partir do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) - Composição de dados por internação

- a partir do SIH/SUS. Cad. Saúde Públ., Rio de Janeiro, 1997; 13(4):771-774.
21. Datasus (Departamento de Informática do SUS). Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>
22. Castro HA, Gimenes C, Vicentin G. Estudo das Internações Hospitalares por Pneumoconioses no Brasil de 1984-2003. Rev. Brás. Epidemiol, São Paulo, 2005;8(2):150-160.
23. Castro HA, Gonçalves KS, Vicentin G. Estudo das Internações Hospitalares por Pneumoconioses no Brasil, 1993-2003. Rev. Brás. Epidemiol. 2007;10:391-400.
24. Mendonça RNS, Alves JGB. Custos hospitalares com crianças e adolescentes vítimas de traumatismos no Estado de Pernambuco em 1999. Act. Ortop. Brás. 2004;12(3):141-145.
25. Jorge MHPM, Koizumi MS. Gastos governamentais do SUS com internações hospitalares por causas externas: análise no estado de São Paulo, 2000. Rev. Bras. Epidemiol. 2004;7(2):228-238.
26. Leigh JP, Yasmeen S, Miller TR. Medical costs of fourteen occupational illnesses in the United States in 1999. Scand. Journal Work Environmental Health. 2003;29(4):304-313.
27. Watterson A, Gorman T, Johnston R, Mcivor A. Asbestos in Scotland. Int. J. Occup. Environ. Health; 2004;10:183-192.
28. Gorman TE, Watterson A. Confronting the Continuing Problem of Asbestos in Scotland: Report on a Scottish public sector initiative for the 21st century. New Solutions, 2004;14(1):77-98.
29. Watterson A, Gorman T, Malcolm C, Robinson M, Beck M. The Economic Costs of Health Service Treatments for Asbestos-Related Mesothelioma Deaths. Ann. New York Academy of Sciences 2006; 1076:871-881.
30. Castro HA, Vicentin G, Xavier KC. Mortalidade por Pneumoconioses nas Macro-Regiões do Brasil no Período de 1979-1998. Jornal de Pneumologia - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasil, 2003;29:82-89.
31. Martins FP, Tambelini AT, Pereira BB, Costa ACC, Castro HA. Mesothelioma Mortality In Brazil, 1980 - 2003. International Journal of Occupational and Environmental Health, 2008;14:170-175.
32. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Asbestos-Related Years of Potential Life Lost Before Age 65 Years - United States, 1968-2005. Morbidity and Mortality Weekly Report. www.cdc.gov/mmwr. 2008;57(49):dez.
33. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Populacional para o ano de 2007. Disponível em: www.ibge.gov.br. Acesso em: 20 mai. 2008.
34. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10. Disponível em: www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm. Acesso em: 12 jan. 2008.
35. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-9. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sih/mxcid9lb.htm>. Acesso em: 12 jan. 2008.
36. FGV - Fundação Getúlio Vargas. Índices de Preços. Conjuntura Econômica. 2008;62(3):anexo II.
37. Castro HA, Mendonça ICT. Perfil Respiratório de 121 Trabalhadores em Indústria Têxtil com Exposição ao Amianto no Estado do Rio de Janeiro. Revista Brasileira de Medicina do Trabalho, Belo Horizonte, 2003;1(2):119-123.
38. Lima MLMT, San Juan ES, Zerbini EJ. Tema livre apresentado no 1º Congresso Brasileiro de Doenças Torácicas (American College of Chest Physicians). Curitiba, novembro, 1953.
39. Chibante AMS. Pneumoconiose dos moedores de talco - Estudo de 07 casos. J. Brás. de Pneum. São Paulo. 1990;16(2):57-61.
40. Kashanskiy, S.V., André, N. Le mésothéliome existe-t-il vraiment en pédiatrie? Bulletin du cancer. Société Française du Cancer. 2010;97(5).
41. Ladou J. The Asbestos Cancer Epidemic. WHO Environmental Health Perspectives. 2004;112(3):285-290.
42. Kazan-Allen L. European Asbestos Conference: Policy, Health and Human Rights. British Asbestos Newsletter, Brussels, 2005;Sept:22-23.
43. ABREA (Associação Brasileira dos Expostos ao Amianto) Disponível em <http://www.abrea.com.br>. 2012.
44. Eun-Kee Park, Ken Takahashi, Tsutomu Hoshuyama, Tsun-Jen Cheng, Vanya Delgermaa, Giang Vinh Le, and Tom Sarahan. Global Magnitude of Reported and Unreported Mesothelioma. 2011. Environmental Health Perspectives; 119(4):514-18.

Análise da Presença do DNA-HPV em Mulheres com mais de 50 anos Infectadas pelo HIV e a Relação com o Tempo de Uso do TARV no HUGG

Kelly Benikes Ferreira¹, Flávia Esper Dahy¹, Ana Carolina Andorinho de Freitas Ferreira¹, Isabella Bacil Lourenço Ferreira¹, Fernando Raphael de Almeida Ferry², Yara Lucia Furtado de Melo²

RESUMO

O objetivo desse trabalho foi avaliar a presença do DNA-HPV em mulheres HIV+ com idade igual ou superior a 50 anos, atendidas no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), além de analisar o exame colpocitológico e o tempo de uso de terapia antirretroviral (TARV) nessas mulheres. Trata-se de um estudo transversal no qual foram selecionadas 20 mulheres HIV+ do ambulatório de imunologia do HUGG, com idades que variaram de 50 a 76 anos, que foram submetidas à coleta de colpocitologia oncótica e, na mesma ocasião, de material do colo uterino e swab anal para a detecção e tipagem do DNA-HPV. A informação sobre o tempo de uso de TARV foi obtida a partir da consulta dos prontuários dessas mulheres. O DNA-HPV foi detectado em 25% (5/20) dos casos, dentre os quais 60% (3/5) obtiveram resultado positivo somente em swab anal, 20% (1/5) somente em escovado de colo uterino e 20% (1/5) em escovado de colo uterino e swab anal. Em relação à genotipagem foram encontrados 5 genótipos de HPV diferentes nas amostras positivas. Os tipos detectados foram: HPV 61 (baixo risco) de swab anal; HPV 100 (tipo novo) de swab anal; HPV 53 (baixo risco) de swab anal; HPV 83 (baixo risco) de escovado cervical e HPV 33 (alto risco) de escovado cervical e anal. O DNA-HPV foi mais frequentemente encontrado no swab anal do que no escovado cervical no grupo estudado. Não se observou alterações citopatológicas. Entre as mulheres incluídas nesse estudo, 95% (19/20) já faziam uso de terapia antirretroviral (TARV) antes de iniciada essa pesquisa e 5% (1/20) ainda não haviam iniciado a terapia. A média de tempo do uso de TARV foi de 9,2 anos nos casos positivos para infecção pelo HPV. **Palavras-chave:** HPV, HIV, idoso, citologia, fármacos anti-HIV.

Analysis of DNA-HPV Presence in Women Older than 50 Years Infected by HIV and Its Relationship With the Time of Use of Antiretroviral Therapy in the Gaffree Guinle University Hospital

ABSTRACT

The objective of this study is to evaluate the presence of HPV infection, in HIV infected women over 50 years old, attended in HUGG and to analyze the cytopathological exams and the period of time using antiretroviral therapy. This is a cross-sectional study in which 20 women over the age of 50 years, of the ambulatory of immunology of HUGG were selected and submitted to a cytopathological exam and material was collected from the cervix and the canal anal for HPV DNA detection and genotyping. Data as the period of time using antiretroviral therapy were obtained from the medical chart. The detection of the HPV was positive in 25% (5/20) of the cases, which 60% (3/5) were samples from anal swab, 20% (1/5) were samples from the uterine cervix and 20% (1/5) were from both samples. The genotyping revealed 5 different genotypes: HPV 61 (low risk) from de anal swab; HPV 100 (new type) from the anal swab; HPV 53 (low risk) from de anal swab; HPV 83 (low risk) from the cervical material;

Correspondência

Yara Lucia Furtado de Melo
Enfermaria de Ginecologia
Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
Rua Mariz e Barros, 775 - Tijuca
20270-004 - Rio de Janeiro/RJ
Brasil
E-mail: yarafurtadorj@terra.com.br

HPV 33 (high risk) from the cervix and the anal swab. No cytological lesions were found in the cytopathological exam in any samples. The HPV-DNA was detected more frequently in the samples of anal swab. From all the women included in the study, 95% (19/20) were previously under use of antirretroviral therapy and the average of time using this therapy was 8,1 years for all cases and 9,2 for positive HPV infection cases.

Keywords: HPV, HIV, aged, cytology, anti-HIV agents.

¹Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). ²Professores da Escola de Medicina e Cirurgia. Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Centro Nacional de Referência em AIDS. UNIRIO.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero é o segundo tumor mais frequente na população feminina, atrás apenas do câncer de mama, e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil. Segundo o Ministério da Saúde, existem cerca de seis milhões de mulheres entre 35 e 39 anos que nunca realizaram o exame citopatológico do colo do útero. Nesta faixa etária, ocorrem mais casos positivos de câncer do colo do útero do que em qualquer outra¹.

O papilomavírus humano (HPV) faz parte de um gênero de vírus com mais de 130 tipos e é reconhecido atualmente como o agente etiológico do câncer do colo. Possui DNA de fita dupla com 8000 pares de bases que se divide em três regiões ou janelas de leitura. O vírus tem a capacidade de infectar o epitélio, induzindo a formação de lesões proliferativas e pode ser dividido em HPV de baixo risco (HPV 6, 11, 26, 42, 44, 53, 54, 61, 70, 73, 83) responsável pela ocorrência de verrugas genitais, e em HPV de alto risco (HPV 16, 18, 31, 33, 45, 56) que se relaciona com lesões precursoras e invasoras do colo uterino^{2,3}.

Houve um aumento progressivo, nas últimas décadas, na prevalência da infecção pelo HPV e atualmente é considerada a doença sexualmente transmissível mais comum em todo o mundo⁴.

O pico de incidência da infecção pelo HPV ocorre na adolescência e início da vida adulta e está relacionado ao início da atividade sexual. Entretanto, observou-se um segundo pico na prevalência do HPV em mulheres mais velhas, na peri-menopausa.⁵ O motivo desse segundo pico ainda não está bem definido, porém pode-se considerar alguns dados como mudanças no comportamento sexual, resultando em novas infecções ou ativação de infecções latentes, referente a diminuição da imunidade por conta da senescência³.

Estima-se que 4 em 5 mulheres terão contraído o vírus HPV até os 50 anos.⁶ A frequência de infecção por múltiplos tipos de HPV é significativamente maior em mulheres mais idosas quando comparado com mulheres jovens. Esse dado sugere uma exposição cumulativa durante a vida e contribui para uma maior dificuldade em eliminação do vírus nessa faixa etária⁷.

A relação entre a infecção pelo HPV e o câncer cervical já é bem estabelecida, sendo o HPV causa necessária, para o desenvolvimento dessa neoplasia⁸. Virtualmente, 100% dos cânceres cervicais contêm sequências de DNA-HPV, sendo o tipo HPV 16 o mais comumente detectado, seguido pelo tipo 18.³

Entretanto, a presença do vírus somente não é suficiente. A persistência da infecção cervical pelo HPV, o tipo viral (tipo oncogênico), a carga viral por unidade celular e a integração do DNA viral no material genético celular são determinantes no desenvolvimento e progressão dessas lesões⁸.

O câncer do colo do útero é precedido por uma longa fase de doença pré-invasiva, denominada de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). A NIC é categorizada em grau I, II e III, dependendo da proporção da espessura do epitélio que apresenta células maduras e diferenciadas. Os graus mais graves da NIC (II e III) apresentam maior proporção da espessura do epitélio composto por células indiferenciadas e são consideradas os reais precursores do câncer de colo uterino, se deixadas sem tratamento. A NIC I regride em um período de 12 a 24 meses ou não progride à NIC II ou III e, portanto não é considerada lesão precursora.¹ A nomenclatura histopatológica e citopatológica utilizadas para o diagnóstico da lesões cervicais escamosas e suas equivalências estão expostas no Quadro 1.

Classificação citológica de Papanicolaou (1941)	Classificação histológica da OMS (1952)	Classificação histológica de Richart (1967)	Classificação citológica brasileira (2006)
Classe I	-	-	-
Classe II	-	-	Alterações benignas
-	-	-	Atípicas de significado indeterminado
Classe III	Displasia leve	NIC I	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL)
	Displasia moderada e acentuada	NIC II e NIC III	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)
Classe IV	Carcinoma <i>in situ</i>	NIC III	HSIL AIS
Classe V	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

Quadro 1: Nomenclaturas citopatológicas e histopatológicas utilizadas para diagnóstico de lesões cervicais escamosas e suas equivalências

As infecções anogenitais pelo HPV são geralmente multicêntricas e a presença do vírus no colo uterino serve como reservatório para infecções anais. A concomitante infecção cervical e anal ocorre mais comumente em mulheres HIV + em relação às soronegativas. A presença do HPV na região perianal e no canal anal pode levar ao desenvolvimento de neoplasia intraepitelial anal (NIA), cuja progressão para carcinoma anal, ocorre principalmente em indivíduos imunocomprometidos. O câncer anal é raro e representa de 1 a 2% de todos os tumores do cólon, sendo o carcinoma epidermóide responsável por 85% dos casos⁹.

Existe uma maior prevalência da infecção por HPV nas mulheres com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) em relação às mulheres soronegativas¹⁰. Além disso, há um maior risco de progressão para lesões de alto risco em um menor período de tempo, nessas pacientes. Demonstrou-se importante associação epidemiológica entre esses dois vírus, que compartilham semelhantes fatores de risco para suas aquisições, compreendendo principalmente o comportamento sexual dos indivíduos.⁶ Além disso, pacientes HIV positivos apresentam deficiência de células T, tendo maior dificuldade de eliminar tipos oncogênicos do HPV, o que facilitaria sua persistência e o consequente desenvolvimento de lesões precursoras e invasoras do colo uterino¹¹.

Demonstrou-se que além da disfunção imune provocada pelo HIV, mecanismos sinérgicos entre o HIV e o HPV podem estar relacio-

nados com a progressão da infecção pelo HPV, levando a um rápido aumento da incidência de HIV associado ao câncer cervical em países desenvolvidos e em desenvolvimento¹². Esse sinergismo ocorre devido a proteína Tat do HIV-1 que é capaz de promover a progressão do ciclo celular, além de diminuir a expressão de inibidores de transcrição¹³.

O carcinoma cervical invasivo e o Linfoma não Hodgkin, juntamente com o sarcoma de Kaposi, são patologias malignas que foram incluídas pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (Centers for Disease Control and Prevent - CDC) e pela Clínica Europeia de AIDS como doenças definidoras da AIDS⁶.

Estudos demonstraram que mulheres infectadas pelo HIV, mas que são tratadas adequadamente com terapia antirretroviral de alta atividade (TARV) apresentam história natural semelhante às demais mulheres, conseguindo a eliminação natural do HPV e citologias sem alterações.¹ Entretanto, após a introdução do TARV, não houve diminuição na incidência de câncer anal¹⁴.

Paralelamente ao aumento de casos de infecção genital pelo HPV na terceira idade, a AIDS está sendo considerada uma doença com incidência ascendente nessa população. No período de 1983 a 1991, havia apenas 681 casos de AIDS notificados em indivíduos maiores de 60 anos (569 homens e 112 mulheres). Até a última atualização (junho/2005), estes números subiram para 7.935 casos (5.446 homens - 9,5 vezes maior e 2.489 mulheres - 22 vezes maior)¹⁵.

O uso de TARV possibilitou um aumento

da frequência de indivíduos HIV positivos com mais de 50 anos, devido a maior sobrevivência desses pacientes. Soma-se a isso, o fato de que idosas estão com um risco aumentado de adquirir uma infecção pelo HIV já que uma porcentagem continua a ter relações sexuais e é referido um menor uso de condom nessa população, por não haver preocupação com o bloqueio da fertilidade. Além disso, mudanças relacionadas a idade como vaginite atrófica também aumentam o risco¹⁵.

Considerando-se o aumento da prevalência do HPV e do vírus HIV nas idosas, e o fato de que é maior o número de casos de infecção por HPV em mulheres HIV positivas, torna-se importante investigar a relação desses dois vírus nessa população para um adequado controle e vigilância de lesões precursoras e invasoras do colo uterino e do canal anal. A análise do tempo de uso de TARV e a presença de infecção e/ou alterações citológicas causadas pelo HPV é outro aspecto considerável para averiguar o impacto desse tratamento na evolução da doença pelo HPV¹⁴.

A escassez de estudos sobre a história natural e a prevalência do vírus HPV nessa população descrita, tanto em periódicos indexados nacionais como internacionais, torna essa pesquisa relevante.

OBJETIVOS

Analisar a presença da infecção pelo HPV em mulheres HIV+, atendidas no ambulatório de imunologia do Hospital Universitário Grafrée e Guinle (HUGG), com idade igual ou superior a 50 anos.

Analisar resultados colpocitológicos das mulheres HIV + com idade igual ou superior a 50 anos.

Avaliar a relação do tempo de uso da TARV nas mulheres com DNA-HPV presente.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal no qual foram selecionadas 20 mulheres HIV+, matriculadas no serviço de imunologia do HUGG desde janeiro de 2004, com idades que variaram de 50 a 76 anos.

As mulheres foram esclarecidas sobre a natureza da pesquisa e após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, foram submetidas a colpocitologia oncótica e a coleta de escovado do colo uterino e de swab anal no ambulatório

de patologia cervical no serviço de ginecologia do HUGG, para a detecção e tipagem do DNA-HPV. Foram levantados dados sobre o tempo de tratamento com TARV consultando os prontuários no ambulatório de imunologia do HUGG.

As citologias foram encaminhadas ao Sistema integrado de tecnologia em citopatologia - SITEC/INCA - e os testes moleculares foram realizados no Instituto de Microbiologia da Universidade Federal Fluminense.

A pesquisa foi submetida ao comitê de ética do HUGG e aprovado sob o número 67/20 no dia 07 de Abril de 2011.

Critérios de Inclusão

Pacientes infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana, com mais de 50 anos, atendidas no ambulatório de imunologia do HUGG.

Critérios de Exclusão

Pacientes infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana com menos de 50 anos.

Pacientes que se negaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido

Métodos Moleculares a serem utilizados na execução do Projeto

Extração do DNA

As amostras coletadas das pacientes (fragmento de biópsia) foram tratadas com proteinase K (10mg/mL) suficiente para digerir todo o material, durante 16 horas, à temperatura de 55° C. Após esse período a mistura foi tratada com fenol clorofórmio (1:1) por duas vezes e, em seguida, precipitada com etanol absoluto a -20° C por 16 horas. As amostras foram lavadas com etanol 80% e re-suspensas em 20µL de água e estocadas a -20° C até serem utilizadas. Posteriormente as amostras foram colocadas no tampão de lise: 100 µL de tampão de lise (NaCl 100mM; Tris-HCl 100 mM pH 8,0; EDTA 100mM pH 8,0- 0,1 mol/l; tween20 1%; proteinase K 0,1mg/ml- Gibco cat. 25 530-015). Acondicionada a mistura em tubo estéril, e incubada a 37°C por 18 horas. Após a incubação, adicionou-se 100µL de solução contendo fenol-clorofórmio, seguida de centrifugação (desproteinização do material). Para precipitação do DNA, acrescentou-se à fase aquosa, 250µL de etanol 100% a 4°C, e incubou-se à -20° por 18 horas. Após este período, o tubo foi centrifugado, retirado o etanol e re-suspensão o DNA precipita-

do em 10ul de água miliQ.

Amplificação do DNA pela PCR

A reação em cadeia pela polimerase (PCR) é a reação de amplificação de ácido nucléico mais utilizada. A PCR compreende a síntese enzimática in vitro de milhões de cópias de um segmento específico de DNA. A reação baseia-se na desnaturação da fita dupla do ácido nucléico, seguida da hibridização de dois iniciadores oligonucleotídios que flanqueiam as extremidades da região a ser amplificada, e posterior síntese da nova cadeia polinucleotídica pela adição de nucleotídios na extremidade 3' OH (hidroxila) livre, por meio da DNA polimerase. A reação consiste em adicionar ao DNA, primer que contém a sequência de nucleotídeos do exon em questão. Cada ciclo da PCR consiste de três etapas: desnaturação, hibridização e amplificação do DNA. A fita sintetizada serve como molde para uma subsequente reação de amplificação, de modo que, depois de repetidos ciclos ocorre o acúmulo exponencial do segmento de ácido nucléico de interesse.

Como controle da PCR, o éxon 5 do gene p53 foi amplificado. As sequencias de iniciadores da reação para gene p53 são:

Direto 5'-GCAACCAGCCCTGTCTG-TGTCTCCA-3' e

Reverso 5'-GAATTCTGTTCACCTTG-TGCCCTGACTTTCAAC-3'.

Visualização dos produtos amplificados

Os produtos do PCR foram analisados por eletroforese em gel de poliacrilamida a 10% (2,22 mL de H₂O, 1,0 mL de TBE 5x, 1,7 mL de Acrilamida-Bisacrilamida 30:0.8, 120 µL de 10% AMP, 1,33 µL de TEMED). Ao DNA foram adicionados 3 µL de tampão de amostra e essa mistura foi aplicada no gel. A eletroforese foi feita a 80 V.

Tampão de amostra (pH 8,0):

Ficol - 30%

EDTA - 0,35 M

Azul Bronofenol - 0,05%

Após a corrida, o gel foi corado por nitrato de prata. Inicialmente o gel é imerso na solução fixadora (5 mL de etanol, 0.4 mL de ácido acético, 45 mL de água destilada) por 10 minutos. Logo após, é feita imersão na solução de prata (0.1 g de AgNO₃, 50 mL de água destilada) por 10 minutos (coloração pela prata) e, por fim, após lavagem em água corrente, o gel é revelado em solução de

revelação (1,5g de NaOH, 0,4 mL de formaldeído 37%, 50 mL de água destilada). A revelação é interrompida pela solução fixadora.

O tamanho aproximado dos fragmentos amplificados foi estimado utilizando-se o marcador de peso molecular 100 Bases Pair Ladder (Pharmacia Biotech).

Deteção da presença do DNA-HPV pela PCR

Nesta técnica foram utilizados iniciadores MY09/MY11 e GP5+/GP6+ a fim de amplificar uma sequência de DNA dentro da região ORF L1 do HPV. Estes iniciadores amplificam uma sequência de 450 pb para MY09/MY11 e 140 pb para GP5+/GP6+19. Como controle positivo da reação foi utilizada célula HeLa (HPV 18). Como controle negativo da reação foi utilizado água. A amplificação será executada em 12,5 µl de uma mistura de reação, conforme anteriormente descrito, porém, em presença de 3mM MgCl₂ e 30p molar de cada iniciador para volume final da reação de 50µl.

Para a detecção do HPV foram utilizados iniciadores que amplificam a região conservada do gene L1:

MY09: 5' CGTCC(A/C)A(A/G)(A/G)GGA(A/T)ACTGATC 3'

MY11: 5' GC(A/C)CAGGG(A/T)CTATAA(C/T)AATGG 3'

GP5+: 5' TTTGTACTGTGGTAGA-TAC (C/T)AC 3'

GP6+: 5' GAAAAATAAACTGTAAAT-CATATTC 3'

RESULTADOS

A média de idade das mulheres foi de 61,2 (variação de 50 a 76 anos). Obteve-se 20 amostras de escovado do colo uterino e 20 amostras de swab anal, colhidas na mesma ocasião do exame citopatológico. As amostras foram encaminhadas para detecção e tipagem do HPV, segundo técnicas já descritas.

Dentre os resultados da colpocitologia oncótica não se observou alterações celulares tanto nas mulheres com HPV presente como nas mulheres com HPV ausente.

Entre as 20 mulheres, o DNA-HPV foi detectado em 25% (5/20) dos casos, dentre os quais 60% (3/5) foram encontrados em swab anal, 20% (1/5) em escovado de colo uterino e

20% (1/5) em escovado de colo uterino e anal.

Em relação à genotipagem, houve detecção de cinco genótipos diferentes nas amostras. Os tipos detectados foram: HPV 61 (baixo risco) de swab anal; HPV 100 (tipo novo) de swab anal; HPV 53 (baixo risco) de swab anal; HPV 83 (baixo risco) de escovado do colo uterino; HPV 33 (alto risco) de escovado cervical e anal. Ou seja, 20% (1/5) dos resultados positivos continham HPV de alto risco e 60% (3/5) eram de baixo risco

e somente um tipo de HPV foi detectado em cada mulher.

Entre as mulheres incluídas nesse estudo, 95% (19/20) já faziam uso de TARV antes de iniciada essa pesquisa. A média de tempo de uso da terapia antirretroviral foi de 8,1 anos (variação de 0 a 15 anos). Nas mulheres com presença de infecção pelo HPV, a média de tempo de uso de TARV foi de 9,2 anos (variação de 5 a 13 anos). (Quadro 2).

Identificação	Idade	Citologia	HPV - colo	HPV - anal	TARV (anos)
1	56	Normal	ausente	ausente	10
2	66	Normal	ausente	ausente	13
3	63	Normal	ausente	ausente	13
4	58	Normal	ausente	ausente	9
5	55	Normal	ausente	ausente	6
6	64	Normal	ausente	ausente	12
7	61	Normal	ausente	ausente	10
8	73	Normal	ausente	ausente	11
9	50	Normal	ausente	ausente	11
10	54	Normal	ausente	ausente	11
11	51	Normal	ausente	ausente	6
12	57	Normal	ausente	ausente	10
13	61	Normal	ausente	ausente	0
14	67	Normal	ausente	ausente	15
15	65	Normal	33	33	5
16	54	Normal	ausente	ausente	15
17	76	Normal	ausente	61	10
18	68	Normal	ausente	100	13
19	69	Normal	ausente	53	12
20	63	Normal	83	ausente	6

Quadro 2: Associação da presença do HPV com idade, citologia e tempo de uso do TARV

DISCUSSÃO

A interação entre o HPV e o HIV tem sido analisada nos últimos anos por pesquisadores. Sabe-se que mulheres HIV+ possuem uma maior frequência de infecção pelo HPV, bem como maior prevalência de lesões precursoras e invasoras tanto de colo uterino como de mucosa anal¹³. Entretanto, há uma escassez de estudos em periódicos nacionais e internacionais indexados, sobre essa relação em mulheres HIV+ com idade maior ou igual a 50 anos. A falta de resultados sistematizados sobre o assunto impõe limitações para o planejamento das ações de vigilância e controle destas lesões na população referida.

Em nosso estudo, apesar da pequena

amostra utilizada, observou-se a presença de infecção pelo HPV em 25% das mulheres incluídas na pesquisa. Em relação à genotipagem, detectou-se HPV de alto risco com uma baixa frequência, e não foram encontrados os tipos oncogênicos referidos como mais prevalentes (HPV 16 e 18)³, apesar de Clifford et al (2006)¹⁶ ter mostrado em metanálise a maior frequência também dos tipos 33 e 53, detectados em nossa amostra¹⁶. Como estudos anteriores não individualizaram uma população com a faixa etária do nosso grupo, houve dificuldade de comparação com outros trabalhos. Se levarmos em consideração somente a população idosa sem infecção pelo HIV, estudos mostraram uma prevalência de 31,4% em

mulheres com mais de 65 anos, incluindo tanto tipos oncogênicos como não oncogênicos⁷. Já em relação a presença do HPV em mulheres HIV+, foi detectada uma menor frequência do que a encontrada por Cavalcanti et al.⁴ em uma pesquisa nacional, que mostrou uma prevalência de 66,7% da infecção pelo HPV em mulheres HIV+.

Além disso, não foram detectadas infecções por múltiplos tipos de HPV nessas mulheres. Esses dados vão de encontro à literatura especializada que mostra que há uma grande prevalência de infecções por múltiplos tipos de HPV, incluindo os tipos oncogênicos não só em idosas, mas também em mulheres HIV+ em qualquer idade^{7,17}.

Estudo publicado por Hessol et al⁹ mostrou que mulheres HIV+ tem maior chance de ter o mesmo genótipo de HPV detectado no swab anal e escovado do colo uterino. Observou-se em um dos casos deste estudo a presença do mesmo tipo de HPV detectado tanto no escovado do colo uterino como no swab anal, corroborando com o estudo de Hessol. Talvez protocolos de rastreio utilizando não só a colpocitologia, como também o teste do DNA-HPV no colo uterino e mucosa anal, faça futuramente parte de uma rotina de prevenção nas mulheres HIV+ que impeça os altos índices das doenças invasivas tanto no colo uterino como anal, neste grupo.

A baixa frequência de detecção do HPV nesse estudo e a ausência de alterações colpocitológicas podem ser explicadas pelo fato de 95% das mulheres serem usuárias aderentes de TARV e a maioria possuir níveis elevados de células TCD4 (94% possuíam níveis de CD4 maior que 350 células/mm³), refletindo uma história natural do HPV semelhante a mulheres soronegativas. Isso estaria de acordo com Kang (2012)¹⁴, que mostra que o tratamento com TARV usado para o aumento da contagem de células TCD4 pode ter um impacto no controle da infecção pelo HPV, já que a melhora da resposta imunológica levaria a uma maior probabilidade de eliminação do HPV. No entanto, seria necessário um estudo com maior casuística, incluindo mulheres não infectadas pelo HIV, com idade igual ou superior a 50 anos, para um estudo comparativo.

Entre as mulheres incluídas na pesquisa, somente uma possuía contagem de CD4 abaixo de 200 e nela foi detectado o tipo não oncogênico de HPV em swab anal. Segundo Hessol et al⁹, a baixa

contagem de CD4 estaria associada a uma maior prevalência de diferentes tipos de HPV, tanto oncogênicos como não oncogênicos e mulheres com níveis baixos de CD4, especialmente com menos de 200 células/mm³ seriam boas candidatas para rastreio e monitorização da doença tanto do colo uterino como anal.

Estudo publicado por Raposo L Martins et al¹⁹, sugere que o aumento da expectativa de vida das mulheres HIV+ devido ao uso do TARV pode, indiretamente, significar aumento da incidência do câncer de colo do útero, particularmente, em locais onde a taxa de cobertura do rastreamento é inadequada. Isso se deve ao fato de que sobrevidas prolongadas possibilitam o desenvolvimento de doenças com período de latência prolongado, como o câncer de colo do útero^{18,19}. Apesar disso, em nosso estudo podemos perceber que mesmo com idade avançada, em mulheres com bom controle imunológico não foi observada a presença de lesões precursoras e/ou invasoras do colo uterino.

Entre as mulheres usuária de TARV, a média de tempo de uso da terapia foi de 8,1 anos. Entre os casos positivos para detecção do DNA-HPV, a média foi de 9,2 anos. Apesar de estudos demonstrarem o efeito da TARV na eliminação do vírus HPV, a influência do tempo de uso desse tratamento sobre a evolução da doença causada pelo papilomavírus humano ainda necessita de maiores estudos.

Palefsky²⁰ demonstra que desde a introdução do TARV, a incidência do câncer de colo uterino não declinou e que a incidência do câncer anal, que também tem o HPV como principal agente etiológico, aumentou desde então. A razão dessa diferença ainda não está totalmente compreendida, porém pode refletir a existência de um rastreio ativo das lesões do colo uterino, mas não de lesões precursoras e invasoras do ânus²⁰. Levando esse dado em consideração associado ao fato de que a detecção do DNA-HPV foi maior em swab anal (60%) do que em escovado do colo uterino (20%) nessa pesquisa, a realização de um rastreio rotineiro de lesões anais através da coleta de swab anal, em mulheres HIV+, poderia ser de grande valia na prevenção do câncer anal.

Diretrizes brasileiras recomendam a coleta anual da citologia após duas citologias semestrais normais em mulheres soropositivas e, em mulheres com CD4 abaixo de 200 células/mm³,

realizar citologia e encaminhar para colposcopia a cada seis meses.¹ A análise da citologia cervical, nesse estudo, demonstrou ausência de alterações citopatológicas em 100% das mulheres. Segundo Chalermchokcharoenkit et al.²¹ entre as mulheres HIV+ com citologia inicialmente normal, 20 a 35% desenvolveram alterações citológicas em 3 a 5,5 anos. Esse dado sugere que possa haver um maior índice de resultados falso-negativos (esperado pela baixa sensibilidade da citologia) em pacientes infectadas pelo HIV e que, portanto, o limite superior de idade do grupo HIV+ para o rastreo, principalmente as com baixo controle imunológico, poderia ser revisto. De acordo com Firnhaber et al.²² mais de 65% de mulheres com citologia cervical normal possuíam infecção por tipos oncogênicos do HPV. Ambos os autores questionam qual seria a melhor forma de seguimento e intervalo de rastreo nessas pacientes HIV+ com citologia normal.

Um estudo longitudinal possibilitará o acompanhamento e a observação do comportamento do vírus HPV nessa população. Além disso, um estudo com maior casuística poderá nos fornecer mais dados na prevalência do HPV na população HIV+ e nos esclarecer da melhor rotina de rastreo do câncer anal e do colo uterino nas mulheres HIV+.

CONCLUSÃO

Este estudo não demonstrou uma alta frequência na detecção do HPV nas mulheres HIV+, com idade maior ou igual a 50 anos, usuárias de TARV, com tipo oncogênico menos prevalente na população. A análise citopatológica dos casos, não revelou alterações celulares tanto nas mulheres com HPV presente como nas mulheres com HPV ausente. Não foi observada associação entre o tempo de uso do TARV e a frequência da infecção pelo HPV.

REFERÊNCIAS

1. http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes_rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf. [Acesso em 22/06/2013].
2. Hausen HZ. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nature Rev. Cancer*.2002;2:342-50.
3. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol* 2010;117:S5-S10.
4. Cavalcanti SMB, Zardo LG, Passos MRL, Oliveira LHS. Epidemiological aspects of human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil. *J infection*.2000;40:80-7.
5. González P, Hildesheim A, Rodriguez AC, Schiffman M, Porras C, Wacholder S, et al. Behavioral/Lifestyle and immunologic factors associated with HPV infection among women older than 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19.
6. Montgomey K, Bloch J, Bhattacharya A, Montgomery O. Human Papillomavirus and Cervical Cancer Knowledge, Health Beliefs, and Preventative Practices in Older Women. *JOGNN*. 2010;39:238-249.
7. Lindau ST, Drum M, Gaumer E, Surawska H, Jordan J. Prevalence of high-risk human papillomavirus among older women. *Obstet Gynecol*. 2008;112(5):979-989.
8. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*.2008;110.
9. Hessol N et al. Concomitant anal and cervical human papillomavirusV infections and intraepithelial neoplasia in HIV-infected and uninfected women. *AIDS* 2013;27:1743-51.
10. Campos R, Melo V, Castilho D, Nogueira C. Prevalência do papiloma virus humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não-portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005; 27(5): 248-56.
11. Didelot-Rousseau M-N et al. Human papillomavirus genotype distribution and cervical squamous intraepithelial lesions among high-risk women with and without HIV-I infection in Burkina Faso. *British Journal of Cancer*.2006;95:355-362.
12. Einstein M, Phaeton R. Issues in cervical cancer incidence and treatment in HIV. *Current Opinion in Oncology*. 2010;22:449-455.
13. Nyagol J. et al. The Effects of HIV-1 Tat Protein on Cell Cycle during Cervical Carcinogenesis. *Cancer Biology & Therapy* June 2006 5:6, 684-690.
14. Kang M, Cu-Uvin S. Association of HIV viral load and CD4 cell count with human papillomavirus detection and clearance in HIV-infected women initiating highly active antiretroviral therapy. *British HIV Association HIV Medicine*. 2012.
15. Silva P, Carmo Filho A, Fakoury M, Gross E, Ferry F. Perfil clínico de 128 pacientes idosos portadores do HIV/AIDS no Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle. *Cad Bras Med*. 2008;XXI (1,2,3,4):1-81.
16. Clifford G et al. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS*. 2006;20:2337-44.
17. Gonçalves M, Massad E, Burattini M, Villa L. Relationship between humanpapillomavirus(HPV) genotyping and genital neoplasia inHIV-positive patients of Santos City,São Paulo, Brazil. *International Journal of STD & AIDS* 1999;10:803-807.
18. Minkoff H et al. Influence of Adherent and Effective Antiretroviral Therapy Use on Human Papillomavirus Infection and Squamous Intraepithelial Lesions in Human Immunodeficiency Virus-Positive Women. *HAART and Cervical HPV Infection*,

- 2010;201: 681-690.
19. Raposo L Martins. Desempenho do exame citológico e da captura híbrida II no rastreamento de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau em mulheres HIV+. Cad. Saúde Pública. 2011;27(7):1281-1291.
 20. Palefsky J. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. Curr Opin HIV AIDS. 2009;4(1):52-56.
 21. Chalermchockcharoenkit et al. Prevalence and cumulative incidence of abnormal cervical cytology among HIV-infected Thai women: a 5.5-year retrospective cohort study. BMC Infectious Diseases 2011;11:8.
 22. Firnhaber C et al. Diverse and High Prevalence of Human Papillomavirus Associated with a Significant High Rate of Cervical Dysplasia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women in Johannesburg, South Africa. Acta Cytol. 2009;53(1):10-17.

Em Busca da Homeostase Bioenergética: Obesidade ou Longevidade? (Parte 4)

Celio Mendes de Almeida Filho

RESUMO

Sobrepeso e obesidade ocorrem alarmantemente em consequência das mudanças nos hábitos alimentares e *modus vivendi* da sociedade moderna, em crescente sedentarismo. Nos EUA estima-se que 65% da população estão acima do peso, revelando um avanço assustador quando comparados aos valores das pesquisas na década de 1980. No Brasil o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e o Ministério da Saúde revelaram em pesquisa de 2002/2003 que 40,6% da população com > 20 anos apresentam excesso de peso - 10,5 milhões estão obesos. Segundo o IBGE, o sobrepeso em homens pulou de 18,6% para 41% em apenas três décadas, enquanto a obesidade nesta população avançou de 2,8% para 8,8% no mesmo período. Após conclusões inequívocas sobre os maléficis da dieta contendo ácidos graxos trans-esterificados (TFAs), foram necessários muitos anos para que os governos determinassem a sua substituição. Mesmo assim, não estão claros os seus sucedâneos, a sua segurança e seu comportamento metabólico no homem. A adaptação geneticamente estabelecida durante a evolução coloca em primeiro lugar para utilização como fonte bioenergética os carboidratos, do plasma e do glicogênio hepático. As reservas de açúcar no organismo são limitadas e rapidamente consumidas no jejum. Segundo os estudos com atletas, no esforço agudo as reservas de glicogênio podem ser consumidas em 30 minutos ou menos. A reserva de L-glutamina no plasma é a segunda fonte de substrato bioenergético, já que este aminoácido pode ser convertido em L-alanina e piruvato, com acesso imediato ao ciclo de Krebs. Somente quando as reservas de L-glutamina caem são disparados os mecanismos da lipólise nos adipócitos e a β -oxidação dos ácidos graxos, na mitocôndria. Esta é a razão pela qual exercícios de curta duração não contribuem para reduzir o acúmulo de gordura branca (WAT = white adipose tissue). Restrição Calórica (CR) é o único meio cientificamente comprovado que aumenta a longevidade em mamíferos e humanos, além de reduzir o ganho de peso. Desde a primeira observação, o relato de McCay & cols. em ratos, estudos realizados quatro décadas após comprovaram a extensão da vida em animais submetidos à CR. É de se ressaltar o estudo realizado por Miyagi no Japão (Okinawa), que forneceu subsídios importantes para corroborar em humanos as descobertas sobre restrição calórica e longevidade em animais. Outra intervenção nutricional que vem ganhando espaço nas pesquisas é a restrição à metionina (MR). Alguns estudos realizados nos portadores de homocistinúria homozigótica acabaram por indicar alterações importantes no catabolismo dos lipídios pela MR. Os resultados obtidos nos estudos com MR em animais são, mais do que encorajadores, surpreendentes, com aumento na taxa de oxidação dos ácidos graxos. Proteínas, fatores de crescimento, hormônios e peptídeos estão envolvidos no balanço energético e ganho de peso, controlando o binômio LIPOGÊNESE x LIPÓLISE. Adenosina Mono Fosfato-Ativado Proteína Quinase [AMPK] é uma enzima que funciona como sensor dos níveis de energia no organismo. AMPK controla a função de outra enzima que regula a liberação dos ácidos graxos dos adipócitos: sirtuína-1 (SIRT-1). Esta regulação ocorre através do aumento da disponibilidade de NAD⁺ na célula. Até o momento foram identificadas sete sirtuínas. É importante

Correspondência

Celio Mendes de Almeida Filho
Rua Campinas, 194/201 - Grajaú
20561-250 - Rio de Janeiro/RJ
Brasil
E-mail: cmendes99@gmail.com

ressaltar que todas elas foram associadas, de alguma forma, com a regulação do metabolismo energético. A mais estudada - SIRT1 - é apontada como principal efetora na restrição calórica (CR), com redução de peso, regulação dos níveis de triglicerídeos, redução do estresse oxidativo celular e aumento da longevidade em animais. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) representam uma família de receptores nucleares intimamente ligados à lipólise no fígado e no músculo esquelético (PPAR- α) e à adipogênese (PPAR- γ). SIRT1 promove ativação dos PPAR- α , resultando em redução dos níveis de lipídios circulantes. Recentemente constatou-se que a lipidemia pós-prandial é mais importante na detecção das doenças cardiovasculares. Diversas pesquisas mostraram que a ativação dos PPAR- α contribui para a redução da lipidemia pós-prandial. Em face das inúmeras descobertas sobre os efeitos benéficos da CR ativados pelas sirtuínas, especialmente SIRT1, é natural o grande interesse despertado e a busca de moléculas naturais indutoras dessa família de enzimas. Tais produtos têm sido chamados “mimetizadores” das sirtuínas, ou simuladores dos efeitos das sirtuínas. Dentre os estudados até agora, os fitocompostos resveratrol e kaempferol são os que apresentaram maior eficiência em animais. Entretanto, moléculas sintéticas que se candidatam a novas drogas já estão sendo desenvolvidas, com potência infinitamente maior (SRT501, SRT1702). O acúmulo de gordura favorece o estado pró-inflamatório e pró-oxidante - nos adipócitos foi descrito sistema similar ao dos macrófagos e células “T” para a produção de citocinas. Também tem sido verificado que o aumento das citocinas nos adipócitos leva à infiltração celular no tecido adiposo por células do sistema imune, mormente macrófagos. Esta infiltração não só contribui para aumentar mais e mais o nível das citocinas, como também aumenta a massa gordurosa branca (WAT). Por fim, é preciso atentar que variações na expressão genética humana podem mudar o comportamento metabólico individual e romper a homeostase bioenergética. Diversos polimorfismos que prejudicam o catabolismo lipídico foram identificados, os principais atingindo os genes controladores de PPAR- γ , TNF- γ (tumour necrosis factor- α), IL-6 (interleucina-6), Apolipo A1 (apolipoproteína A1) e a família de enzimas antioxidantes glutathione peroxidase (GPx). É importante perceber, entretanto, que uma nutrição adequada, incorporando os nutracêuticos que favorecem a expressão da homeostase bioenergética - a nutrigenética - pode ajudar na redução da obesidade. Por outro lado, uma restrição calórica ajustada individualmente e a adoção de atividade física, são necessárias a esse processo. Seleção alimentar, especialmente visando regular a carga de metionina na dieta, parece ser outra perspectiva interessante para a melhoria da taxa de oxidação dos lipídios no organismo. Nutracêuticos de pesquisas mais recentes, assim como drogas que deles possam se originar, virão auxiliar nas modificações metabólicas que favorecem o combate à obesidade. Porém, segundo percebemos, não será possível romper esse ciclo vicioso sem a educação ostensiva cultivando novos hábitos alimentares saudáveis, informando sobre a imperiosa necessidade de manter atividade física e alertando sobre o consumo alcoólico excessivo. Assim, é preciso escolher conscientemente o caminho a seguir: obesidade, ou longevidade.

Palavras-chave: Homeostase Bioenergética, Obesidade, Longevidade.

In Search of the Bioenergetic Homeostasis : Obesity or Longevity

ABSTRACT

This article will be published in four parts. Conclusion will be present in final (fourth) part. Overweight and obesity occurs in a alarming way owing to changes in eating habits and “modus vivendi” in modern society, with the sedentary life. In USA it is lovable that 65% of the population are over the weight, revealing a scary augmentation when compared with values of researches in 1980's decade. In Brazil the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) and Ministry

of Health reported a research that carried out statistical data from years 2002/2003 in which 40.6% of the population >20 years old were at overweight - 10.5 million were obese. Statistical data from IBGE showed that overweight in male raised from 18.6% to 41%, only in three decades, while obesity raised from 2.8% to 8.8% in the same period. Even after unmistakable conclusions about the health hazards of trans fatty acids (TFAs) in human diet, many years were spent until governments decided to command its substitution in food - and is not clear if the substitutes of TFAs are appropriate to lipidic metabolism in man. The genetic adaptation settled during evolution puts at first place carbohydrates as primary energetic source, from plasma and hepatic glycogen. The amount of glucose in the body are limited e fastly spent under fasting. According to researches with athletes, the glycogen reserve in liver would waste way in 30 minutes or less, under wearing exercise. The L-glutamine stock in plasma is the second fuel source to bioenergetics, since it can be converted to L-alanine and pyruvate, with direct access to Krebs's cycle. Only when L-glutamine are grieved, lipolysis in adipocytes and fatty acid oxidation mechanisms in mitochondria can be triggered. This is the reason why short term exercise does not change white adipose tissue (WAT). Caloric restriction (CR) is the only procedure scientifically proven that augments longevity and decreases body weight in mammals. First observation was made by McCay, in rats - four decades after him studies confirmed that CR extends life span in animals. We need to emphasize one study by Miyagi, in Japan (Okinawa), the first one that brought important subsidy to corroborate in humans the animal data about longevity from CR protocols. Another nutritional intervention that comes to get more attention is the methionine restriction (MR). Some studies about special nutrition applied to homozygotic homocystinuric patients with MR show, at last, significant changes - stimulation - in fat oxidation, a curious finding to investigate. Proteins, growth factors, hormones and peptides are involved in energy homeostasis, all controlling lipogenesis "versus" lipolysis. Adenosine Mono Phosphate-Activated Protein Kinase (AMPK) is an enzyme the works as a sensor of the energy reserves organism. AMPK regulates sirtuin-1 (SIRT-1), a deacetylase enzyme of sirtuin family, which controls the release of fatty acids from adipocytes. This regulation occurs through self-analysis of the NAD⁺ availability in the cytoplasm. Until now there were been discovered seven sirtuins, all of them linked with energy homeostasis. The most studied is SIRT-1, known as the principal effector of the CR results, including loss of weight, regulation of triglycerides (TG) levels in plasma, reduction of cell oxidative stress and expansion of the life span in animals. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) are a family of nuclear receptors closely related to lipolysis in liver and skeletal muscle (PPAR- α) and with the adipocyte differentiation (PPAR- γ). SIRT-1 promotes activation of PPAR- α , resulting in lower levels of circulating lipids. Recently was attested that the post-prandial lipidemia is more important to the early detection of cardiovascular diseases (CVD) and PPAR- α shows a reduction in post-prandial lipidemia. Concerning to several findings and beneficial effects from CR, it seems occur by the sirtuins activation, especially SIRT-1, and it could be expected a raising interest on research with molecules named "mimetics of sirtuins", inductors of their activity. Between the most studied until now, the natural phytochemicals resveratrol and kaempferol are the most effective in animals and humans. However, synthetic molecules are in perspective of new drugs and have been already developed, with higher potency (SRT501, SRT1702). The accumulation of fat facilitates pro-inflammatory and pro-oxidant states. In adipocytes has been described a similar system that produces inflammatory factors - like cytokines - that we found in macrophages and T cells. It was confirmed that elevated cytokine levels in adipocytes led to cellular infiltration of immune cells on adipose tissue, especially in WAT. This infiltration not only contributes to raise more and more cytokines, but also to augments the tissue volume in WAT. Finally, we need attempt that variations on genetic expression in humans can change the individual metabolism and disrupt bioenergetics homeostasis. Several polymorphisms that cause damage to lipidic catabolism were described, the most important are changes in genes that controls PPAR- γ , tumour necrosis factor- α

(TNF- α), interleukin 6 (IL-6), apolipoprotein A1 (ApoA1) and the family of antioxidant enzymes glutathione peroxidases (GPx). It is important to realize that good nutrition, adopting nutraceuticals that induces the genetic expression of bioenergetics homeostasis - the nutrigenetic - could help firmly to counteracts the spreading of obesity in humans. On the other hand, CR adjusted to each one and adoption of individual exercise programs are essential actions in this goal. Food selection, like methionine restriction, seems, also, an interesting perspective to optimize the fatty acids oxidation in our metabolism. Nutraceuticals from recent researches, as well drugs that have been developed from them, will come to help us to reach the changes in metabolism against obesity. However, as we realize, it will not possible to disrupt this vicious cycle of obesity without ostensible education dictating new healthy eating habits, speaking about the imperative need of physical activity and warning of excessive alcohol consumption. So, we need consciously to choose the way to go: obesity or longevity.

Key words: Bioenergetic Homeostasis, Obesity, Longevity.

¹Farmacêutico-Bioquímico. Professor de Pós-Graduação da Universidade Veiga de Almeida.

PARTE IV - Final

Inflamação: causa ou efeito da obesidade? Ou ambos?

O acúmulo de gordura favorece o estado pró-oxidante e pró-inflamatório e no tecido adiposo²⁰⁴ - nos adipócitos foi descrito sistema similar ao de macrófagos e células "T" na produção de citocinas²⁰⁸. Também foi verificado

que o aumento de citocinas nos adipócitos leva à infiltração do tecido adiposo por células do sistema imune, mormente macrófagos. A infiltração de macrófagos não só eleva a liberação de citocinas, como também aumenta o volume do tecido adiposo e a compressão dos tecidos adjacentes, piorando o quadro inflamatório:

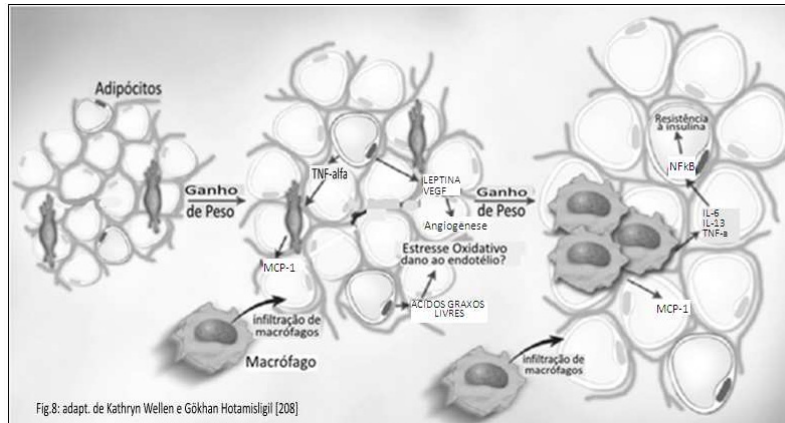
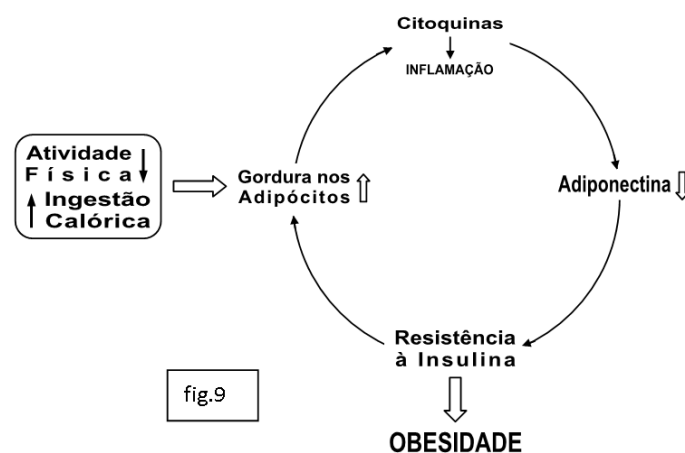


Fig.8: na obesidade o tecido adiposo se caracteriza por inflamação e infiltração progressiva de macrófagos, que contribui para o avanço da adipogênese. Aumento no volume de gordura dos adipócitos leva as células a mudanças secretoras: liberação de $\text{TNF-}\alpha$, que estimula os préadipócitos a produzirem MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*). Da mesma forma células endoteliais secretam MCP-1 em resposta às citocinas e contribuem para a atração de macrófagos para o tecido adiposo. O fato da expressão de MCP-1 ser anterior a outros marcadores dos macrófagos faz supor que sua liberação inicial parte de outras células. Ocorre, simultaneamente, estimulação da produção de leptina e diminuição de adiponectina, o que contribui para mais acúmulo de macrófagos. A liberação de VEGF (*vascular endothelium growth factor*) estimula crescimento vascular. A compressão do endotélio pela expansão gordurosa e a lipólise local desordenada reforça o recrutamento de macrófagos pelo tecido adiposo, perpetuando um ciclo vicioso.

Por outro lado, o aumento de citocinas [$\text{TNF-}\alpha$, IL-6] inibe a liberação de hormônios importantes que atuam no metabolismo contra

a obesidade, como a adiponectina. Assim, parece que estamos diante de um ciclo de retroalimentação:



Há provas suficientes que o acúmulo de gordura abdominal e visceral contribui para o desenvolvimento da resistência à insulina, levando ao diabetes II - um dos mecanismos é a internalização do GLUT-4 (*glucose transporter 4*) na membrana celular. O que ainda não havia sido suficientemente discutido é que o acúmulo de gordura predispõe, intrinsecamente, à gênese de peróxidos lipídicos e outras moléculas como isoprostanos, isofuranos e epóxidos, todos capazes de ativar os mecanismos inflamatórios.

Conforme já abordamos anteriormente, esses subprodutos da gordura dispararam os fatores pró-inflamatórios, entre eles **NFkB** e **TNF- α** . Isto ativa a diferenciação dos adipócitos desordenada e lipólise desregulada - **TNF- α** inibe a oferta de PERILIPINA, proteína que modula a atividade das lipases. Tanto a diferenciação dos adipócitos como a lipólise são mecanismos que, desregulados, concorrem para a liberação descoordenada dos ácidos graxos, impactando a β -oxidação e a biogênese mitocondrial, necessárias para a efetiva oxidação dos lipídios.

Outro aspecto relevante é que **TNF- α** e **NFkB** aumentam a gênese de espécies ativas do oxigênio, lesivas para as estruturas dos receptores insulínérgicos. A elevação de outros marcadores inflamatórios já foi detectada em indivíduos obesos: IL-6, IL-8 e proteína “C” reativa²⁰⁵⁻²⁰⁷, ficando clara a influência da inflamação na obesidade.

Novas drogas que estão sendo desenvolvidas a partir da molécula do resveratrol (SRT501 e SRT1720) estão mostrando potente atividade anti-**TNF- α** mesmo sob estimulação do lipopolissacarídeo (LPS).

Além do quantum de calorias na dieta, as fontes dessas calorias determinam a gravidade da obesidade. Quanto mais essas calorias sejam preenchidas por lipídios, especialmente ácidos graxos saturados, de cadeia longa ou transesterificados, mais crítica se tornam os níveis de lipoperóxidos estimulantes do **TNF- α** . Segundo Curti et al., no artigo de revisão²⁰⁴, relevantes mecanismos secundários inflamatórios que comprometem o metabolismo lipídico são:

Mecanismos subjacentes que prejudicam o metabolismo lipídico		
Acumulação de Diacil-Glicerol	Ativação do Fator NFkB	Aumento na Expressão de Protein Kinase C (PKC)
Aumento de Mitogen Activated Protein Kinases (MAPK)	Diminuição de PGC-1 α	Diminuição de Adiponectina
Atração e Infiltração Celular (macrófagos e neutrófilos) na Massa Gordurosa Branca (WAT)		

NFkB: *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*; PGC-1 α : *peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α*

É importante lembrar que as descobertas sobre os efeitos da **CR** mostraram, coerentemente, que um dos principais mecanismos pelo qual ela reverte a resistência à insulina é a redução do estresse oxidativo. Isto é relatado em todos os estudos que investigaram profundamente a **CR**. No processo inflamatório da obesidade **TNF- α** é o marcador que mostrou constância nas medições em indivíduos obesos, aparecendo invariavelmente aumentado. Sabemos que este fator é um dos mais poderosos ativadores do NFkB, o fator de transcrição considerado o “maestro” da inflamação, pois modula a síntese de proteínas e vários fatores pró-inflamatórios: citocinas (IL-1, IL-6, IL-8), ciclooxigenases e leucotrienos (PGE2, LKB4), óxido nítrico sintase induzida (iNOS). Além destes marcadores inflamatórios, Siervo et

al.²⁰⁹ registraram em crianças obesas um aumento significativo de proteína “C” reativa.

Mecanismos de Lipogênese:

A sensibilidade ao radical acetila é o principal mecanismo da lipogênese, que ocorre no fígado e no tecido adiposo - acetila é o principal combustível para o sistema aeróbico bioenergético, alimentando o ciclo de Krebs (ciclo do ácido cítrico) e a cadeia respiratória mitocondrial (CRM). A maneira mais eficiente de armazenamento de acetila é através da síntese de ácidos graxos, que conjuga várias moléculas de acetila. Portanto, a lipogênese é uma estratégia de sobrevivência do organismo, onde os ácidos graxos após sintetizados, são compactados na forma de triglicerídeos. Os carboidratos são, no aspecto quantitativo, a mais

importante fonte de acetila presente na dieta - em segundo lugar, sob essa mesma ótica, vêm os lipídios [Fig.10]. Entretanto, não se pode olvidar que o álcool etílico tem relação molecular direta com a produção de acetila no fígado, assim o consumo exagerado de bebidas alcoólicas aumenta o aporte de acetila.

No tecido adiposo a esterificação dos ácidos graxos com o glicerol forma TG que são armazenados nos adipócitos. No fígado, os TG

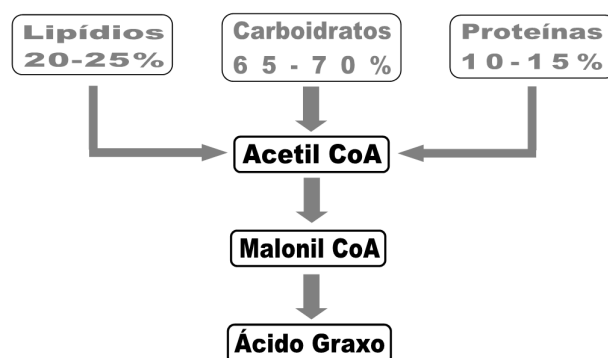
ali produzidos formam as VLDL (*very low density lipoproteins*), e são exportados para outros tecidos.

Enzimas indiretamente envolvidas na oferta de acetila ou piruvato:

Citrato liase: citrato + CoA + ATP $\rightarrow$ acetil CoA + oxaloacetato + ADP + Pi.

Malato desidrogenase: oxaloacetato + NADH $\rightarrow$ Malato + NAD⁺.

Enzima Málica: malato + NADP $\rightarrow$ piruvato + NADPH.



A inibição da citrato liase pode ser obtida com o hidroxicitrato, presente em fitoterápicos como *Garcinia cambogia*, usada para modular a lipogênese. Um estudo publicado no *British Journal of Nutrition*²²⁹ verificou que doses orais de 500mg de hidroxicitrato foram capazes de aumentar a glicogenólise pós-prandial, reduzindo a lipogênese. Onakpoya & cols., porém, afirmam em sua revisão²³⁰ que a redução de peso com hidroxicitrato é pequena, do ponto de vista estatístico. Em nossa observação, quase sempre os estudos citados naquela revisão usaram de extratos vegetais não padronizados, passíveis de grandes variações nos teores dos ativos. Isto pode ter sido um dos motivos para Onakpoya deixar de corroborar o estudo de Cheng & cols²²⁹, além da inadequação das doses usadas em vários estudos.

Mesmo assim, os autores da revisão²³⁰ citam trabalhos considerados protocolarmente corretos, que apontaram redução de peso com o hidroxicitrato.

Enzimas diretamente envolvidas na lipogênese:

Acetil CoA Carboxilase: acetil CoA + HCO₃⁻ $\rightarrow$ malonilCoA

Ácido Graxo Sintase: acetilCoA + 7 malonil CoA $\rightarrow$ Ácido Palmítico

AcilCoA Sintetase: palmitato, oleato +

CoA $\rightarrow$ palmitoil, oleilCoA

Estearil CoA Dessaturase (SCD1): ácidos graxos saturados $\rightarrow$ ácidos graxos insaturados $\rightarrow$ triglicerídeos

Para esse grupo ainda são insuficientes os dados sobre compostos que atuam na inibição enzimática, reduzindo a lipogênese. Condutas metabólicas, como a restrição à metionina (parte I), mostraram redução na atividade de SCD1.

A eficiência da lipogênese é de tal grandeza que todas as fontes alimentares podem contribuir para sua ocorrência (Fig. 10). Além disso, o consumo excessivo de álcool etílico pode somar uma carga extra significativa de acetila, como veremos a seguir.

Álcool Etílico na Obesidade:

O metabolismo do álcool etílico nos humanos parece ser bem antigo, uma vez que nos deparamos com uma enzima específica - a acetaldéido desidrogenase. A partir da ingestão do álcool, sua absorção se inicia rapidamente na mucosa estomacal, contrariando a regra da grande maioria de substâncias, drogas e nutrientes, cuja absorção se dá em nível intestinal.

Essa característica tão diferente se deve à peculiaridade da molécula do álcool etílico, de pequeno peso molecular e dotada de uma carac-

terística química especial: boa hidrossolubilidade e razoável lipossolubilidade. Dessa forma, o álcool etílico consegue obter o maior índice de absorção na mucosa gástrica, embora possa também ser absorvido no intestino delgado.

Após a absorção, quando o álcool entra na corrente sanguínea, sua primeira passagem hepática ativa os sistemas de biotransformação, de quatro maneiras diferentes e complementares, na ordem:

Sucessivas oxidações, catalisadas por álcool desidrogenase (ADH) e acetaldeído desidrogenase (ALDH), ambas dependentes do NAD^+ e tendo molibdênio como metal catalisador;

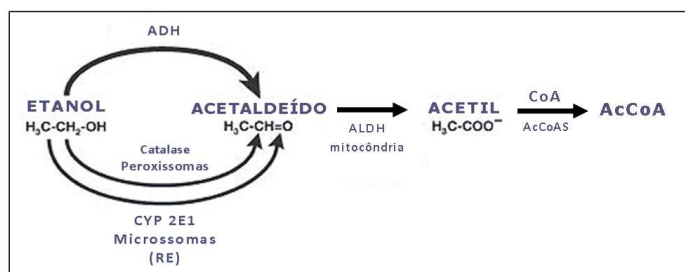
Reação com catalase nos peroxisso-

mos;

Reação com oxidases do CYP 2E1 (citocromo 2E1);

Pequenas quantidades de álcool podem interagir com ácidos graxos formando ésteres etílicos dos ácidos graxos (FAEEs), que são tóxicos para o fígado e o pâncreas - podem causar cirrose e pancreatite.

O metabolismo do álcool gera uma carga elevada de espécies reativas do oxigênio (radicais livres), a começar pelo aumento do anion superóxido ($\text{O}_2^\bullet$), seguido por peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e hidroxila ($\text{OH}^\bullet$). O álcool etílico provoca inflamação no fígado e está ligado à infiltração gordurosa nesse órgão - esteatose hepática.



A esteatose ocorre basicamente pela grande oferta de acetila (AcetilCoA) no fígado, fruto do metabolismo (Fig.11), que estimula a lipogênese hepática. Assim, ao consumir bebidas alcoólicas em excesso, é preciso considerar que aporte da lipogênese será maior, com repercussões negativas: dislipidemias, síndrome metabólica e obesidade. Por outro lado, o estresse oxidativo gerado pelo álcool etílico influencia o fenômeno inflamatório no tecido adiposo, contribuindo para a resistência à insulina e diabetes II.

Expressão Genética e Predisposição à Obesidade:

Variações na expressão genética humana podem mudar o metabolismo e a homeostase bioenergética. Polimorfismos podem surgir por vários motivos, incluindo as interferências de uma nutrição inadequada.

Segundo Curti & cols²⁰⁴, corroborando tantas pesquisas já publicadas, a redução da ingestão de gordura saturada e o acréscimo de grãos integrais, frutas, vegetais, carnes magras e óleos com predominância de ácido oléico, podem reduzir a incidência de doenças metabólicas.

Havendo predisposição genética, uma dieta mal orientada (excesso de gordura saturada e carboidratos refinados; baixa ingestão de antioxidantes), pode levar rapidamente à obesidade.

Principais Polimorfismos Genéticos Associados com Obesidade:

PPAR- γ

O polimorfismo mais encontrado para este receptor nuclear hormonal é o SNP (single-nucleotide polymorphism) tipo Pro12Ala, onde ocorre a substituição de L-alanina por L-prolina no códon 12. Ele está associado ao diabetes tipo II e obesidade e apresenta incidência de acordo com a origem étnica - 14 a 15% de ocorrência em caucasianos. No estudo de Frederiksen & cols²¹⁰ foi relatada maior incidência do polimorfismo Pro12Ala nos indivíduos com resistência à insulina, quando comparados ao padrão Ala/Ala. Outra diferença, mais marcante, foi o perfil de TG no plasma: menor nos indivíduos tipo genético Ala/Ala. As medidas da circunferência abdominal apresentaram apenas ligeiro aumento no grupo heterozigótico Pro12Ala.

Embora ainda haja alguma controvérsia

sobre a influência do polimorfismo Pro12Ala na obesidade, a maioria dos estudos aponta relação positiva entre ambos. Sobre a incidência do diabetes tipo II, mesmo um estudo que não constatou relação de Pro12Ala com obesidade²¹¹ confirmou que esse polimorfismo apresenta tendência à dislipidemia (TG) e ao diabetes II. Existem muitas provas de que esse polimorfismo (Pro12Ala) seja, de fato, causador da elevação de TG no plasma, aumento da resistência à insulina e obesidade²¹²⁻²¹³.

TNF- α

Este fator tem um papel preponderante na inflamação, junto com NFkB. Está bastante documentado que, na obesidade, o TNF- α encontra-se aumentado e desempenha papel importante no desenvolvimento da resistência à insulina. A concentração de TNF- α em cultura de hemácias humanas mostra boa estabilidade, o que permite checar as variações significativas segundo o genótipo²¹⁴.

A pesquisa de Sobti & cols²¹⁵ avaliou e comparou 688 voluntários, sendo 250 portadores de síndrome metabólica (MS), 224 obesos com doença coronariana (CAD) e diabetes II e, por fim, 214 controles. Na busca de conclusões sobre o polimorfismo TNF α -308G/A, verificou-se que os pacientes com CAD/Diabetes II tinham relação com esse genótipo, assim como diabéticos II. O genótipo TNF α -308A/G apresentou certo efeito de proteção contra CAD.

O genótipo TNF α -308A apresentou forte relação com obesidade, CAD e diabetes II nos pacientes com síndrome metabólica. Os autores concluíram que variações heterozigóticas TNF α -308G/A podem ser importantes fatores de risco para desenvolvimento da síndrome metabólica, diabetes tipo II e obesidade, tanto em homens como mulheres. Por outro lado, a variação A/G parece exercer ação preventiva sobre a ocorrência de doença coronariana nos pacientes obesos e portadores de diabetes II.

Outros estudos relacionados por Curti & cols²⁰⁴ confirmam que a variação TNF α -308A também está associada com maior predisposição para doenças infecciosas e autoimunes. Nos indivíduos não obesos portadores de TNF α -308A a constatação de níveis elevados de marcadores pró-inflamatórios (proteína “C” reativa) foi verificada em alguns estudos, mas não em todos. Talvez isso possa ser explicado por variações na seleção

de voluntários e amostragem, já que há indicativos da relação das variações polimórficas do TNF α -308A/G com inflamação.

Outros polimorfismos para o gene TNF- α tem sido investigados (238/G, 376/A), mas os resultados iniciais foram conflitantes para a relação com diabetes tipo II. Entretanto, os tipos 238/G, 308/A e 376/G estão ligados ao aumento da produção de TNF- α .

IL-6

Esta é uma interleucina pró-inflamatória secretada por larga variedade de células, incluindo os adipócitos. Há indícios, porém, de que ela possa atuar, em certas circunstâncias, modulando a síntese de citocinas antinflamatórias. Nas inflamações crônicas seus efeitos parecem ser estimulantes da cascata pró-inflamatória das citocinas.

Nos seres humanos há razoável comprovação de que níveis elevados de IL-6 estão associados com obesidade e gordura visceral¹²¹⁸⁻²¹⁹. Al-Gayyar & cols²¹⁶ perceberam níveis elevados de IL-6 nos pacientes com síndrome metabólica e cirrose não alcoólica, enquanto investigavam os efeitos de ômega-3 (óleo de peixe) em doses diárias de 2g. Os pacientes tratados com óleo de peixe mostraram redução nos marcadores inflamatórios, especialmente IL-6 e TNF- α . Outro aspecto que liga a IL-6 à síndrome metabólica e obesidade é a CRP (proteína “C” reativa), pois essa proteína é dependente da ativação genética de IL-6 para sua produção. Como a CRP é frequentemente apontada em níveis elevados em ambos os casos, síndrome metabólica e obesidade, o aumento de IL-6 é uma forte indicação²¹⁷.

Stephens & cols²¹⁸⁻²²⁰ estudaram a variação polimórfica do gene IL-6/174G>C e concluíram que este polimorfismo aumenta a oferta de IL-6, contribuindo para alterações metabólicas como síndrome metabólica, diabetes tipo II e obesidade. Num de seus estudos preliminares, os autores verificaram que essa alteração polimórfica também induz ao diabetes tipo II²¹⁹. O genótipo -174C alelo foi relacionado com aumento de IMC nos indivíduos com diabetes tipo II.

Estes mesmos autores realizaram outro experimento²²⁰ onde constataram que o polimorfismo IL-6/174G>C é compatível com o desenvolvimento de obesidade, após análise de 571 voluntários selecionados com síndrome metabólica e o estado pré-diabético.

Apolipoproteína A1

Esta lipoproteína é um componente majoritário da fração HDL, cuja síntese ocorre no fígado e no intestino delgado. HDL é um transportador de colesterol que contém uma importante enzima antioxidante, a paraoxonase-1. Ela é responsável pela ação anti-aterogênica da HDL. Uma publicação recente de Life Sciences (Loud, Isabelle, Berrougui & Khalil) concluiu que o complexo HDL-paraoxonase-1 tem ação antiinflamatória²²¹.

Infelizmente, mais de uma dúzia de mutações no gene Apo A1 já foram descritas²⁰⁴, desde rupturas até aberrações e deleções. A super-expressão de Apo A1 protege contra o desenvolvimento de aterosclerose, mesmo sob dieta hiper-gordurosa, mas a mutação conhecida como A-I Milano é causadora de hipo-regulação da HDL e, conforme as pesquisas, consiste na substituição de L-cisteína por L-arginina na posição 173. Da mesma forma, outros polimorfismos (MspIB, PstI, SstI e PvuII RSV) também estão associados com decréscimo na produção de HDL, refletindo uma diminuição nas defesas antioxidantes e associando à maior incidência de doença coronariana²²².

Glutathione Peroxidases

É uma família de enzimas cuja importância para a defesa antiaterogênica é majoritária. As enzimas glutathione peroxidase (GPxs) atuam na reversão dos peróxidos lipídicos, mesmo daqueles formados por vias diretas, não enzimáticas. Wolin²²³ postula que a deficiência de GPx-3 cria um estado pró-trombótico e de disfunção vascular. Em camundongos a deficiência de GPx-3 causa a elevação de P-Selectina, proteína aterogênica, uma vez que estimula a adesão de monócitos ao endotélio vascular e sua infiltração na íntima. A deficiência de GPx-3 tem sido associada com aumento de peróxidos extracelulares e diminuição da disponibilidade de óxido nítrico, além de aumento da agregação plaquetária.

As mais estudadas variedades de GPx são Gpx-1 e Gpx-2. Ambas são fundamentais no tratamento de peróxidos celulares e extracelulares, incluindo H_2O_2 . É conhecido que o peróxido de hidrogênio é o substrato para a gênese do radical livre do oxigênio hidroxila (HO^*), dotado de maior potencial para alterações nas cadeias lipídicas, tanto saturadas como insaturadas. O radical OH^* exibe alta reatividade, capaz de promover

alterações profundas na cadeia lipídica, formando peróxidos tóxicos que estimulam a reação inflamatória - incluindo $TNF-\alpha$ e $NFkB$. A importância da família GPx é de tal envergadura que sua expressão é considerada um dos fatores genéticos da longevidade. Isto se explica de forma lógica, a partir do conhecimento sobre o metabolismo oxidativo celular, onde a enzima antioxidante SOD (superoxide dismutase) promove elevação de H_2O_2 no citoplasma, requisitando maior atividade das peroxiredoxinas (Prxs) e de GPx-1/2. A neutralização do excesso de H_2O_2 evita a explosão oxidativa de radicais OH^* , crítica para as funções celulares. O aumento de OH^* pode, inclusive, ativar mecanismos apoptóticos nas células e interferir com as divisões celulares programadas - o número de Hayflick.

Foi estabelecido que o aumento de peróxidos lipídicos estimula a agregação plaquetária, reduzindo os níveis de NO (óxido nítrico). Quaisquer alterações polimórficas que resultem em diminuição de expressão de GPx-1 e GPx-2 podem, efetivamente, contribuir para sérios prejuízos no metabolismo lipídico.

Jablonska & cols²²⁴ estabeleceram uma relação de eficiência da GPx-1 e o quantum de selênio no plasma. Nos indivíduos examinados a concentração plasmática de selênio foi 54,4mg/L. A relação entre a atividade GPx-1 e a concentração de selênio variou de acordo com os genótipos: Pro/Pro = 0,44; Pro/Leu = 0,35 e Leu/Leu = 0,25. Isto significa que a relação de eficiência foi maior na seqüência Pro/Pro > Pro/Leu > Leu/Leu.

Um estudo realizado no Brasil por Cozzolino & cols²²⁵ confirmou o que foi relatado na pesquisa de Jablonska²²⁴.

Os autores avaliaram a suplementação com nozes brasileiras em mulheres com obesidade mórbida, totalizando 290mg de selênio por dia. A frequência dos genótipos foi de 0,487; 0,378, e 0,135 para Pro/Pro, Pro/Leu e Leu/Leu, respectivamente. No início do estudo 100% dos indivíduos haviam sido considerados como deficientes em selênio. Após a suplementação com as nozes brasileiras (Castanha-do-Pará) houve aumento no selênio plasmático. Adicionalmente, o grupo Pro/Pro mostrou menos danos ao DNA após a suplementação com nozes brasileiras.

Um polimorfismo que já foi identificado - Pro198Leu - tem sido associado com diminuição

da expressão de GPx [223].

Outro polimorfismo - 718C - resultou em diminuição da GPx-4 e foi associado com aumento dos subprodutos da lipoxigenase: hidroperóxidos do ácido araquidônico, leucotrieno A4, leucotrieno B4, todos capazes de causar alterações na permeabilidade vascular. Esses distúrbios na família GPx acarretam sérios aumentos nos subprodutos da peroxidação lipídica enzimática (lipoxigenase), mas também na peroxidação não enzimática a partir do acúmulo de OH^* , que promove alterações nas estruturas derivadas do ácido araquidônico. Essas deformações levam à formação de compostos inflamatórios (isoprostanos, isofuranos), com repercussão direta na cascata inflamatória que ativa a agregação de células do sistema imunológico, especialmente monócitos e macrófagos (fig.8).

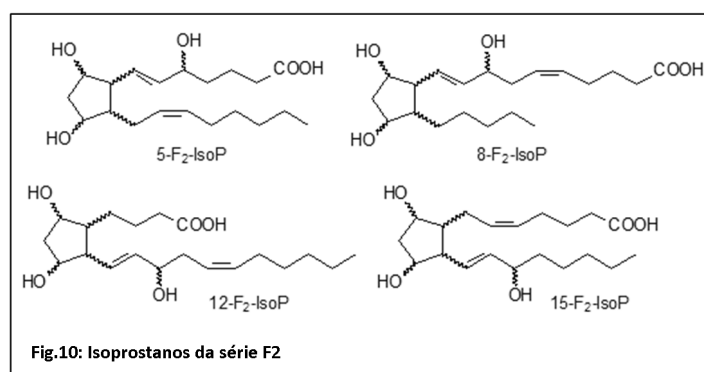
Isoprostanos são compostos similares às prostaglandinas, porém produzidos no organismo a partir de oxidação não enzimática - sem concurso de cicloxigenases - derivados do ácido araquidônico. As reações que produzem os isoprostanos são catalisadas por espécies ativas do oxigênio, mormente o radical hidroxila (OH^*) formado por H_2O_2 de escape à ação de Prx/GPx, sob catálise

de Fe^{+2} ou Cu^{+2} . Estas reações, por não dependerem de enzimas, não estão sujeitas a controle endógeno antioxidante - quanto maior a disponibilidade de ácido araquidônico maior a fuga dos sistemas cicloxigenases 1 e 2.

Embora os isoprostanos apresentem meia-vida curta, possuem potente atividade biológica, especialmente sobre os pulmões e rins. Os isoprostanos da série F2 são os mais ativos biologicamente, sendo originários da prostaglandina H_2 .

Sucessivas transformações dão origem a outros compostos trombóticos e pró-inflamatórios, isotromboxanos e isoketals.

Um trabalho recém publicado²²⁷ mostrou o forte envolvimento dos isoprostanos F2 com diabetes tipo II, através da avaliação urinária em 138 pacientes portadores do diabetes II. Isto vem exigir mais pesquisas com esse grupo de produtos, porque a abrangência de patologias relacionadas aos isoprostanos está sendo rapidamente ampliada. Com a vinculação ao diabetes II, possivelmente surgirão ligações dos isoprostanos com síndrome metabólica e a obesidade.



CONCLUSÕES

O crescimento da incidência do sobrepeso e obesidade, incluindo a variedade mórbida, é um fato incontestável na sociedade moderna. Os motivos mais visíveis são as dietas hipercalóricas e diminuição de atividade física. Esse binômio compõe um quadro inevitável de ruptura da homeostase bioenergética, levando ao acúmulo do excedente energético, contabilizado pelo aumento da oferta de acetilCoA dos carboidratos, lipídios e proteínas. Somando-se a eles, o uso abusivo de bebidas alcoólicas gera uma carga extra e não nu-

tricional de acetilCoA no fígado, podendo agravar o aumento de gordura visceral, esteatose e obesidade. O sistema de armazenamento de reserva energética nos mamíferos é fruto de eficiência metabólica obtida ao longo de milhões de anos de adaptação às condições precárias de obtenção do alimento. Assim, as enzimas que comandam a lipogênese e a adipogênese, controladas por grande variedade de genes, promovem de forma eficiente a estocagem do excesso calórico.

Por outro lado, o sistema absorptivo dos nutrientes não está dotado de seletividade para re-

jeitar a carga calórica excessiva, especialmente os carboidratos que possuem um eficiente e rápido sistema de absorção gastrointestinal. Os lipídios, contando com facilitadores de sua absorção - os ácidos biliares - recebem um tratamento eficiente que leva à sua absorção intestinal. As proteínas representam o grupo alimentar com mais etapas e dificuldades absorptivas, devido à exigência da total fragmentação das cadeias peptídicas antes de atingirem o lúmen intestinal - só podem ser absorvidos os aminoácidos livres ou dipeptídeos, diferentemente dos outros grupos alimentares.

Fica claro que, independente de pequenas variações na proporção entre os macronutrientes (Tab.2), a perspectiva de absorção para carboidratos como fonte bioenergética é priorizada. Após o armazenamento da gordura no tecido adiposo, sua utilização dependerá de rígidos sistemas reguladores, envolvendo múltipla expressão genética e inúmeros hormônios (leptina, adiponectina, visfatina, resistina), enzimas (sirtuínas, enzimas da beta-oxidação, enzimas lipolíticas nos adipócitos) e receptores nucleares (PPARs).

O tecido adiposo retém, ainda, outros nutrientes além da fonte bioenergética - sua utilização obedece a um plano de segurança. Enquanto houver suficiente fornecimento de substratos de rápida transformação bioenergética - carboidratos simples (dissacarídeos) e estabilidade dos níveis plasmáticos de L-glutamina - não serão emitidos sinais químicos e hormonais para utilização da gordura acumulada. Especialmente quando o gasto energético é mantido em níveis baixos, como no sedentarismo moderno das grandes cidades.

Estudos realizados mostram que um grupo de enzimas especiais - as sirtuínas - exerce papéis importantes na mobilização da gordura acumulada. Aliás, a importância dessas enzimas transcende ao catabolismo lipídico, uma vez que muitos estudos citados anteriormente mostram que elas estão firmemente associadas com a longevidade dos mamíferos.

Entre as ações que, confirmadamente, aumentam da atividade de sirt-1 sobre a lipólise nos adipócitos está a restrição calórica (CR). Curiosamente, essa conduta é considerada a única forma comprovada de aumento da longevidade em mamíferos. Em humanos, destarte as dificuldades de realização de pesquisas deste porte, tudo indica no mesmo sentido, haja vista as descobertas com os anciões de Okinawa, no Japão.

CR é um procedimento que não pode ser adotado indiscriminadamente, mas sim ajustado às necessidades individuais, considerando peso, área corporal, hábitos de vida, carga de atividade física. Embora não tenha sido determinada a ingestão calórica na CR, é aceito que esteja compreendida entre 20 e 40% menor em relação aos padrões de 2.000 kcal para mulheres e 2.500 kcal para homens. Nesse caso, CR estaria compreendida entre 1.200-1.600 kcal e 1.500-2000 kcal, respectivamente. A supervisão nutricional adequada deve existir para avaliar as modificações na ingestão de alimentos, de modo a manter os micronutrientes (vitaminas, minerais, antioxidantes, ácidos graxos essenciais) em níveis corretos.

Fitocompostos que mimetizam as ações das sirtuínas compõem, hoje, um grupo alvo de sucessivas e importantes pesquisas, dentre eles resveratrol, epigallocatequina 3 galato, kaempferol, fisetina, buteína.

Outros métodos para regulação do metabolismo lipídico e perda de peso têm sido discutidos, como a restrição nutricional específica. Entre estes destacamos a restrição à metionina (MR). Os resultados obtidos com a MR mostram melhorias no catabolismo lipídico, com flagrante aumento na taxa de oxidação dos ácidos graxos e consequente diminuição no peso corporal, em animais. Em seres humanos, MR não mostrou claramente redução de peso, mas confirmou os achados sobre a otimização metabólica dos lipídios nos animais, incluindo diminuição de TG. A associação entre CR e MR ainda não foi bem explorada.

As pesquisas nesta área estão ativas e há suposições de que os efeitos benéficos da MR são decorrentes, ao menos em parte, da redução que ela promove nos níveis de homocisteína, aminoácido tóxico que já havia sido identificado em diversos estudos, a partir do pioneiro McCully.

Outro aspecto importante na homeostase bioenergética é o equilíbrio na atividade dos receptores nucleares PPARs.

PPARs- α estimulam a lipólise no fígado e músculo esquelético, reduzindo os níveis de lipídios circulantes. PPARs- γ regulam a diferenciação de adipócitos, mecanismo usado para estabelecer nova homeostase nos adipócitos. Está comprovado que adipócitos com nível maior de gordura, diferentes daqueles com menor volume, tornam-se ativos secretores de citoquinas, levando à inflamação e também à infiltração celular no tecido adi-

posso por células do sistema imune. Angiogênese também foi relatada nesta situação.

No capítulo sobre inflamação na obesidade temos uma discussão e relato de sucessivas descobertas sobre as ações nefastas de citocinas sobre hormônios importantes para conter a obesidade, como adiponectina, que promove lipólise e leptina, que, sendo um inibidor natural do apetite, parece estar envolvida com um fenômeno agravante: resistência à leptina.

Descobertas com os ácidos biliares - especialmente ácido taurooursodesoxicólico - mostram seu efeito estimulador na liberação de adiponectina em indivíduos obesos.

Por fim, é de se registrar o grande interesse no mapeamento dos polimorfismos genéticos que contribuem para o avanço da obesidade na sociedade moderna, em várias regiões do planeta. Destes polimorfismos, os que acometem genes $TNF-\alpha$, PPARs, IL-6, Apolipoproteína A1 e as enzimas Glutathione Peroxidases são os que mais despertam interesse, pelas evidências de envolvimento com diabetes tipo II e obesidade. Um novo ramo da nutrição - a nutrigenética - surge com possibilidade de trazer melhorias significativas, a partir da inclusão nutricional de fatores que mimetizam as sirtuínas e podem mudar a resposta dos genótipos frente à obesidade.

Analisando esse vasto contexto sobre o acúmulo de gordura e excesso de peso, percebe-se que durante milhões de anos fomos adaptados a um sistema metabólico que continua vigente, cujo exclusivo objetivo é assegurar a sobrevivência em condições de vulnerabilidade quanto à obtenção dos alimentos. Longos períodos em busca do alimento, consumo limitado de calorias e elevado grau de esforço físico para obtê-las impediam acúmulo significativo de gordura. A abundância de chaves controladoras do resgate da gordura do tecido adiposo - enzimas, hormônios, fatores de crescimento, peptídeos e proteínas - mostra como a gordura é estratégica na sobrevivência dos animais. Entretanto, o seu acúmulo, opostamente, é um incontestável fator que restringe a longevidade.

Nutracêuticos de pesquisas mais recentes, assim como drogas que deles possam se originar, virão auxiliar nas modificações metabólicas que favorecem o combate à obesidade. Porém, segundo percebemos, não será possível romper esse ciclo vicioso sem a educação ostensiva cultivando novos hábitos alimentares saudáveis, informando sobre a imperiosa necessidade de manter atividade física e alertando sobre o consumo alcoólico excessivo. Assim, é preciso escolher conscientemente o caminho a seguir: obesidade, ou longevidade.

REFERÊNCIAS

1. The Epidemic of Obesity. Stein CJ & Colditz GA. *J Clin Endoc Metab*, 2004, 89(6): 2522-2525.
2. Pesquisa Orçamentos Familiares 2002-2003, IBGE/MS (http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=278)
3. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. Kromhout D & cols. *Prev Med*, 1995, 24(3):308-315.
4. Effect of physical activity on glutamine metabolism. Agostini F & Biolo G. *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care*, 2010, 13(1), 58-64.
5. Therapeutic considerations of L-glutamine: a review of the literature. Miller AL. *Altern Med Rev*, 1999, 4(4), 239-248.
6. Dietary glutamine supplementation modulates Th1/Th2 cytokine and interleukin-6 expressions in septic mice. Yeh CL, Hsu CS, Yeh SI & Chen WJ. *Cytokine*, 2005, 31(5), 329-334.
7. Identification of a new fatty acid synthesis-transport machinery at the peroxisomal membrane. Hillebrand M, Gersting SW, Lotz-Havla AS, Schaefer A, Rosewich H, Valerius O, Muntau AC, Gaertner J. *J Biol Chem*, 2011 Nov 1.
8. Genome-Wide profiling of H3K56 acetylation and transcription factor binding sites in human adipocytes. Lo KL, Bauchmann MK, Baumann AP, Donahue CJ, Thiede MA, Hayes LS, d'Esclapart AG & Fraenkel E. *PLoS one*, 2011, 6(6) e-19778.
9. Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC1 α pathway. Chau MDL, Gao J, Yang Q, Wu Z & Gromada J. *PNAS*, 2010, 107(28), 12553-12558.
10. FGF-21/FGF-21 receptor interaction and activation is determined by b-klotho. Kharitonov A & cols. *J Cell Physiol*, 2008, 215, 1-7.
11. Tissue specific expression of b-klotho and fibroblast growth factor (FGF) receptor isoforms determines metabolic activity of FGF-19 and FGF-21. Kurosu H & cols. *J Biol Chem*, 2007, 282, 26687-26695.
12. Betaklotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21. Ogawa Y & cols. *Proc Natl Acad Sci USA (PNAS)*, 2007, 104, 7432-7437.
13. At the crossroad of lifespan, calorie restriction, chromatin and disease. Mostoslavsky R, Esteller M & Vaquero A. *Cell Cycle*, 2010, 9(10), 1907-1912.
14. Neural sirtuin 6 (sirt6) ablation attenuates somatic growth and causes obesity. Schwer B, Schumacher B, Lombard DB, Xiao C, Kurtev MV & cols. *PNAS*, 2010, 107, 21790-21794.
15. Nutrient control of glucose homeostasis through a

- complex of PGC-1 α and sirt-1. Rodgers JT & cols. *Nature*, 2005, 434, 113-118.
16. PPAR- γ : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. Spiegelman BM. *Diabetes*, 1998, 47, 507-514.
17. Transdifferentiation of myoblasts by the adipogenic transcription factors PPAR- γ and C/EBP α . Hu E, Tontonoz P & Spiegelman BM. *PNAS*, 1995, 92, 9856-98860.
18. Studies of gene variants related to inflammation, oxidative stress, dyslipidemia and obesity: implications for a nutrigenic approach. Curti MLR, Jacob P, Borges MC, Rogero MM & Ferreira SR. *J Obesity*, 2011, article ID497401.
19. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. Michalik L, Auwerx J, Berger JP, Chatterjee VK, Glass CK, Gonzalez FJ, Grimaldi PA, Kadowaki T, Lazar MA, O'rahilly S, Palmer CN, Plutzky J, Reddy JK, Spiegelman BM, Staels B & Wahli W. *Pharmacol Ver*, 2006, 58, 726-741.
20. The effect of retarded growth upon the length of the life span and upon the ultimate body size. MacCay CM & cols - *J Nutr*, 1935 (10), 63:79.
21. The effects of dietary caloric restriction on maturity and senescence, with particular reference to fertility and longevity. Ball ZB, Barnes RH, Visscher MB - *Am J Physiol*, 1947 150(3),
22. Influence of diet on survival of mice. Fernandes G, Yunis EJ, Good RA - *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1976 Apr; 73(4), 1279:1283.
23. Differential effects of dietary caloric and protein restriction in the aging rat. Davis TA, Bales CW & cols - *Exp Gerontol*, 1983, 18(6), 427:435.
24. Longevity-assurance mechanisms and caloric restriction. Turturro A, Hart RW - *Ann N Y Acad Sci*, 1991, 621, 363:372.
25. Caloric restriction in non-human primates: a progress report. Roth GS, Ingram DK, Cutler RG - *Aging (Milano)*, 1991 Dec, 3(4), 391:392.
26. Mid-life onset of dietary restriction extends life and prolongs cognitive functioning. Means LW, & cols - *Physiol Behav*, 1993 Sep, 54(3), 503:508.
27. The effects of overfeeding and dietary restriction on Sprague-Dawley rat survival and early pathology biomarkers of aging. Keenan KP & cols - *Toxicol Pathol*, 1994, 22(3), 300:315.
28. Role of caloric restriction in the prolongation of life. McCarter RJ - *Clin Geriatr Med*, 1995 Nov, 11(4), 553:565.
29. Caloric restriction and aging. Weindruch R - *Sci Am*, 1996 Jan, 274(1), 46:52.
30. The physiologic, neurologic, and behavioral effects of caloric restriction related to aging, disease, and environmental factors. Duffy PH & cols - *Environ Res*, 1997, 73(1-2), 242:248.
31. Caloric restriction and aging: an update. Masoro EJ - *Exp Gerontol*, 2000 May, 35(3), 299:305.
32. Caloric intake and aging: mechanisms in rodents and a study in nonhuman primates. Wanagat J, Allison DB & Weindruch R - *Toxicol Sci*, 1999 Dec, 52(2 Suppl), 35:40.
33. Aging and longevity genes. Jazwinski SM - *Acta Biochim Pol*, 2000; 47(2), 269:279.
34. Caloric restriction in primates and relevance to humans. Roth GS, Ingram DK, Lane MA - *Ann N Y Acad Sci*, 2001 Apr, 928, 305:315.
35. Caloric restriction in primates. Lane MA, Black A, Handy A, Tilmont EM, Ingram DK, Roth GS - *Ann N Y Acad Sci*, 2001 Apr, 928, 287:295.
36. Stress resistance by caloric restriction for longevity. Yu BP, Chung HY - *Ann N Y Acad Sci*, 2001 Apr, 928, 39:47.
37. Caloric restriction and aging in primates: Relevance to humans and possible CR mimetics. Lane MA, Mattison J, Ingram DK, Roth GS - *Microsc Res Tech*, 2002 Nov, 59(4), 335:338.
38. Sirtuin gene expression in human mononuclear cells is modulated by caloric restriction. Crujeiras AB, Parra D, Goyenechea E, Martínez JA - *Eur J Clin Invest*, 2008 Sep, 38(9), 672:678.
39. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases myocardial triglyceride content and improves myocardial function. Hammer S, Snel M, Lamb HJ, Jazet IM, van der Meer RW, Pijl H, Meinders EA, Romijn JA, de Roos A, Smit JW - *J Am Coll Cardiol*, 2008 Sep, 52(12), 1006:1012.
40. Calorie restriction, oxidative stress and longevity. López-Torres M, Barja G - *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2008 Jul-Aug, 43(4), 252:260. Spanish.
41. Impact of westernization on the nutrition of Japanese: changes in physique, cancer, longevity and centenarians. Kagawa Y - *Prev Med*, 1978, 7(2), 205:217.
42. Effect of caloric restriction in non-obese humans on physiological, psychological and behavioral outcomes. Redman LM & cols - *Physiol Behav*, 2008 Aug, 4(5).
43. Hungry for life: How the arcuate nucleus and neuropeptide Y may play a critical role in mediating the benefits of calorie restriction. Minor RK, Chang JW, de Cabo R - *Mol Cell Endocrinol*, 2009 Feb, 299(1), 79:88.
44. Effects of caloric restriction on cardiovascular aging in non-human primates and humans. Cruzen C, Colman RJ - *Clin Geriatr Med*, 2009 Nov, 25(4), 733:743.
45. Caloric restriction, SIRT1 and longevity. Cantó C, Auwerx J - *Trends Endocrinol Metab*, 2009 Sep, 20(7), 325:331.
46. Effect of caloric restriction on myocardial fatty acid uptake, left ventricular mass, and cardiac work in obese adults. Viljanen APR & cols - *Am J Cardiol*, 2009 Jun, 103(12).
47. Caloric restriction and longevity: the science and the ascetic experience. Mehta LH, Roth GS - *Ann N Y Acad Sci*, 2009 Aug; 1172, 28:33.
48. Caloric restriction and anti-aging. Shirasawa T - *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 2009 May; 46(3), 222:224. Japanese.
49. SIRT1 and caloric restriction: an insight into possible trade-offs between robustness and frailty. Imai S - *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009 Jul, 12(4),

- 350:356.
50. Caloric restriction and aging: studies in mice and monkeys. Anderson RM, Shanmuganayagam D, Weindruch R - *Toxicol Pathol*, 2009, 37(1), 47:51.
 51. Short-term low calorie diet intervention reduces serum advanced glycation end products in healthy overweight or obese adults. Gugliucci A & cols - *Ann Nutr Metab*, 2009, 54(3), 197:201.
 52. Extending healthy life span--from yeast to humans. Fontana L, Partridge L, Longo VD - *Science*, 2010 Apr 16, 328(5976):321-326.
 53. Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms. Longo VD, Fontana L - *Trends Pharmacol Sci*, 2010, 31(2), 89:98.
 54. Metabolic reprogramming, caloric restriction and aging. Anderson RM, Weindruch R - *Trends Endocrinol Metab*, 2010 Mar; 21(3), 134:141.
 55. The physiologic effects of caloric restriction are reflected in the in vivo adipocyte - enriched proteome of overweight/obese subjects. The physiologic effects of caloric restriction are reflected in the in vivo adipocyte-enriched proteome of overweight/obese subjects. Bouwman FG, Claessens M, van Baak MA, Noben JP, Wang P, Saris WH, Mariman EC. *J Proteome Res*. 2009 Dec; (12):5532-5540.
 56. Effect of caloric restriction in non-obese humans on physiological, psychological and behavioral outcomes. Redman LM, Martin CK, Williamson DA & Ravussin E. *Physiol Behav*, 2008, 94(5), 643-648.
 57. Sirt-1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- γ . Picard F & cols - *Nature*, 2004, 429 (6993), 711:726.
 58. Cross-regulation of C/EBP α and PPAR γ controls the transcriptional pathway of adipogenesis and insulin sensitivity. Wu Z & cols - *Mol Cell*. 1999 Feb, 3(2), 151:158.
 59. ADD1/SREBP-1c is required in the activation of hepatic lipogenic gene expression by glucose. Foretz M & cols - *Mol Cell Biol*, 1999, 19(5), 3760:3768.
 60. Impact of caloric and dietary restriction regimens on markers of health and longevity in humans and animals: a summary of available findings. Trepanowski JF, Canale RE, Marshall KE, Kabir MM, Bloomer RJ. *Nutr J*. 2011 Oct 7;10:107.
 61. SIRT1 and caloric restriction: an insight into possible trade-offs between robustness and frailty. Imai S. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009 Jul;12(4):350-6.
 62. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. Anson RM, Guo Z, de Cabo R, Iyun T, Rios M, Hagepanos A, Ingram DK, Lane MA, Mattson MP. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 May 13;100(10):6216-62.
 63. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. Varady KA, Hellerstein MK. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jul;86(1):7-13.
 64. Relative role of caloric restriction and exercise training upon susceptibility to isoproterenol-induced myocardial infarction in male rats. Crandall DL, Feirer RP, Griffith DR, Beitz DC. *Am J Clin Nutr*. 1981 May;34(5):841-842.
 65. Tandem action of exercise training and food restriction completely preserves ischemic preconditioning in the aging heart. Abete P, Testa G, Galizia G, Mazzella F, Della Morte D, de Santis D, Calabrese C, Cacciatore F, Gargiulo G, Ferrara N, Rengo G, Sica V, Napoli C, Rengo F. *Exp Gerontol*. 2005 Jan-Feb;40(1-2):43-50.
 66. Effects of caloric restriction and exercise on age-related, chronic inflammation assessed by C-reactive protein and interleukin-6. Kalani R, Judge S, Carter C, Pahor M, Leeuwenburgh C. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Mar;61(3):211-217.
 67. Lifelong exercise and mild (8%) caloric restriction attenuate age-induced alterations in plantaris muscle morphology, oxidative stress and IGF-1 in the Fischer-344 rat. Kim JH, Kwak HB, Leeuwenburgh C, Lawler JM. *Exp Gerontol*. 2008 Apr;43(4):317-329.
 68. Mortality rate and longevity of food-restricted exercising male rats: a reevaluation. Holloszy JO. *J Appl Physiol*. 1997 Feb;82(2):399-403.
 69. Moderate caloric restriction increases diaphragmatic antioxidant enzyme mRNA, but not when combined with lifelong exercise. Deruisseau KC, Kavazis AN, Judge S, Murlasits Z, Deering MA, Quindry JC, Lee Y, Falk DJ, Leeuwenburgh C, Powers SK. *Antioxid Redox Signal*. 2006 Mar-Apr; (3-4):539-57.
 70. Hepatic oxidative stress during aging: effects of 8% long-term calorie restriction and lifelong exercise. Seo AY, Hofer T, Sung B, Judge S, Chung HY, Leeuwenburgh C. *Antioxid Redox Signal*. 2006 Mar-Apr;8(3-4):529-538.
 71. Crucial dietary factors in maximizing life span and longevity in autoimmune-prone mice. Kubo C, Johnson BC, Gajjar A, Good RA. *J Nutr*. 1987 Jun;117(6):1129-1135.
 72. Effect of lipid restriction on mitochondrial free radical production and oxidative DNA damage. Sanz A, Caro P, Sanchez JG, Barja G. *Annals N Y Acad Sci*. 2006 May;1067:200-209.
 73. Carbohydrate restriction does not change mitochondrial free radical generation and oxidative DNA damage. Sanz A, Gómez J, Caro P, Barja G. *J Bioenerg Biomembr*. 2006 Dec;38(5-6):327-333.
 74. Cysteine supplementation reverses methionine restriction effects on rat adiposity: significance of stearyl-coenzyme A desaturase. Elshorbagy AK, Valdivia-Garcia M, Mattocks DA, Plummer JD, Smith AD, Drevon CA, Refsum H, Perrone CE. *J Lipid Res*. 2011 Jan;52(1):104-112.
 75. Methionine restriction effects on mitochondrial biogenesis and aerobic capacity in white adipose tissue, liver, and skeletal muscle of F344 rats. Perrone CE, Mattocks DA, Jarvis-Morar M, Plummer JD, Orentreich N. *Metabolism*. 2010 Jul;59(7):1000-11.
 76. Methionine restriction decreases visceral fat mass and preserves insulin action in aging male Fischer 344 rats independent of energy restriction. Malloy VL, Krajcik RA, Bailey SJ, Hristopoulos G, Plummer JD, Orentreich N. *Aging Cell*. 2006 Aug;5(4):305-314.

77. Dietary methionine restriction increases fat oxidation in obese adults with metabolic syndrome. Plaisance EP, Greenway FL, Boudreau A, Hill KL, Johnson WD, Krajcik RA, Perrone CE, Orentreich N, Cefalu WT, Gettys TW. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May;96(5): E836-840.
78. Sparing of Methionine Requirements: Evaluation of Human Data Takes Sulfur Amino Acids Beyond Protein. Fukagawa N. *J Nutr*, 2006, 136, 1676S-1681S, June Supplement, 5th Amino Acid Assessment Workshop: Session II.
79. Dietary cysteine reduces the methionine requirement in men. Marco Di Buono, Linda J Wykes, Ronald O Ball and Paul B Pencharz. *Am J Clin Nutr*, 2001, 74(6), 761-766.
80. The In Vivo Sparing of Methionine by Cysteine in Sulfur Amino Acid Requirements in Animal Models and Adult Humans. Ball RO, Courtney-Martin G & Pencharz PB. *J Nutr*, 2006, 136:1682S-1693S, June Supplement: 5th Amino Acid Assessment Workshop: Session II.
81. Adipose tissue adiponectin production and adiponectin serum concentration in human obesity and insulin resistance. Hoffstedt J, Arvidsson E, Sjölin E, Wahlen & Arner P. *J Clin Endoc Metab*, 2004, 89(3), 1391-1396.
82. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Jun;20(6):1595-1599.
83. Circulating adiponectin levels are reduced in nonobese but insulin-resistant first-degree relatives of type 2 diabetic patients. Pellmé F, Smith U, Funahashi T, Matsuzawa Y, Brekke H, Wiklund O, Taskinen MR, Jansson PA. *Diabetes*. 2003 May;52(5):1182-1186.
84. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 May;86(5):1930-1935.
85. Can animal models of disease reliably inform human studies? Der Worp HB, Howells DW, Sena ES, Porritt MJ, Rewell S, O'Collins V & Macleod MR. *PloS Medicine*, 2010, 7(3).
86. Translating animal research into clinical benefit. Hackam DG. *Brit Med J*, 2007, 334, 163-164 editorials.
87. Translation of research evidence from animals to humans. Hackman DG & Redelmeier DA. *JAMA*, 2006, 296 (14), research letter.
88. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. McCully KS. *Am J Pathol*, 1969, 56(1), 111-128.
89. Hyperhomocysteinemia and the presence of cardiovascular disease are associated with kynurenic acid levels and carotid atherosclerosis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Pawlak K, Mysliwiec M, Pawlak D. *Thromb Res*. 2011 Sep 8.
90. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A, Pradhan J, Ference B, Burack RC, Jacob S, Afonso L. *J Am Coll Cardiol*. 2011, 58(10):1025-1033.
91. Relationship between lipid profiles and plasma total homocysteine, cysteine and the risk of coronary artery disease in coronary angiographic subjects. Xiao Y, Zhang Y, Lv X, Su D, Li D, Xia M, Qiu J, Ling W, Ma J. *Lipids Health Dis*. 2011 Aug 12;10:137.
92. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M & Helfand M. *Mayo Clinic Proceedings*, 2008, 83 (11), 1203-1212.
93. Lipoprotein(a) and homocysteine as genetic risk factors for vascular and neuropathic diabetic foot in type 2 diabetes mellitus. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, Baffero E, Garzaniti A, Pelissero G, Collaviti S, Grugnetti A, Gallotti P, Pujia A, Solerte SB, Giustina A. *Endocrine*, 2011 Oct 11.
94. Hyperhomocysteinemia and leg ulcers: A prospective study of 68 patients. Studer M, Barbaud A, Truchetet F, N'guyen PL, Bursztejn AC, Schmutz JL. *Ann Dermatol Venerol*. 2011 Oct; 138(10):645-651.
95. A comprehensive association analysis of homocysteine metabolic pathway genes in Singaporean Chinese with ischemic stroke. Low HQ, Chen CP, Kasiman K, Thalamuthu A, Ng SS, Foo JN, Chang HM, Wong MC, Tai ES, Liu J. *PLoS One*. 2011;6(9):e24757.
96. Elevated plasma homocysteine level is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S & Rönkämaa T. *Annals of Internal Medicine*, 2004, 140 (2), 94-100.
97. Hyperhomocysteinemia is independently associated with albuminuria in the population-based CoLaus study. Marti F, Vollenweider P, Marques-Vidal PM, Mooser V, Waeber G, Paccaud F, Bochud M. *BMC Public Health*. 2011 Sep 26; 11:733.
98. Homocysteine as a risk factor for nephropathy and retinopathy in Type 2 diabetes. Looker HC, Fagot-Campagna A, Gunter EW & cols. *Diabetologia*, 2003, 46 (6), 766-772.
99. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. Buysschaert M, Dramais AS, Wallemaq PE & Hermans MP. *Diabetes Care*, 2000, 23 (12), 1816-1822.
100. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the framingham offspring cohort. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PWS, Rich S, Rosenberg IH & Selhub J. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73 (3), 613-621.
101. Hyperhomocysteinemia correlates with insulin resistance and low-grade systemic inflammation in obese prepubertal children. Martos R, Valle M, Morales R, Cañete R, Gavilan MI & Sánchez-Margalet V. *Metabolism*, 2006, 55 (1), 72-77.
102. Metabolic syndrome, insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obe-

- se patients with obstructive sleep apnea syndrome. Basoglu OK, Sarac F, Sarac S, Uluer H, Yilmaz C. *Ann Thorac Med*. 2011 Jul;6(3):120-125.
103. Homocysteine and ghrelin link with polycystic ovary syndrome in relation to obesity. Altuğ Şen T, Köken R, Narıcı A, Yilmazer M. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011 Aug;24(4):211-7.
 104. Early reduction of circulating homocysteine levels in Goto-Kakizaki rat, a spontaneous nonobese model of type 2 diabetes. Noll C, Lacraz G, Ehses J, Coulaud J, Bailbe D, Paul JL, Portha B, Homo-Delarche F, Janel N. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Jun;1812(6):699-702.
 105. Hyperhomocysteinemia, obesity and cryptogenic stroke. Vayá A, Ejarque I, Tembl J, Corella D, Laiz B. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011;47(1):53-58.
 106. Serum adiponectin, leptin, C-peptide, homocysteine, and colorectal adenoma recurrence in the Polyp Prevention Trial. Bobe G, Murphy G, Rogers CJ, Hance KW, Albert PS, Laiyemo AO, Sansbury LB, Lanza E, Schatzkin A, Cross AJ. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Jun;19(6):1441-1452.
 107. Homocisteina. Neves LB, Macedo DM & Lopes AC. *J Bras Patol Med Lab*, 2004, 40(5), 311-320.
 108. Distinct effects of calorie restriction and resveratrol on diet induced obesity and fatty liver formation. Tauriainen E, Luostarinen M, Martonen E, Finckenberg P, Kovalainen M, Huotari A, Herzig KH, Lecklin A & Mervaala E. *J Nutr Metabol*, 2011, ID 525094.
 109. Mitochondrial sirtuins. Huang JY, Hirschey MD, Shimazu T, Ho L & Verdin E. *Bioch et Biophys Acta*, 2010, 1804(8), 1645-1651.
 110. SIRT4 regulates fatty acid oxidation and mitochondrial gene expression in liver and muscle cells. Nasrin N, Wu X, Fortier E, Feng Y, Bare' OC, Chen S, Ren X, Wu Z, Streeper RS, Bordone L. *J Biol Chem*, 2010, 285(42), 31995-32002.
 111. SIRT1 promotes the central adaptive response to diet restriction through activation of the dorsomedial and lateral nuclei of the hypothalamus. Satoh A, Brace CS, Ben-Josef G, West T, Wozniak DF, Holtzman DM. *J Neurosci*, 2010, 30(30), 10220-10232.
 112. The meter of metabolism. Green CB, Takahashi JS, & Bass J. *Cell*, 2008, 134, 728-742.
 113. Activity in vitro of resveratrol on granulocyte and monocyte adhesion to endothelium. Ferrero ME, Bertelli AE, Fulgenzi A, Pellegatta F, Corsi MM, Bonfrate M, Ferrara F, De Caterina R, Giovannini L, Bertelli A. *Am J Clin Nutr*. 1998, Dec; 68(6):1208-1214.
 114. Les factors de risqué coronarien. Le paradoxe français. Richard JL. *Arch Mal Coer Vaiss*, 1987, 17-21.
 115. The French paradox: fact or fiction? Leiris J, Boucher F, Ducimetière P & Holdsworth M. *Dialogues Cardiovasc Dis*, 2008, 13(3), 181-208.
 116. Metabolic effects of resveratrol in mammals--a link between improved insulin action and aging. Fröjdö S, Durand C, Pirola L. *Curr Aging Sci*. 2008 Dec;1(3):145-51.
 117. The inhibitory effect of resveratrol on leptin secretion from rat adipocytes. Szkudelska K, Nogowski L, Szkudelski T. *Eur J Clin Invest*. 2009 Oct; 39(10):899-905.
 118. Effects of different doses of resveratrol on body fat and serum parameters in rats fed a hypercaloric diet. Macarulla MT, Alberdi G, Gómez S, Tueros I, Bald C, Rodríguez VM, Martínez JA, Portillo MP. *J Physiol Biochem*. 2009 Dec; 65(4):369-76.
 119. Resveratrol regulates human adipocyte number and function in a Sirt1-dependent manner. Fischer-Posovszky P, Kukulus V, Tews D, Unterkircher T, Debatin KM, Fulda S, Wabitsch M. *Am J Clin Nutr*. 2010 Jul;92(1):5-15.
 120. Resveratrol: a relevant pharmacological approach for the treatment of metabolic syndrome? Beaudeux JL, Nivet-Antoine V, Giral P. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 Nov;13(6):729-736.
 121. Sirtuin activators: designing molecules to extend life span. Camins A, Sureda FX, Junyent F, Verdager E, Folch J, Pelegri C, Vilaplana J, Beas-Zarate C, Pallàs M. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Oct-Dec; 1799(10-12):740-749.
 122. Resveratrol, sirtuins, and the promise of a DR mimetic. Baur JA. *Mech Ageing Dev*. 2010 Apr;131(4):261-269.
 123. A possibility of nutraceuticals as an anti-aging intervention: activation of sirtuins by promoting mammalian NAD biosynthesis. Imai S. *Pharmacol Res*. 2010 Jul;62(1):42-47.
 124. Mediobasal hypothalamic SIRT1 is essential for resveratrol's effects on insulin action in rats. Knight CM, Gutierrez-Juarez R, Lam TK, Arrieta-Cruz I, Huang L, Schwartz G, Barzilai N, Rossetti L. *Diabetes*. 2011 Nov; 60(11):2691-2700.
 125. Calorie Restriction-like Effects of 30 Days of Resveratrol Supplementation on Energy Metabolism and Metabolic Profile in Obese Humans. Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, van de Weijer T, Goossens GH, Hoeks J, van der Krieken S, Ryu D, Kersten S, Moonen-Kornips E, Hesselink MK, Kunz I, Schrauwen-Hinderling VB, Blaak EE, Auwerx J, Schrauwen P. *Cell Metab*. 2011 Nov 2; 14(5):612-622.
 126. Activation of Sirt1 by Resveratrol Inhibits TNF- α Induced Inflammation in Fibroblasts. Zhu X, Liu Q, Wang M, Liang M, Yang X, Xu X, Zou H, Qiu J. *PLoS One*. 2011; 6(11):e27081.
 127. Sirt1 acts in association with PPAR α to protect the heart from hypertrophy, metabolic dysregulation, and inflammation. Planavila A, Iglesias R, Giral M, Villarroya F. *Cardiovasc Res*. 2011 May 1;90(2):276-84.
 128. Dual targeting of the antagonistic pathways mediated by Sirt1 and TXNIP as a putative approach to enhance the efficacy of anti-aging interventions. Mousa SA, Gallati C, Simone T, Dier E, Yalcin M, Dyskin E, Thangirala S, Hanco C, Rebbaa A. *Aging (Albany NY)*. 2009 Mar 31;1(4):412-424.
 129. Female rats fed a high-fat diet were associated with vascular dysfunction and cardiac fibrosis in the absence of overt obesity and hyperlipidemia: thera-

- peutic potential of resveratrol. Aubin MC, Lajoie C, Clément R, Gosselin H, Calderone A, Perrault LP. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008 Jun;325(3):961-968.
130. The effects of chronic resveratrol treatment on vascular responsiveness of streptozotocin-induced diabetic rats. Silan C. *Biol Pharm Bull*. 2008 May 31(5):897-902.
 131. Resveratrol exerts anti-obesity effects via mechanisms involving down-regulation of adipogenic and inflammatory processes in mice. Kim S, Jin Y, Choi Y, Park T. *Biochem Pharmacol*. 2011 Jun 1;81(11):1343-1351.
 132. The dietary flavonol fisetin enhances the apoptosis-inducing potential of TRAIL in prostate cancer cells. Szliszka E, Helewski KJ, Mizgala E, Krol W. *Int J Oncol*. 2011 Oct;39(4):771-9. doi: 10.3892/ijo.2011.1116.
 133. Dietary flavonoid fisetin targets caspase-3-deficient human breast cancer MCF-7 cells by induction of caspase-7-associated apoptosis and inhibition of autophagy. Yang PM, Tseng HH, Peng CW, Chen WS, Chiu SJ. *Int J Oncol*. 2011 Sep 15. doi: 10.3892/ijo.2011.1203.
 134. Fisetin induces apoptosis in human cervical cancer HeLa cells through ERK1/2-mediated activation of caspase-8/-caspase-3-dependent pathway. Ying TH, Yang SF, Tsai SJ, Hsieh SC, Huang YC, Bau DT, Hsieh YH. *Arch Toxicol*. 2011 Oct 1.
 135. Fisetin, a novel flavonol attenuates benzo(a)pyrene-induced lung carcinogenesis in Swiss albino mice. Ravichandran N, Suresh G, Ramesh B, Siva GV. *Food Chem Toxicol*. 2011 May;49(5):1141-7.
 136. Fisetin: a natural fist against melanoma? Arbiser JL, Fisher DE. *J Invest Dermatol*. 2011 Jun;131(6):1187-1189.
 137. Modulatory effects of fisetin, a bioflavonoid, on hyperglycemia by attenuating the key enzymes of carbohydrate metabolism in hepatic and renal tissues in streptozotocin-induced diabetic rats. Prasad GS, Subramanian SP. *Eur J Pharmacol*. 2011 Oct 15;668(3):492-496.
 138. The actions of fisetin on glucose metabolism in the rat liver. Constantin RP, Constantin J, Pagadigorría CL, Ishii-Iwamoto EL, Bracht A, Ono Mde K, Yamamoto NS. *Cell Biochem Funct*. 2010 Mar;28(2):149-58.
 139. Fisetin lowers methylglyoxal dependent protein glycation and limits the complications of diabetes. Maher P, Dargusch R, Ehren JL, Okada S, Sharma K, Schubert D. *PLoS One*. 2011;6(6):e21226.
 140. Induction of glutathione synthesis and heme oxygenase 1 by the flavonoids butein and phloretin is mediated through the ERK/Nrf2 pathway and protects against oxidative stress. Yang YC, Lii CK, Lin AH, Yeh YW, Yao HT, Li CC, Liu KL, Chen HW. *Free Radic Biol Med*. 2011 Dec 1; 51(11):2073-81.
 141. The small polyphenolic molecule kaempferol increases cellular energy expenditure and thyroid hormone activation. da Silva WS, Harney JW, Kim BW, Li J, Bianco SDC, Crescenzi A, Christoffolete MA, Huang SA & Bianco AC. *Diabetes*, 2007, 56, 767-776.
 142. http://nutrition.merschat.com/foods-by-nutrient.cgi?Nutr_No=786.
 143. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos 4a. edição revisada e ampliada. NEPA, Min Desenv Social Combate Fome / Min Saúde.
 144. <http://www.aeb.org/food-manufacturers/egg-nutrition-and-trends/nutrient-composition#5>.
 145. <http://www.food-allergens.de/password/symposium-3-1/shrimps/shrimps-composition.htm>
 146. <http://nutritiondata.self.com/facts/legumes-and-legume-products/4393/2>.
 147. Fatty acid desaturation index correlates with body mass and adiposity indices of obesity in Wistar NIN obese mutant rat strains WNIN/Ob and WNIN/GR-Ob. Jeyakumar SM, Lopamudra P, Padmini S, Balakrishna N, Giridharan NV & Vajreswari A. *Nutr Metabol*, 2009, 6(27).
 148. Effect of kaempferol on the production and gene expression of monocyte chemoattractant protein-1 in J774.2 macrophages. Kowalski J, Samoiedny A, Paul M, Pietsz G, Wilczok T. *Pharmacol Rep*. 2005 Jan-Feb;57(1):107-112.
 149. Synergistic antiproliferative action of the flavonols quercetin and kaempferol in cultured human cancer cell lines. Ackland ML, van de Waarsenburg S, Jones R. *In Vivo*. 2005 Jan-Feb;19(1):69-76.
 150. Modulation of the cyclooxygenase pathway via inhibition of nitric oxide production contributes to the anti-inflammatory activity of kaempferol. Mahat MY, Kulkarni NM, Vishwakarma SL, Khan FR, Thippeswamy BS, Hebballi V, Adhyapak AA, Benade VS, Ashfaq SM, Tubachi S, Patil BM. *Eur J Pharmacol*. 2010 Sep 10; 642(1-3):169-176.
 151. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α) suppresses postprandial lipidemia through fatty acid oxidation in enterocytes. Kimura R, Takahashi N, Murota K, Yamada Y, Niiya S, Kanzaki N, Murakami Y, Moriyama T, Goto T, Kawada T. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Jun 24;410(1):1-6.
 152. Lipid metabolism in the heart – contribution of BMIPP to the diseased heart. Nohara R. *Ann Nucl Med*, 2001, 15(5), 403-409.
 153. Exercise improved rat metabolism by raising PPAR- α . Zhang S, Liu Y, Li Q, Dong X, Hu H, Hu R, Ye H, Wu Y, Hu R, Li Y. *Int J Sports Med*. 2011 Aug; 32(8):568-573.
 154. Dietary naringenin increases hepatic peroxisome proliferators-activated receptor α protein expression and decreases plasma triglyceride and adiposity in rats. Cho KW, Kim YO, Andrade JE, Burgess JR, Kim YC. *Eur J Nutr*. 2011 Mar; 50(2):81-88.
 155. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Zhang Y, Proenca R, Maffaei M, Barone M, Leopold L & Friedmann JM. *Nature*, 1994, 372, 425-432.
 156. Resting metabolic rate in healthy adults: relation to growth hormone status and leptin levels. Jorgensen JOL, Vahl N, Dall R & Christiansen JS. *Metabolism*, 1998, 47, 1134-1139.

157. Resveratrol content in strawberry fruit is affected by preharvest conditions. Wang SY, Chen CT, Wang CY, Chen P. *J Agric Food Chem*. 2007 Oct 3; 55(20):8269-8274.
158. Increasing the content of active constituents in *Polygonum cuspidatum* hairy root by gene transformation technology. Miao XY, Yu SH, Shen YZ, Huang ZJ. *Yao Xue Xue Bao*. 2007 Sep; 42(9):995-999.
159. Activation of cholesterol synthesis in preference to fatty acid synthesis in liver and adipose tissue of transgenic mice overproducing sterol regulatory element-binding protein-2. Horton JD, Shimomura I, Brown MS, Hammer RE, Goldstein JL, Shimano H. *J Clin Invest*. 1998 Jun 1;101(11):2331-2339.
160. Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. Ferré P, Foufelle F. *Diabetes Obes Metab*. 2010 Oct; 12 Suppl 2:83-92.
161. Green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate reduces body weight with regulation of multiple genes expression in adipose tissue of diet-induced obese mice. Lee MS, Kim CT, Kim Y. *Ann Nutr Metab*. 2009;54(2):151-157.
162. Epigallocatechin-3-gallate inhibits proliferation and migration of human colon cancer SW620 cells in vitro. Zhou F, Zhou H, Wang T, Mu Y, Wu B, Guo DL, Zhang XM, Wu Y. *Acta Pharmacol Sin*. 2011 Nov 21. doi: 10.1038/aps.2011.139.
163. Pro-apoptotic and anti-inflammatory properties of the green tea constituent epigallocatechin gallate increase photodynamic therapy responsiveness. Ferrario A, Luna M, Rucker N, Wong S, Gomer CJ. *Lasers Surg Med*. 2011 Sep; 43(7):644-650.
164. Green Tea Catechins Reduce Invasive Potential of Human Melanoma Cells by Targeting COX-2, PGE(2) Receptors and Epithelial-to-Mesenchymal Transition. Singh T, Katiyar SK. *PLoS One*. 2011; 6(10):e25224. Epub 2011 Oct 13.
165. Epigallocatechin gallate, the major component of polyphenols in green tea, inhibits telomere attrition mediated cardiomyocyte apoptosis in cardiac hypertrophy. Sheng R, Gu ZL, Xie ML. *Int J Cardiol*. 2011 Oct 14.
166. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate suppresses melanoma growth by inhibiting inflammatory and IL-1 β secretion. Ellis LZ, Liu W, Luo Y, Okamoto M, Qu D, Dunn JH, Fujita M. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Oct 28; 414(3):551-556.
167. (-)-Epigallocatechin-3-gallate Protects Against Neuronal Cell Death and Improves Cerebral Function After Traumatic Brain Injury in Rats. Itoh T, Imano M, Nishida S, Tsubaki M, Hashimoto S, Ito A, Satou T. *Neuromolecular Med*. 2011 Dec; 13(4):300-309.
168. 670nm Laser light and ECGC complementarily reduce amyloid- β aggregates in human neuroblastoma cells: basis for treatment of Alzheimer's disease? Sommer AP, Bieschke J, Friedrich RP, Zhua D, Wanker EE, Fecht HJ, Merles D, Hunstein W. *Photomed Laser Surg*. 2011 Oct 26.
169. Black Tea Theaflavins Inhibit Formation of Toxic Amyloid- β and α -Synuclein Fibrils. Grelle G, Otto A, Lorenz M, Frank RF, Wanker EE, Bieschke J. *Biochemistry*. 2011 Nov 16.
170. Effects of Green Tea Polyphenol (-)-Epigallocatechin-3-gallate on Newly Developed High-Fat/Western-Style Diet-Induced Obesity and Metabolic Syndrome in Mice. Chen YK, Cheung C, Reuhl KR, Liu AB, Lee MJ, Lu YP, Yang CS. *J Agric Food Chem*. 2011 Nov 9;59(21):11862-11871.
171. Tea catechins modulate the glucose transport system in 3T3-L1 adipocytes. Ueda M, Furuyashiki T, Yamada K, Aoki Y, Sakane I, Fukuda I, Yoshida K, Ashida H. *Food Funct*. 2010 Nov;1(2):167-73.
172. Comparison of the effect of oligonol, a new lychee fruit-derived low molecular form of polyphenol, and epigallocatechin-3-gallate on lipolysis in rat primary adipocytes. Ogasawara J, Kitadate K, Nishioka H, Fujii H, Sakurai T, Kizaki T, Izawa T, Ishida H, Ohno H. *Phytother Res*. 2011 Mar;25(3):467-71.
173. Effect of Plant Polyphenols on Adipokine Secretion from Human SGBS Adipocytes. Derdemezis CS, Kiortsis DN, Tsimihodimos V, Petraki MP, Veziraki P, Elisaf MS, Tselepis AD. *Biochem Res Int*. 2011;2011:285618.
174. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996 Apr 16;221(2):286-9.
175. Butein, a Tetrahydroxychalcone, Inhibits Nuclear Factor (NF)- κ B and NF- κ B-regulated Gene Expression through Direct Inhibition of I κ B α Kinase β on Cysteine 179 Residue. Pandey MK, Sandur SK, Sung B, Sethi G, Kunnumakkara AB & Aggarwal BB. *J Biol Chem*, 282, 17340-17350.
176. The putative effects of green tea on body fat: an evaluation of the evidence and a review of the potential mechanisms. Thavanesan N. *Br J Nutr*. 2011 Nov; 106(9):1297-1309.
177. Does supplementation with green tea extract improve insulin resistance in obese type 2 diabetics? A randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. Hsu CH, Liao YL, Lin SC, Tsai TH, Huang CJ, Chou P. *Altern Med Rev*. 2011 Jun;16(2):157-163.
178. Green tea aqueous extract reduces visceral fat and decreases protein availability in rats fed with a high-fat diet. Bajerska J, Wozniwicz M, Jeszka J, Drzymala-Czyz S, Walkowiak J. *Nutr Res*. 2011 Feb;31(2):157-64.
179. Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. Rains TM, Agarwal S, Maki KC. *J Nutr Biochem*. 2011 Jan; 22(1):1-7.
180. Green tea catechins, caffeine and body-weight regulation. Westerterp-Plantenga MS. *Physiol Behav*. 2010 Apr 26;100(1):42-46.
181. Green tea improves metabolic biomarkers, not weight or body composition: a pilot study in overweight breast cancer survivors. Stendell-Hollis NR, Thomson CA, Thompson PA, Bea JW, Cussler EC, Hakim IA. *J Hum Nutr Diet*. 2010 Dec; 23(6):590-600.

182. Inhibitory effect of (-)-epigallocatechin gallate on titanium particle-induced TNF- α release and in vivo osteolysis. Jin S, Park JY, Hong JM, Kim TH, Shin HI, Park EK, Kim SY. *Exp Mol Med*. 2011 Jul 30; 43(7):411-418.
183. Green tea polyphenols reduce autoimmune symptoms in a murine model for human Sjogren's syndrome and protect human salivary acinar cells from TNF-alpha-induced cytotoxicity. Hsu SD, Dickinson DP, Qin H, Borke J, Ogbureke KU, Winger JN, Camba AM, Bollag WB, Stöppler HJ, Sharawy MM, Schuster GS. *Autoimmunity*. 2007 Mar; 40(2):138-147.
184. DsbA-L alleviates endoplasmic reticulum stress-induced adiponectin downregulation. Zhou L, Liu M, Zhang J, Chen H, Dong LQ & Liu F. *Diabetes*, 2010 Nov, 59, 2809-2815.
185. Taurine activates GABA(A) but not GABA(B) receptors in rat hippocampal CA1 area. del Olmo N, Bustamante J, del Rio RM, Solis JM - *Brain Res*, 2000, 864:298-307.
186. Activation of GABA(A) receptors by taurine and muscimol blocks the neurotoxicity of beta-amyloid in rat hippocampal and cortical neurons. Paula-Lima AC, De Felice FG, Brito-Moreira J, Ferreira ST - *Neuropharmacology*, 2005, 49(8):1140-1148.
187. Modulation of human GABA ρ 1 receptors by taurine. Ochoa-de la Paz LD, Martínez-Dávila IA, Miledi R, Martínez-Torres A - *Neurosci Res*, 2008, 61(3):302-308.
188. Taurine activates glycine and gamma-aminobutyric acid A receptors in rat substantia gelatinosa neurons. Wu J & cols - *Neuroreport*, 2008, 19(3):333-337.
189. Taurine is a potent activator of extrasynaptic GABA(A) receptors in the thalamus. Jia F & cols - *J Neurosci*, 2008, 28(1):106-115.
190. Neuroprotective effect of taurine against focal cerebral ischemia in rats possibly mediated by activation of both GABA(A) and glycine receptors. Wang GH, Jiang ZL, Fan XJ, Zhang L, Li X, Ke KF - *Neuropharmacology*, 2007, 52(5):1199-1209.
191. Pharmacological characterization of GABA(A) receptors in taurine-fed mice. L'Amoreaux WJ, Marsillo A, El Idrissi A - *J Biomed Sci*, 2010, 17 Suppl 1:S14.
192. Tauroursodeoxycholic acid partially prevents apoptosis induced by 3-nitropropionic acid: evidence for a mitochondrial pathway independent of the permeability transition. Rodrigues CM, Stieers CL, Keene CD, Ma X, Kren BT, Low WC, Steer CJ. *J Neurochem*. 2000 Dec;75(6):2368-2379.
193. Taurine (2-aminoethanesulfonic acid) deficiency creates a vicious circle promoting obesity. Tsuboyama-Kasaoka N & cols - *Endocrinology*, 2006, 147(7):3276-3284.
194. Taurine in adipocytes prevents insulin-mediated H(2)O (2) generation and activates Pka and lipolysis. Piña-Zentella G, de la Rosa-Cuevas G, Vázquez-Meza H, Piña E, de Piña MZ. *Amino Acids*, 2011 May 3.
195. Antiobesity effects of yerba maté extract (*Ilex paraguariensis*) in high fat diet-induced obese mice. Arçari DP, Bartchewsky W, dos Santos TW, Oliveira KA, Funck A, Pedrazzoli J, de Souza MF, Saad MJ, Bastos DHM, Gambero A, Carvalho PO & Ribeiro ML. *Obesity*, 2009, 17(12), 2127-2133.
196. Maté tea inhibits in vitro pancreatic lipase activity and has hypolipidemic effect on high fat diet induced obese mice. Martins F, Noso TM, Porto VB, Curiel A, Gambero A, Bastos DHM, Ribeiro ML & Carvalho PO. *Obesity*, 2010, 18(1), 42-47.
197. Potentiation of the thermogenic antiobesity effects of ephedrine by dietary methylxanthines: adenosine antagonism or phosphodiesterase inhibition? Dulloo AG, Seydoux J, Girardier L. *Metabolism*. 1992 Nov; 41(11):1233-1241.
198. Comparison of oral nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) versus conventional therapy for chronic fatigue syndrome. Santaella ML, Font I, Disdier OM. *P R Health Sci J*. 2004 Jun;23(2):89-93.
199. Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL, Chiazze L Jr, Birkmayer GD, Bellanti JA. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999 Feb;82(2):185-191.
200. Complementary and alternative medicine for patients with chronic fatigue syndrome: A systematic review. Alraek T, Lee MS, Choi TY, Cao H, Liu J. *BMC Complement Altern Med*. 2011 Oct 7;11:87.
201. Nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) in patients with chronic fatigue syndrome. Alegre J, Rosés JM, Javierre C, Ruiz-Baqués A, Segundo MJ, de Sevilla TF. *Rev Clin Esp*. 2010 Jun;210(6):284-288.
202. A possibility of nutraceuticals as an anti-aging intervention: activation of sirtuins by promoting mammalian NAD biosynthesis. Imai S. *Pharmacol Res*, 2010, 62(1), 42-47.
203. Small molecules activators of sirt1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. Milne JC, Lambert PD, Schenk S, Carney DP, Smith JJ, Gagne DJ, Jin L, Boss O, Perni RB, Vu CB, Bemis JE, Xie R, Disch JS, Ng PY, Nunes JJ, Lynch AV, Yang H, Galonek H, Israelian K, Choy W, Iffland A, Lavu S, Medvedik O, Sinclair DA, Olefsky JM, Jirousek MR, Elliott PJ & Westphal CH. *Nature*, 2007, 450, 712-7.
204. Studies of gene variants related to inflammation, oxidative stress, dyslipidemia and obesity: implications for a nutrigenetic approach. Curti MLR, Jacob P, Borges MC, Rogero MM & Ferreira SRG. *J Obesity*, 2011, ID 497401.
205. Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the HIFMECH study. Yudkin JS, Juhan-Vague I, Hawe E, Humphries SE, di Minno G, Margaglione M, Tremoli E, Kooistra T, Morange PE, Lundman P, Mohamed-Ali V, Hamsten A; HIFMECH Study Group. *Metabolism*. 2004 Jul;53(7):852-857.
206. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. Fernández-Real JM & Ricart W. *Endoc Rev*, 2003, 24(3), 278-301.
207. Normal-weight obese syndrome: early inflammation.

- de Lorenzo A, del Gobbo V, Premrov MG, Bigioni M, Galvano F, Di Renzo L. *Am J Clin Nutr*. 85(1), 40-45.
208. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. Wellen KE & Hotamisligil GS. *J Clin Invest*. 2003; 112(12):1785-1788.
 209. Body mass index is directly associated with biomarkers of angiogenesis and inflammation in children and adolescents. Siervo M, Ruggiero D, Sorice R, Natile T, Aversano M, Iafusco M, Vetrano F, Wells JC, Stephan BC, Ciullo M. *Nutrition*. 2011 Nov 22.
 210. Studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. Frederiksen L, Brødback K, Fenger M, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, Madsbad S, Urhammer SA. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Aug; 87(8):3989-3992.
 211. Implication of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene in type 2 diabetes and obesity in the French population. Ghossaini M, Meyre D, Lobbens S, Charpentier G, Clément K, Charles MA, Tauber M, Weill J, Froguel P. *BMC Med Genet*. 2005 Mar 22;6:11.
 212. Energy balance and food intake: the role of PPAR-gamma gene polymorphisms. Cecil JE, Watt P, Palmer CN, Hetherington M. *Physiol Behav*. 2006 Jun 30; 88(3):227-33.
 213. The minor allele of the PPARgamma2 pro12Ala polymorphism is associated with lower postprandial TAG and insulin levels in non-obese healthy men. Helwig U, Rubin D, Kiosz J, Schreiber S, Fölsch UR, Nothnagel M, Döring F, Schrezenmeir J. *Br J Nutr*. 2007 May; 97(5):847-854.
 214. Tumour necrosis factor (TNF) gene polymorphism influences TNF-alpha production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated whole blood cell culture in healthy humans. Louis E, Franchimont D, Piron A, Gevaert Y, Schaaf-Lafontaine N, Roland S, Mahieu P, Malaise M, De Groote D, Louis R, Belaiche J. *Clin Exp Immunol*. 1998 Sep; 113(3):401-406.
 215. Risk of obesity and type 2 diabetes with tumor necrosis factor- α 308G/A gene polymorphism in metabolic syndrome and coronary artery disease subjects. Sobti RC, Kler R, Sharma YP, Talwar KK, Singh N. *Mol Cell Biochem*. 2011 Nov 13.
 216. Fish oil improves lipid metabolism and ameliorates inflammation in patients with metabolic syndrome: Impact of nonalcoholic fatty liver disease. Al-Gayyar MM, Shams ME, Barakat EA. *Pharm Biol*. 2011 Nov 21.
 217. A long-range PCR method for genotyping promoter variants in the interleukin-6 gene. Stephens JW, Palmen JM, Hurel SJ, Humphries SE. *Thromb Haemost*. 2003 Apr;89(4):765-757.
 218. An interaction between the interleukin-6 -174G>C gene variant and urinary protein excretion influences plasma oxidative stress in subjects with type 2 diabetes. Stephens JW, Hurel SJ, Acharya J, Humphries SE. *Cardiovasc Diabetol*. 2004 Mar 1;3:2.
 219. A common functional variant in the interleukin-6 gene is associated with increased body mass index in subjects with type 2 diabetes mellitus. Stephens JW, Hurel SJ, Cooper JA, Acharya J, Miller GJ, Humphries SE. *Mol Genet Metab*. 2004 Jun;82(2):180-186.
 220. Association between plasma IL-6, the IL6 -174G>C gene variant and the metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. Stephens JW, Hurel SJ, Lowe GD, Rumley A, Humphries SE. *Mol Genet Metab*. 2007 Apr;90(4):422-428.
 221. The anti-inflammatory effect of paraoxonase 1 against oxidized lipids depends on its association with high density lipoproteins. Loued S, Isabelle M, Berrougui H, Khalil A. *Life Sci*. 2011 Oct 29.
 222. DNA polymorphisms at the apolipoprotein A1-CIII loci in Taiwanese: correlation of plasma APOCIII with triglyceride level and body mass index. Wu JH, Kao JT, Wen MS, Lo SK. *J Formos Med Assoc*. 2000 May; 99(5):367-374.
 223. Plasma Glutathione Peroxidase Activity is Potentially a Key Regulator of Vascular Disease-Associated Thrombosis. Wolin MS. *Circulation*. 2011; 123: 1923-1924.
 224. Association between GPx1 Pro198Leu polymorphism, GPx1 activity and plasma selenium concentration in humans. Jablonska E, Gromadzinska J, Reszka E, Wasowicz W, Sobala W, Szeszenia-Dabrowska N, Boffetta P. *Eur J Nutr*. 2009 Sep;48(6):383-386.
 225. Associations between glutathione peroxidase-1 Pro-198Leu polymorphism, selenium status, and DNA damage levels in obese women after consumption of Brazil nuts. Cominetti C, de Bortoli MC, Purgatto E, Ong TP, Moreno FS, Garrido AB Jr, Cozzolino SM. *Nutrition*. 2011 Sep;27(9):891-896.
 226. The biochemistry of the isoprostane, neuroprostaglandin, and isofuran pathways of lipid peroxidation. Roberts LJ 2nd, Fessel JP. *Chem Phys Lipids*. 2004 Mar; 128(1-2):173-186.
 227. Urinary F2-Isoprostanes as a Biomarker of Reduced Risk of Type 2 Diabetes. Ilyasova D, Spasojevic I, Base K, Zhang H, Wang F, Young SP, Millington DS, D'Agostino RB Jr, Wagenknecht LE. *Diabetes Care*. 2011 Nov 18.
 228. Longevity and diet in Okinawa, Japan: the past, present and future. Miyagi S, Iwama N, Kawabata T, Hasegawa K. *Asia Pac J Public Health*. 2003;15 Supp 3-9.
 229. Oral hydroxycitrate supplementation enhances glycogen synthesis in exercised human skeletal muscle. Cheng IS, Huang SW, Lu HC, Wu CL, Chu YC, Lee SD, Huang CY, Kuo CH. *Br J Nutr*. 2011 Aug 9:1-8.
 230. The Use of Garcinia Extract (Hydroxycitric Acid) as a Weight loss Supplement: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. Onakpoya I, Hung SK, Perry R, Wider B, Ernst E. *J Obes*. 2011;2011:509038.
 231. Inhibition of stearyl-CoA desaturase1 activates AMPK and exhibits beneficial lipid metabolic effects in vitro. Kim E, Lee JH, Ntambi JM, Hyun CK. *Eur*

- J Pharmacol, 2011 Dec, 672(1-3):38-44.
232. The role of uncoupling protein 2 (UCP2) on the development of type 2 diabetes mellitus and its chronic complications. Souza BM, Assmann TS, Kliemann LM, Gross JL, Canani LH, Crispim D. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011 Jun; 55(4):239-248.
233. Endoplasmic reticulum stress-induced CHOP activation mediates the down-regulation of leptin in human neuroblastoma SH-SY5Y cells treated with the oxysterol 27-hydroxycholesterol. Marwarha G, Dasari B, Ghribi O. Cell Signal. 2012 Feb; 24(2):484-92.

Literatura e Medicina: em Busca da Humanização da Prática Médica

Nadinne Velloso Netto¹, Vanessa da Silva Schrago Mendes¹, Mario Barreto Corrêa Lima², Paulo César dos Santos Leal³, Ana Cristina Comandulli da Cunha⁴

RESUMO

Introdução: O processo recente de superespecialização, a mercantilização demasiada, intensificada após os anos 70, o abuso de novidades tecnológicas, entre outros paradigmas da Medicina atual têm colaborado para a desumanização da Medicina. Na base desse problema está a fragilidade e a dificuldade em se estabelecer uma relação médico-paciente, elemento primordial para o sucesso do diagnóstico e tratamento dos enfermos^{1,2}. Em vista desse panorama, desde a década de 60, universidades de todo o mundo vêm advogando a reintrodução de disciplinas de conhecimento humanístico nas grades curriculares de suas escolas de Medicina^{3,4}, fato que vigorava até o início de século XX, em muitos países. Dentre as formas de conhecimento humanístico se destaca a Literatura, por sua abrangência e interlocução direta com a Medicina^{2,3,5,6}. **Objetivos:** O presente artigo busca demonstrar a necessidade e apresentar o estudo da Literatura, dentre as demais artes, como caminho ideal para alcançar uma melhor relação médico-paciente e, por fim, a reumanização do exercício da medicina, através do estudo de obras da Literatura, sobretudo clássica, relacionadas à Medicina. **Métodos:** Será realizada revisão bibliográfica, principalmente de clássicos da Literatura que se correlacionam à Medicina, extração de fragmentos para estudo, reflexão e execução de trabalhos. **Resultados esperados:** Ampliar o debate acerca da reumanização da prática médica e procurar demonstrar o estudo da Literatura e sua possível introdução nas grades curriculares do curso médico como uma das melhores maneiras de alcançar esse objetivo.

Palavras-chave: Literatura e Medicina, Relação Médico-Paciente, Humanização da Medicina.

Literature and Medicine : Trying to Humanize the Medical Practice

ABSTRACT

Introduction: The recent process of superespecialization, the excessive mercantilization, intensified after the years 1970, the abuse of the technological novelties, among other paradigms of the present Medicine have contributed to its dehumanization. In the basis of this problem is the fragility and the difficulty of establishing a good doctor-patient relationship, basic element for the success of the diagnosis and treatment of the patients^{1,2}. Based upon this, ever since the years sixties of the last century, universities all around the world have been trying to reintroduce disciplines of humanistic content in the curricula of its medical schools^{3,4}, as used to happen at the begging of the 20th century, in several countries. Among these forms of humanistic knowledge Literature stands out, regarding its scope and direct interlocution with Medicine^{2,3,5,6}. **Objectives:** The present paper tries to suggest the need and to show the study of Literature, among the other arts, as the ideal way to forge a better doctor-patient relationship and last, the rehumanization of the exercise of medicine through the study, mainly of classical literary works, related to Medicine. **Methods:** A bibliographical review chiefly of literary classics in some way related to Medicine, choosing fragments of texts to be studied, analyzed and to be worked upon. **Awatied results:** To amplify the debate regarding the rehumanization of the medical practice and to try to demonstrate that the study of Literature and its

Correspondência

Mario Barreto Corrêa Lima
Hospital Universitário Gaffrée e
Guinle
Rua Mariz e Barros, 775 - Tijuca
20270-004 - Rio de Janeiro/RJ
Brasil
E-mail: mbclima@gmail.com

possible introduction in the medical curriculum is one of the best ways to attain this objective.

Key words: Literature and Medicine, Doctor-Patient relationship, Medicine Humanization.

¹Acadêmicas de Medicina da Escola de Medicina e Cirurgia (EMC) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) - Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), Rio de Janeiro-RJ e Bolsistas IC-FAPERJ. ²Professor Titular Emérito de Clínica Médica da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO); Membro Titular da Academia Nacional de Medicina e Fundador e Editor-Chefe dos Cadernos Brasileiros de Medicina. ³Professor de Literatura Portuguesa e de Literatura Brasileira, Mestre em Literatura Portuguesa pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). ⁴Doutoranda em estudos de Literatura (Literatura comparada) na Universidade Federal Fluminense (UFF), Mestre em Literatura Portuguesa pela UFRJ, pesquisadora e membro do Polo de Relações Luso-brasileiras do Real Gabinete Português de Leitura, investigadora no Centro de Letras Clássicas da Universidade de Lisboa com Bolsa CAPES, técnica em Assuntos Educacionais da UNIRIO.

INTRODUÇÃO

Atualmente, vivemos em uma época em que a tecnologia dita o compasso de tudo e estar atualizado a todo instante é mandatório. Graças a esse panorama, as relações interpessoais se fragilizaram e a Medicina não foi poupada nesse aspecto⁷. Hoje em dia, a relação médico-paciente, elemento fundamental à prática e sucesso médico, está extremamente dificultada de se manter ou sequer estabelecer². Seja pela alta demanda de atendimentos em um período irrisório de tempo, fruto da alta mercantilização da Medicina, principalmente após a década de 70 com o boom dos “seguros saúde”; seja pelo alto desenvolvimento tecnológico que favoreceu à subespecialização e extrema fragmentação do indivíduo, somado à importância acima da média dada aos exames complementares, que inapropriadamente utilizados, tomam o lugar da boa e velha dupla anamnese e exame físico¹; seja pelo despreparo e desamparo psicológico, principalmente dos mais jovens, que acabam por se distanciar do paciente e seu sofrimento, com intuito de não se envolver emocionalmente. Seja por esses ou outros demais motivos, estabeleceu-se um processo de desumanização da prática médica que necessita com urgência ser revertido. Seguindo esse propósito, desde a década de 60, universidades de todo mundo tentam retomar a humanização e o conceito de Universidade da prática médica através da reintrodução de disciplinas humanísticas, como é o caso das artes, nos currículos de suas escolas médicas^{3,4,5,6}. No embalo dessa ideia, advogamos que no ramo das artes a Literatura se destaca com sua acessibilidade e abrangência, além de grande interlocução com a Medicina, de longa data. São muitas as obras que retratam o contexto médico e servem para ampliar sensibilidade e entendimento das relações humanas, principalmente durante o período de doença⁴. A Literatura é também veículo de extravasamento de emoções e exemplos, prova disso é a inúmera quantidade de médicos que também são escritores^{3,8}. O estudo da leitura e reflexão sobre as obras de Machado de Assis, Pedro Nava, Leon Tolstoi, Molière entre outros, visa ser veículo de resgate da humanização das relações e práticas médicas^{2,3}.

OBJETIVOS GERAIS

1. Propiciar ao médico e ao acadêmico de Medicina o desenvolvimento da habilidade de se

expressar e compreender melhor o próximo, colega profissional, familiar ou enfermo, através da escrita ou oralmente.

2. Valorização da formação humanística, resgatando o conteúdo de obras literárias, sobretudo clássicas e elaborando um paralelo entre os temas médicos abordados e a necessidade atual de uma prática médica voltada para a humanização, fundamentada no aprimoramento da comunicação e da atenção no atendimento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estimular o hábito da leitura como base para o pensamento e a reflexão da condição humana;

2. Estimular o hábito da leitura como base para melhor escrever e interpretar, ampliando a cognição;

3. Disseminar o humanismo e divulgar a ética científica;

4. Estimular a sensibilidade para a percepção de condições psicológicas e sociais como desencadeantes de distúrbios apresentados clinicamente;

5. Propiciar ao jovem médico uma comunicação inteligente com o paciente e seus familiares no contexto da doença, da dor e da morte;

6. Ênfase no ensino de qualidade e na pesquisa voltada para a realidade atual;

7. Elevar o trato cotidiano com os colegas e demais profissionais de saúde e;

8. Ampliar a organização de ideias para as possibilidades diagnósticas e terapêuticas diante das diversas situações práticas.

MÉTODOS

1. Pesquisa bibliográfica de obras de autores como Moacyr Scliar, Machado de Assis, Pedro Nava, Erico Verissimo, Guimarães Rosa, Lima Barreto, Leon Tolstoi, Molière, Somerset Maugham, A.J.Cronin, Balzac entre outros^{3,4,9,10,11,12};

2. Leitura, reflexão e discussão de trechos selecionados dos livros que versam a temática dentro da área médica.

RESULTADOS ESPERADOS

Deseja-se que a maior gama de profissionais médicos, desde a graduação passando ao longo de toda vida, possa refletir e debater com auxílio das obras literárias um caminho para o resgate diário da humanização da prática médica,

melhor compreensão e forma de se expressar.

CONCLUSÃO

O presente trabalho procura demonstrar a importância imediata de medidas para o resgate da humanização da prática médica diária. A retomada do estudo de disciplinas humanistas, resgatando o conceito de Universalidade é um caminho disponível a ser seguido. Den-

tro deste conceito, destacamos a Literatura que tem se demonstrado um veículo abrangente e de fácil acessibilidade. Através do estudo e reflexão de suas obras que lidam com situações da prática médica, pode-se traçar um paralelo para melhor entendimento do doente, do seu contexto e do próprio contexto médico, buscando um retorno da humanização da Medicina.

REFERÊNCIAS

1. Lima MBC. A Relação Médico-Paciente Ontem, Hoje e Sempre - Editorial. Cad Bras Med XXIV (1,2,3,4): 6-8, 2011.
2. Lima MBC. Como Estudar Melhor e Aprender Mais - Editorial. Cad Bras Med XXV (2): 6-7, 2012.
3. Lima MBC, Leal PCS. Os Cuidados de Saúde na Literatura de Machado de Assis: Dois Exemplos no Gênero Conto. Cad Bras Med XXIII (1,2,3,4): 7-12, 2010.
4. Scliar M. Literatura e medicina: o território partilhado. Cad Saúde Pública. Jan-mar 2000. Rio de Janeiro, 16(1): 245-8.
5. Lima MBC, Leal PCS. Literatura e Medicina - A pesquisa do contexto médico em textos literários: uma leitura transdiscursiva. Rio de Janeiro: Editora Grafitto Gráfica/FAPERJ; 2013.
6. Charon R. et al. Literature and Medicine: Contributions to Clinical Practice. Annals of Int Med. 1995; 122(8): 599-606.
7. Lima MBC. Aprender a aprender - Editorial. Cad Bras Med XXV (1): 6, 2012.
8. Lima MBC. Literatura e Medicina - Editorial. Cad Bras Med XIX (1,2,3,4): 6-7, 2006.
9. Nava P. Baú de Ossos. Memórias 1. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Nova Fronteira; 1984.
10. Tolstoi L. A Morte de Ivan Ilitch. Tradução de Marques Rebelo. Rio de Janeiro: Editora Tecno-print S.A.; s/d.
11. Verissimo E. Olhai os Lírios do Campo. Porto Alegre: Editora Globo S.A.; 1956.
12. Molière. O doente imaginário. Tradução Daniel Fresnot. São Paulo: Editora Martin Claret; 2003.