



CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA

JAN A DEZ – 2001 – VOL. XIV – N^{OS} 1, 2, 3 E 4

SUMÁRIO

EDITORIAL	4
DA EPIDEMIOLOGIA EM 2001	4
Mario Barreto Corrêa Lima	
REUMATOLOGIA	6
DERMATOPOLIMIOSITE: REVISÃO ATUALIZADA DA TERAPIA ESPECÍFICA	6
Adrian Nogueira Bueno e Márcia Sion	
ENDOCRINOLOGIA	17
ABORDAGEM TERAPÊUTICA NO DIABETES MELLITUS TIPO 2	17
Esther Cytrynbaum Young, Maria Lúcia Elias Pires e Mário Barreto Corrêa Lima	
DOENÇAS INFECCIOSAS	35
ESPOROTRICOSE CUTÂNEO-LINFÁTICA	35
Paulo Pitta de Resende e Alessandra Vieira Franco	
CLÍNICA MÉDICA	45
RECOMENDAÇÕES PARA O CONTROLE DE INFECÇÕES NOSOCOMIAIS POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTES À METICILINA (MRSA) E À METICILINA E AMINOGLICOSÍDEOS (MARSAs).....	45
Francisco de Assis Fioraventi et alii	
COMPLICAÇÕES TRANSFUSIONAIS	54
Leonardo Viana Coutinho	
O USO DE COMPOSTOS FITOTERÁPICOS COMO UMA OPÇÃO PARA O TRATAMENTO DA CELULITE.....	68
Jorge Eurico Ribeiro et alii	

CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA
JAN A DEZ – 2001 – VOL XIV – N^{OS} 1, 2, 3 E 4

Editor – MÁRIO BARRETO CORRÊA LIMA

Editor Adjunto – ROGÉRIO LORENA DE OLIVEIRA

Conselho Editorial:

Pietro Novellino (Cirurgia Geral)
Antônio Carlos Ribeiro Garrido Iglesias (Cirurgia Geral)
Azor José de Lima (Pediatria)
Maria da Cunha Gomes (Medicina Familiar e Comunitária)
Maria Adelaide Andrade Dancour (Reumatologia)
Roseland Schmidt Rondon (Gastroenterologia)
Carlos Eduardo Brandão Mello (Gastroenterologia)
Carlos Alberto Basílio de Oliveira (Anatomia Patológica)
Maurício Celidônio Yelpo (Medicina Interna)
Mário Luiz Pellon Santos Moreira (Psiquiatria)
Marília de Abreu Silva (Infectologia)
Paulo Couto (Ortopedia)
Nelson Salem (Fisiatria)
Mair Simão Nigri (Cardiologia)
Maria Lúcia Elias Pires (Endocrinologia)
Terezinha de Jesus Agra Belmonte (Endocrinologia Infantil)
Sérgio Arthur Furtado Machado (Parasitologia)
Carlos Modesto Solano (Cirurgia Gastroenterológica)
David Rosental (Reumatologia)
Maria Cecília da Fonseca Salgado (Reumatologia)

Assistência Administrativa:

Mário Ferreira
Vagner Miranda Vieira da Cunha
Jorge Antônio de Melo Sant'Ana
Valéria Lopes Viccari
Emílio Damasceno Viccari

CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA
JAN A DEZ – 2001 – VOL XIV – N^{OS} 1, 2, 3 E 4

- Normas de Publicação

Os **Cadernos Brasileiros de Medicina** são uma publicação oficial da Sociedade de Incentivo à Pesquisa e ao Ensino (SIPE) visando publicar os vários trabalhos elaborados pelo grupo de professores e alunos do Serviço do Professor Mário Barreto Corrêa Lima, Clínica Médica “A”, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO). Aceitará também, trabalhos originais de outros Serviços e Universidades, desde que não tenham sido previamente publicados em outros periódicos e que sejam classificados em um dos seguintes tópicos: artigos originais; trabalhos sobre atualização e revisão; resenha científica; cartas ao editor e outros, a critério do Conselho Científico.

Os originais deverão ser enviados em duplicata, datilografados em espaço duplo, utilizando-se papel formato ofício. Na primeira página deverão constar apenas o título do trabalho, os nomes dos autores, o centro em que foi realizado o estudo, os títulos dos autores e o endereço para correspondência.

A citação de drogas e produtos farmacêuticos deve ser feita utilizando-se apenas a nomenclatura farmacológica.

Tabelas, gráficos, figuras e fotografias devem ser apresentadas no final do trabalho, colocadas em folhas separadas, com as legendas datilografadas ao pé de cada ilustração. Estas ilustrações devem ser sempre enviadas em forma de fotografias em branco e preto, contendo no verso o título do trabalho e nome do autor, escrito a lápis.

As referências bibliográficas devem ser apresentadas em folhas separadas e os trabalhos deverão estar dispostos na ordem alfabética dos sobrenomes dos autores, numerados consecutivamente. As referências deverão ser completas, incluindo o nome de todos os autores e obedecendo à seguinte sistematização: número de ordem da referência, ponto, sobrenome do autor, vírgula, iniciais do nome do autor, ponto e vírgula, sobrenome dos co-autores, vírgula, iniciais dos nomes dos co-autores, ponto, título do trabalho, ponto, nome abreviado do periódico, volume, número da revista entre parênteses, dois pontos, página, vírgula, ano e ponto.

As afirmações e opiniões emitidas são de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es).

Os **Cadernos Brasileiros de Medicina** circularão anualmente nos meses de março, junho, setembro e dezembro, formando um volume.

A citação da revista deve ser efetuada da seguinte forma: **Cad Bras Méd.**

Toda correspondência e envio dos trabalhos deverá ser feita para:

Prof. Mário Barreto Corrêa Lima (Editor)

Rua Figueiredo Magalhães, 286 / 309 – Copacabana

Rio de Janeiro – RJ

CEP – 22031-010

DA EPIDEMIOLOGIA EM 2001*Mário Barreto Corrêa Lima*

Concebida, introduzida e difundida para estudar e permitir o combate às epidemias de doenças infecciosas, tão comuns no passado, de pouco em pouco foi estendendo seu campo de ação, encampando, sobretudo, os mais diversos tipos de enfermidades humanas – presentes nos quatro cantos do mundo.

O firme estabelecimento das séries estatísticas, dos bancos de dados, forneceu-lhe rico manancial a ser utilizado, não só através da estatística puramente descritiva, quanto da analítica.

Acrescente-se a questão do possível conhecimento dos custos comparativos do combate às doenças e das respectivas profilaxias, embora o sofrimento humano em si não encontre, até agora, parâmetros para a sua correta avaliação, não sendo talvez, mesmo, mensurável.

É de salientar-se o desenvolvimento e a disseminação da epidemiologia no Brasil da década de 1980 a esta data, em termos de refinamento metodológico, de excelência teórico-conceitual, chamando a atenção seu reconhecimento internacional.

Dentro deste rico momento vale ressaltar o projeto CINAEM, que revê entre nós a Educação Médica, mostrando que ela ainda não tem, com notáveis exceções, a epidemiologia como marco essencial.

No entanto, no contexto universal do progredir da ciência, evidencia-se que o método epidemiológico pode (e deve) diretamente aplicar-se não só ao planejamento, à avaliação e ao gerenciamento dos serviços de saúde, como sobretudo ao manejo clínico dos pacientes, sendo de resto essencial, como ressalta Facchini, da Escola de Pelotas, para a prevenção das doenças.

Seus principais usos atuais destacam o estudo da história natural das doenças, a identificação de determinantes destas, a validação dos métodos diagnósticos e terapêuticos, bem como a necessária avaliação de intervenções médico-sanitárias.

Começa a emergir, de resto, uma epidemiologia verdadeiramente social, que em realidade deve ser apreciada como epidemiologia crítica, na visão de Breilh, posto que social, no seu entender, toda ela o é.

Que propostas práticas poder-se-ia fazer para viabilizar o melhor aproveitamento do rico potencial da epidemiologia no que tange às ciências da saúde?

Ensiná-la aos estudantes de medicina e aos demais aspirantes a profissionais da saúde, ao longo de suas formações, como ferramenta essencial para sua futura prática. Introdução formal, portanto, da epidemiologia nos currículos da área da saúde, quando inexistente; inclusive com maior alocação de tempo nas grades curriculares, onde ela já existe, como tal.

Desenhar os próprios currículos com base nos achados epidemiológicos gerais e regionais, dando destaque às doenças de maior prevalência.

Enfatizar as maiores incidências e prevalências de doenças nas comunidades, mais do que o mero registro hospitalar.

Utilizá-la em toda extensão no estudo do humano, do social, do coletivo, fugindo aos limites estreitos de seu reducionismo técnico-político-científico.

**DERMATOPOLIMIOSITE: REVISÃO ATUALIZADA DA
TERAPIA ESPECÍFICA¹***Adrian Nogueira Bueno² e Márcia Sion³***• RESUMO**

Os autores comentam a etiopatologia da Dermatopolimiosite e fazem revisão atualizada sobre a sua terapia específica

• INTRODUÇÃO

Descritas primeiramente pelos alemães, a Polimiosite (PM) e a Dermatomiosite (DM) são miopatias inflamatórias idiopáticas. A incidência anual é de cerca de cinco casos por um milhão de habitantes, com discreta predominância de 2,5 mulheres para 1 homem. São as doenças inflamatórias menos comuns do tecido conjuntivo e acometem principalmente os músculos estriados proximais, podendo haver também acometimento visceral: coração, vasos sangüíneos, trato gastrointestinal e pulmões. Apesar da etiologia ainda desconhecida, os conhecimentos sobre imunidade celular e humoral têm progredido consideravelmente e o prognóstico melhorou bastante, com a introdução de imunossupressores no tratamento.

• ETIOPATOGENIA

As miosites^{1,2,3} ou doenças inflamatórias do músculo esquelético podem ter etiologia definida (viral, bacteriana, parasitária, por droga e outras) ou serem de causa não definida ou idiopática (poliomiosite / miosite por corpúsculo de inclusão)^{4,5,6}. Caracterizam-se por dor e fraqueza muscular decorrente do processo inflamatório⁷, não supurativo, com importante infiltrado celular predominantemente linfocitário (Te B) e de macrófagos e

¹ Trabalho realizado no Serviço do Prof. Mário Barreto Corrêa Lima; Clínica Médica "A", Hospital Universitário Gaffrée e Guinle; Universidade do Rio de Janeiro – UNI-RIO.

² Ex-aluno do Curso de Pós-Graduação em Reumatologia da Clínica Médica "A"

³ Professora-Adjunta da Clínica Médica "A".

células naturais Killer, com diferentes apresentações conforme a doença que for individualizada e os numerosos aspectos imunológicos.

Na evolução, pode ocorrer degeneração, atrofia e necrose das fibras musculares e depósitos de sais de cálcio, às vezes, abundantes, particularmente na criança. O curso da doença é geralmente progressivo, embora supressão, remissão e exacerbações espontâneas ocorram nos casos mais crônicos¹⁶.

A manifestação clínica mais característica das miosites é a fraqueza muscular que compromete de forma simétrica a musculatura da cintura pélvica e escapular, podendo, porém, envolver os membros, em evolução de meses/anos, nem sempre identificável no início do sofrimento.

É preciso distinguir um processo miopático do neuropático.

Na miopatia, existe, em geral, fraqueza proximal assimétrica. O tratamento deve ser dirigido para a causa da miopatia.

A pneumonite intersticial, que muitas vezes evolui silenciosamente por longos períodos antes de sua exteriorização, leva alguns pacientes à insuficiência respiratória e condiciona índice de mortalidade maior. Boa parte desses enfermos apresenta anticorpos anti-sintetase²¹.

A associação de miosite com neoplasia é bem conhecida na polimiosite, quando comparada com a esperada na população geral³⁴. O carcinoma de ovário apresenta dificuldades diagnósticas e jovens também podem ser atingidas³⁵, embora a idade seja um fator de risco importante.

Podem ser agrupadas em:

1 – As anti-aminoacil-transferência RNA sintetases (anti-sintetases) incluem cinco conhecidos auto-anticorpos contra diferentes enzimas citoplasmáticas que catalizam a ligação covalente de cinco diversos aminoácidos para o seu RNA de transferência, incluindo histidil, treonil, alanil, isoleucil e glicilaminoacil-t RNA sintetases (anti-Jo 1, PL-7, PL-12, OJ, EJ). Embora diferentes, essas cinco anti-sintetases são consideradas em conjunto, em virtude da similaridade de funções dos auto-anticorpos e a apresentação clínica.

2 – A antipartícula de reconhecimento do sinal (anti-SPR) é contra uma ou mais das seis proteínas do complexo citoplasmático SRP que medeia a translocação de polipeptídeos através do retículo endoplasmático. Apresentam doença aguda e acentuada com alta incidência de cardiopatia e miosite necrosante.

3 – Anticorpos anti-Mi-2 (proteína nuclear de 220 kda) relacionados à dermatomiosite clássica (5%-10% dos adultos e também em crianças) com sinal de Gottron.

4 – Outros auto-anticorpos são associados com miosite e menos conhecidos: anti-FER, anti-KU (aparece no escleroderma, síndromes miosíticas com superposição de dermatomiosite juvenil e lúpus eritematoso sistêmico, em adultos e crianças).

• CAUSAS DA MIOSITE

É do maior interesse excluir outras miosites^{1,5}, em que a terapêutica será diversa, como as hereditárias⁶, tóxicas, endócrinas (hipertireoidismo⁸ e hipotireoidismo com tireoidite ou não^{49,50}, amiotrofia diabética), infecciosas, metabólicas (hipofosfatemia), alterações eletrolíticas (hipocalemia)²¹, neuro-musculares (neuropatias, doenças do neurônio motor periférico, miastenia), paraneoplásicas, polimialgia reumática, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico, escleroderma³, síndrome de Sjögren, artrite reumatóide⁶, artrite psoriásica⁷, vasculites⁷, isquemias e outras.

É indispensável que o diagnóstico seja o mais correto possível, desde que nas miosites o elenco diferencial é amplo e necessita sempre de acurada investigação⁴. Para isso, são necessários elementos clínicos, bioquímicos (enzimáticos), histológicos⁶, eletromiográficos, imunológicos e até estudos moleculares³³ com a finalidade de defini-la mais precocemente, excluindo outras doenças e iniciando terapêutica conveniente. Os limites imprecisos e a raridade de muitas miosites dificultam o conhecimento e a experiência clínica.

O critério diagnóstico para polimiosites/dermatomiosite foi proposto há anos e consta de^{2,7}:

1 – Fraqueza simétrica dos músculos da cintura escapular e flexores do pescoço (semanas ou meses), com ou sem disfagia e comprometimento dos músculos respiratórios.

2 – Biópsia muscular com necrose de fibras musculares de números 1 e 2, fagocitose, regeneração com basofilia, grande sarcolema dos núcleos, nucléolos, atrofia muscular, perifascicular, fibras de tamanho diverso.

3 – Elevação das enzimas (CK, LH, TGO, TGP, aldolase).

4 – Alterações eletromiográficas (unidades motoras polifásicas, fibrilações, ondas positivas, irritabilidade insercional, descargas bizarras de alta frequência).

• TRATAMENTO

O tratamento deve ser objetivado segundo os padrões evolutivos monocíclico, policíclico e contínuo/crônico¹⁷.

Os esquemas terapêuticos sofrem críticas que decorrem das diferenças clínicas, imunológicas e prognósticas, ao lado das variáveis evidenciadas pela resposta diversa aos medicamentos e suas associações^{26,27}.

Impõe-se o repouso na fase aguda, de forma obrigatória, pela insuficiência muscular. Mesmo assim, cuidados devem ser adotados, particularmente nos enfermos mais idosos, visando a proteção contra as complicações pulmonares, pela mudança de decúbito e ginástica respiratória.

Tratamento da pele. A terapêutica cutânea baseia-se na introdução de creme lubrificante ou emoliente no uso de potente corticosteróide não-fluorado; no emprego de antibióticos locais para combate de infecções e na excisão cirúrgica para a remoção da calcinose mais superficial.

Terapêutica sistêmica. Impõe-se, antes de se iniciar a terapia, uma vigorosa exclusão da associação com doença maligna.

Em vista da natureza inflamatória da DM/PM, a terapia esteróide e imunossupressora é habitualmente utilizada. Entretanto, poucos são os estudos controlados e os que abordam o prognóstico de doentes não tratados.

Corticosteróides (CE). A prednisona é droga de primeira escolha no tratamento da PM/DM^{24,31}. Sua ação supressiva, mas não curativa sobre a inflamação, determina remissões longas ou até definitivas, mas também recorrências^{24,31}. Os melhores resultados, com remissões aparentemente definitivas, ocorrem nos casos de diagnóstico e tratamento vigoroso, início precoce da terapia, próximo dos dois ou três meses e com boa recuperação da força muscular⁴.

Citotóxicos / Imunossupressores. Essas drogas (metotrexato, clorambucil, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus gamaglobulina EV) têm sido utilizadas há muitos anos e são promissoras e devidamente eficientes, sendo crescente a sua utilização^{10,86,14,15}, incluindo as crianças. Nessas, prefere-se o metotrexato e a azatioprina⁶.

A preferência pela terapia imunossupressora está na dependência (na grande maioria dos doentes) da experiência pessoal com as drogas e a relação risco-benefício.

Metotrexato (MTX). Para alguns é uma opção posterior à azatioprina. Entretanto, de longa data¹⁰, é alternativa eficiente e de ação mais rápida^{12,13}. Até certo ponto, pode-se admitir que apresenta menos efeitos colaterais nas doses habitualmente utilizadas na MD/PM e seu potencial mutagênico é muito menor.

O MTX (20 mg por semana por via oral) associado à prednisona mostrou-se eficaz no tratamento da DM resistente da criança; a recorrência da doença, após retirada do MTX, sugere que a droga é supressiva e não remitiva.

Azatioprina. É ao lado da gamaglobulina endovenosa, a única droga que isoladamente em estudo controlado se mostrou ser mais eficiente que a prednisona^{24,25}. É droga bem tolerada, tem poucos efeitos colaterais e é equivalente aos demais imunossupressores na eficiência terapêutica.

Entre os efeitos indesejáveis mais freqüentes, encontra-se a anemia (às vezes rebelde à terapêutica e persistente por anos)⁶, leucopenia, plaquetopenia, pancitopenia, quadro doloroso no abdome superior, intolerância gastrointestinal e hepática, febre, suscetibilidade a infecções e possibilidade de surgimento de neoplasia a longo prazo²⁷.

Ciclofosfamida e Clorambucil. A ciclofosfamida é empregada por via oral na dose de 1 mg/kg/dia ou em pulsos endovenosos de 1 g/m² cada 4 semanas ou em minipulsos de 200 mg, 400 mg ou 500 mg cada uma, duas ou três semanas, complementando-se ou não com a administração oral^{20,21}. Resultados são pobres para alguns.

O clorambucil é utilizado na dose de 4 mg a 8 mg ao dia ou eventualmente pouco mais (0,1 mg/kg/dia a 0,2 mg/mg/dia). Ela foi a droga de maior utilização pelo seu custo, facilidade de obtenção e efeito benéfico, começando de 4 a 6 semanas, ou mesmo antes⁶.

Associações de prednisona + citotóxicos. São usuais as combinações de prednisona + azatioprina²⁴ e prednisona + MTX, nos casos não-responsivos. A combinação prednisona (em dias alternados) + MTX (dose de 7,5 mg elevando-se até 25 mg/semana) + azatioprina (dose de 50 mg aumentando-se até 150 mg/dia) tem sido utilizada com poucos efeitos colaterais. A possibilidade de empregar a associação de prednisona + clorambucil também é produtiva.

Gamaglobulina endovenosa (GGEV). Embora não tenha sido muito convincente em estudo aberto, a GGEV mostrou-se eficiente em estudo controlado na PM/DM³³ e na miosite dos corpúsculos de inclusão^{10,13,15} na dose de 1 g/kg/dia por dois dias ou 2 g/kg/dia cada 4 semanas, que se repetem aos 30 e 60 dias e se completam aos 60 a 90 dias.

A indicação de GGEV está na ineficiência dos corticosteróides e nos casos refratários⁹, nos pacientes idosos e nas crianças com dermatomiosite em que a prednisona determina efeitos secundários mais acentuados e sua administração precoce está relacionada a resultados mais convincentes¹⁹.

Ciclosporina A e tacrolimus (FK 506). Patogenicamente, pode-se prever o efeito benéfico da ciclosporina A por meio de sua ação seletiva sobre as células T, bloqueio da interleucina 1 (IL-1) e redução da regulação do receptor IL2.

Pequenas doses foram eficientes também na dermatomiosite da criança¹¹ e na polimiosite/dermatomiosite do adulto¹⁴.

Estudo aberto também evidenciou sua eficiência, quando comparada com grupo que incluía outras terapias, incluindo prednisona e azatioprina¹⁵.

Plasmaferese. Em estudos controlados, mostrou apenas benefício transitório, embora relatos mais animadores tenham sido divulgados. É medida eventual, geralmente complementar ou de associação.

Irradiação corporal ou linfóide total e outras terapias. A irradiação corporal ou linfóide total foi utilizada quando tudo o mais não foi eficiente, com alguns autores afirmando que seus resultados poderiam ser duradouros e outros insuficientes^{14,16}.

• TERAPIA DE COMPROMETIMENTOS PECULIARES

Calcinose. As terapêuticas conhecidas não são suficientemente efetivas. A terapêutica da calcinose (mais freqüente na criança que no adulto) produz limitado efeito na diminuição das placas ou depósitos de cálcio¹⁷. A primeira droga a ser utilizada foi o etileno diamino tetracetato dissódico (Na₂EDTA), um agente quelante que se emprega por via venosa (50 mg/kg/dia em 500 ml de soro glicosado a 5%) em 5 a 6 horas (para evitar hipotensão), por 5 dias sucessivos e 2 de descanso; 3 séries totalizando 15 infusões^{11,17}. A dose por dia não deve ser maior que 4 g e por tratamento o limite é não maior que 50 g. Deve-se administrar 50 mg de piridoxina por dia como reposição. A remoção cirúrgica tem sido muito útil nas indicações adequadas.

Doença pulmonar. É identificada pelo exame radiológico convencional, provas pulmonares, CT de cortes finos e, às vezes, só pela autópsia. A parede torácica determina um padrão restritivo, mas a função diafragmática pode depender de deficiência na maltase e não da própria miosite. Os quadros essencialmente pulmonares são a pneumonia intersticial (associada à presença de anti-Jo 1); o comprometimento difuso dos alvéolos

(alveolite fibrosante e a bronquite obliterante¹⁷ com pneumonia ou não e a hipertensão pulmonar¹⁷.

Em geral, admite-se como eficiente o corticosteróide na fase inicial do tratamento, seguindo-se a associação de citotóxico, como a ciclofosfamida, na terapia de manutenção. A ciclosporina A não parece ser eficiente nesse tipo de comprometimento¹⁸.

Aparelho digestivo. A disfagia pode ser determinada pela musculatura esquelética faríngea, musculatura lisa, doença do esôfago inferior e atraso no enchimento gástrico.

Quanto ao trato inferior, é pouco comprometido. A pneumatose intestinal é acompanhada com tratamento expectante⁴, enquanto a diarreia persistente após corticosteróide exige a exclusão de doença celíaca.

Artralgia / Artrite. Principalmente localizada em mãos, punhos, ombros e joelhos, relacionados aos anticorpos antisintetase e à doença pulmonar intersticial, responde bem à prednisona⁶. Artrite não-deformante e deformante, relacionada aos anticorpos anti-Jo 1, progride apesar da medicação, incluindo imunodepressores, exigindo, em alguns casos, terapêutica reconstrutora.

Vasculite. Aparece como lesão urticariforme e nódulos subcutâneos. Respondem bem ao tratamento com prednisona e pulso de metilprednisona associado a imunossupressor, geralmente ciclofosfamida, após pesquisa e exclusão de doença maligna.

Cardiopatia. Miocardiopatia e disritmias são conseqüências graves e estão associadas à presença de anti-Ro, e as arritmias atriais aos anticorpos anticitoplasmáticos para “**signal recognition particle**”. É curiosa a ação de prednisona e imunossupressores. Enquanto alguns encontram resultados satisfatórios com seu uso, outros consideram essas drogas úteis para o músculo esquelético, mas como possíveis desencadeadores da doença cardíaca.

• **MONITORIZAÇÃO DA ATIVIDADE INFLAMATÓRIA, EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO**

A monitorização da evolução das miosites é realizada pela clínica, estudo da função e força musculares, regressão ou remissão do eritema violáceo e outras manifestações cutâneas, avaliação da disfagia, disfonia, regurgitação, enzimas sorológicas, eletroneuromiografia e pela ressonância magnética (imagem e espectroscopia)⁴. Outras manifestações poderão ser úteis, não possíveis ainda na rotina clínica, como certos

mediadores solúveis da inflamação interleucinas 1 e 2, receptor de interleucina 2, CD80, etc.

Tratamento físico/reabilitação. Na miosite aguda, recomenda-se os cuidados necessários no leito, com a alimentação e prevenção da aspiração, além dos cuidados de manuseio e transferência. Massagem superficial e calor ajudam no alívio da dor muscular. Pode ser dispensável nas fases iniciais e mais agudas, mas representa suporte necessário e indispensável, com benefício evidente nas fases seguintes, de recuperação.

Terapia da miosite por corpúsculo de inclusão (MCI). A MCI é uma doença lentamente progressiva e que se caracteriza pela resistência a todas as terapias imunossupressoras e associações, incluindo a irradiação de corpo total²¹.

Os resultados da terapia na MCI são observados geralmente após o longo período de tratamento, seis meses ou mais, e os efeitos colaterais devem ser bem acompanhados. A possibilidade do emprego da gamaglobulina endovenosa (GGE) na MCI parece ser animadora, mas necessita de melhor observação.

• CONCLUSÃO

A falta de critérios específicos de diagnóstico e a relativa raridade desse grupo de doenças causam dificuldades na determinação mais precisa da prevalência, mas se sabe que varia de uma a oito em um milhão de população/ano, parecendo haver maior incidência em negros.

A incidência parece ter aumentado nos últimos anos, o que se pode atribuir, em parte, ao melhor conhecimento da doença ou mesmo a um aumento verdadeiro da incidência. A idade de início tem distribuição bimodal, com picos entre as idades de dez a quinze e de quarenta e cinco a cinquenta e quatro anos, raramente começando na adolescência.

Alguns trabalhos indicam preponderância de neoplasias ovarianas e gástricas, mas parece que o tipo de neoplasia se relaciona mais com a idade. Muitos pacientes melhoram com a ressecção do tumor e a DM pode reagutizar com a recidiva do mesmo.

A terapia física tem a sua aplicação no curso da doença, dirigindo-se os esforços para a prevenção de contraturas e deformidades, na fase ativa, e, posteriormente exercícios de recuperação da força muscular e para a volta às atividades da vida diária.

- **SUMMARY**

The authors comment the possible etiopathogenic factors of Dermatomyositis-Polymyositis and they analyse the advances in the specific therapies.

- **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. BONILLA, E.; SCHOTLAND, D. L. Histochemical diagnosis of muscle phosphofructokinase deficiency. **Arch Neurol** 22:8, 1970
2. BRIGGS, D. C.; BLACK, C. M.; WELSA, K. L. Genetic actors in scleroderma. **Rheum Dis Clin North Am** 16:31, 1990.
3. CRONIM, M. E.; PLOTZ, M. T. T. Current concepts in idiopathic inflammatory myopathies polymyositis, dermatomyositis and related disorders. **Ann Intern Méd** 111:143, 1989
4. CURRIE, S.; SAUNDERS, M.; KNOWLES, M.; BROWN. Immunological aspects of polymyositis. **Quartely J Méd** 40:63, 1971.
5. DALAKAS, M. C. Polymyositis and dermatomyositis: an overview. In: DALAKAS, M. C. (ed.). **Polymyositis and Dermatomyositis**. Boston: Butterworths, 1988, p. 327.
6. DALAKAS, M. C. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion – body myositis. **N Engl J Méd** 325:1487, 1991.
7. ENGEL, A. G.; ARABATA, K. Mononuclear cells in myopathies: a quantitation of functionally distinct myopathies. **Mayo Clin Proc** 41:785, 1966.
8. FESSEL, W. J. Muscle diseases in rheumatology. **Semin Arthrots Rheum** 3: 127, 1973.
9. KAHALEH, M. B. Raynaud's phenomenos and vascular disease in scleroderma. **Curr Opin Rheumatol** 6:621, 1994.
10. KAHALEH, M. B. The role of vascular endothelium in the pathogenesis of connective tissue disease: endothelial injury activation, participation and response. **Clin Ep Rheumatol** 8:525, 1990.
11. KARPATI, G.; CARPENTIER, S. Idiopathic inflammatory myopathies. **Curr Opin Neurol Neurosurg** 1:806, 1988.
12. KISSEL, J. T.; MENDELL, J. R.; RAMMOHAN, K. W. Microvascular deposition of complemente membrane attach complex dermatomyositis. **New Engl J Méd** 31:329, 1986.

13. KUNKEL, L. M.; HOFFMAN, E. P. Duchenne/Becker dystrophy: a short overview of the gene, the protein, and current diagnostics. **Br Méd Bull** 45:630, 1989.
14. LIGHT FOOT, P. R.; BHARATI, S.; LEV, M. Charanic Dermatomyositis With Intermittente Trifascicular Block. **Chest** 71:413, 1977.
15. LOVE, L. A.; LEFF, R. L.; FRASER, D. D.; et al. New approach to the classification of idiopathic onflammatory myopathy: Myositis – specific autoantibodies define homogeneous pattent groups. **Medicine** 70:360, 1991.
16. MASTAGLIA, F. L. **Inflammatory diseases of muscle**. Osford: Blackwell Scientific, 1988.
17. MANTEGAZZA, R.; BERNASCONO, P. CELLULAR. Aspects of Myositis. **Curr Opin Rheumatol** 6:568, 1994.
18. MORGAN, B. P.; SEWERY, C. A.; SIDDLE, K.; et al. Immunolocalization of complement component C9 in necrotic and non necrotic muscle fibres in myositis using monoclonal antibodies: a primary role of complement in autoimmune cell damage. **Immunology** 52:181, 1984.
19. PEARSON, C. M.; BOHAN, A. The spictrum of polymyositis and dermatomyositis. **Méd Clin North Am** 61:439, 1997.
20. NISHIKAI, M.; REICHLIN, M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. **Arthritis Theum** 23:883, 1980.
21. ODDIS, C. V. Therapy for myositis. **Curr Oppin Rheumatol** 3:919, 1991.
22. OLSEN, N. J.; PARK J. H. Magnetic ressonance imaging and spectroscopy for the evolution of inflammatory myopathies. **American College Of Rheumatology**, 1996
23. RAMIREZ, G.; ASHERSON, R. A.; KHASHMASHTA, M. A.; et al. Adult-onset polymiositis-dermatomyositis: Description of 25 patients with emphasis on treatment. **Semin Arthritis Rheum** 20:114, 1990.
24. REAVEN, P.; WITTZTUM, J. L. Lovastatin, nicotinic acid, and rhabdinyolisis. **Ann Intern Med** 109:597, 1988.
25. RINGEL, R. A.; BRICK, J. E.; BRICK, J. F.; et al. Muscle involvemeinte in the scleroderma synfromes. **Arch Intern Med** 150:2550, 1990.
26. ROSEMBERG, N. L.; ROTHBARTH, A.; ABZUG, M. J.; et al. Evidence for a novel picornavirus in human dermatomyositis. **Ann Neurol** 26:204, 1989.
27. SAKATA, S.; FUWA, Y.; GOSHIMA, E.; et al. A case of Graves disease associated with polymyositis. **J Endocrinol Invest** 12:837, 1989.

28. SILVER R. M.; WARRICK, J. H.; RISSELLE, M. B.; et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy, in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. **J Rheumatol** 20:838, 1993.
29. SILVERSTEIN, A.; AILTZBACH, L. A. MUSCLE. Involvement in sarcoidosis. **Arch Neurol** 21:235, 1969.
30. TARGOFF, I. N. Immune mechanisms in myositis. **Curr Opin Rheumatol** 2:882, 1990.
31. TILIAKOS, N. A. Low dose cytotoxic combination treatment in intractable dermatomyositis. **Arthritis Rheum** 30(suppl):S14, 1987.
32. TOBERT, J. A. Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. **Am J Cardiol** 62:281, 1988.
33. VAN DER MEER, S.; IMHOF, J. W.; BORLEFES, J. C. Cyclosporine for polymyositis (letter). **Ann Rheum Dis** 45:612, 1986.
34. WHITAKER, I. N. Inflammatory myopathy: a review of etiologic and pathogenic factors. **Muscle and Nerve** 5:573, 1982.
35. WHITAKER, J. N.; ENGLE, W. K. Vascular deposits of immunoglobulin and complement in idiopathic inflammatory myopathy. **N Engl J Med** 286:33, 1972.
36. WOLFE, J. E.; ADELTEIN, E.; SHARP, G. C. Antinuclear antibody with distinct specificity for polyositis. **J Clin Invest** 59:176, 1977.
37. WORTMANN, R. L.; SLEDGE, C. B. Textbook of Rheumatology. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1995. p. 1159.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA NO DIABETES MELLITUS**TIPO 2**

Esther Cytrynbaum Young¹; Maria Lúcia Elias Pires²; Mário Barreto Corrêa Lima³.

• RESUMO

O diabetes mellitus tipo 2 tem sido considerado uma epidemia nas duas últimas décadas e uma doença sistêmica crônica e grave, com alto risco de morbidade e mortalidade. O controle rigoroso da glicemia em jejum, pós-prandial e da hemoglobina glicada, bem como de outros fatores de risco cardiovascular, devem ser perseguidos para retardarmos ou evitarmos as complicações micro ou macrovasculares. Um conhecimento abrangente sobre os medicamentos disponíveis e seus mecanismos de ação é fundamental para a escolha de uma terapia adequada.

Neste artigo são abordadas as modalidades terapêuticas atuais do diabetes tipo 2, com destaque para a terapia medicamentosa oral, discutindo-se cada uma delas, enfocando seus mecanismos de ação, vantagens e desvantagens, principais indicações e contra-indicações.

• INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) constitui-se em um dos mais sérios problemas de saúde pública da atualidade, tanto pelo grande número de pessoas acometidas, como também pelas complicações crônicas da doença (microangiopatia, macroangiopatia e neuropatia), que levam a incapacitações e mortalidade prematura, envolvendo um alto custo com o tratamento da doença e de suas complicações.

¹ Professora Auxiliar de Clínica Médica III e Medicina Familiar – HUGG (UNI-RIO), serviço do Prof. Mário Barreto Corrêa Lima.

² Professora Adjunta de Clínica Médica III – HUGG (UNI-RIO), serviço do Prof. Mário Barreto Corrêa Lima.

³ Professor Titular da Clínica Médica “A” – Escola de Medicina e Cirurgia – Decano do CCBS da UNI-RIO e Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

A prevalência de DM nos diversos países varia de 5 a 10% da população (7,6% no Brasil), mesmo sem considerar os novos critérios para o seu diagnóstico, cujo impacto epidemiológico ainda é desconhecido⁶. No que se refere ao DM tipo 2, observa-se um crescimento em proporções epidêmicas que está relacionado à “epidemia da obesidade”, nos últimos vinte anos, em países que adotam um estilo de vida ocidental. Como consequência, a obesidade, o sedentarismo, a dislipidemia e a hipertensão arterial, freqüentemente associados ao diabetes, compõem a síndrome descrita por Reaven, a Síndrome X (atualmente conhecida como plurimetabólica), responsável em diferentes grupos étnicos pelo alto risco de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares.

Nos últimos anos houve avanços importantes no conhecimento de novas estratégias de tratamento e várias classes de medicamentos foram introduzidas recentemente no mercado, atuando não só no controle de glicemia, mas também em outros fatores de risco cardiovascular. O objetivo do presente trabalho é oferecer aos médicos clínicos gerais, que se dedicam ao tratamento de pacientes diabéticos, uma atualização das opções terapêuticas disponíveis para DM tipo 2.

• FISIOPATOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Embora a anormalidade metabólica inicial que forma a base do diabetes tipo 2 (DMT2) permaneça controversa, todos concordam que o DMT2 é resultado da resistência insulínica (diminuição da ação da insulina) associada a graus variáveis na deficiência de sua produção. Constitui um grupo heterogêneo, e não uma simples doença, tanto do ponto de vista genético e fenotípico quanto fisiopatológico. Nos pacientes magros, a diminuição de secreção de insulina parece ser o defeito predominante. Nos obesos, a resistência insulínica e o hiperinsulinismo compensatório dominam o quadro. O diabetes surge da incapacidade das células β de aumentar a secreção insulínica para vencer esta resistência⁹.

É causado por uma base poligênica interagindo com fatores ambientais, tais como alimentação excessiva e inatividade física. Os principais fatores de risco para o seu desenvolvimento incluem idade, etnia, histórico familiar de diabetes, hiperglicemia pós-prandial e obesidade central.

Existe uma forte associação entre obesidade e diabetes tipo 2. Os indivíduos geneticamente predispostos apresentam resistência periférica à insulina, inicialmente compensada pelo hiperinsulinismo, que favorece a obesidade, formando um círculo vicioso.

A maioria dos pacientes progride através de um estágio de agravamento da hiperglicemia pós-prandial (tolerância à glicose prejudicada), provavelmente mediada geneticamente e causada por resistência insulínica, posteriormente progredindo para hiperglicemia de jejum quando a secreção de insulina fracassa em compensar o aumento de demanda^{9,15}.

• OBJETIVOS DO TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento são eliminar sintomas e melhorar o bem-estar, prevenir e retardar complicações microvasculares e macrovasculares (otimizar controle glicêmico, atingir níveis pressóricos e lipídicos satisfatórios).

O quadro abaixo resume as metas e parâmetros de controle metabólico em diabéticos.

QUADRO 1 – PARÂMETROS DE CONTROLE METABÓLICO²¹

PARÂMETRO	BOM CONTROLE	ACEITÁVEL	MAU
GLICEMIA (mg/dl)			
<i>Jejum</i>	80 – 120	Até 140	>140
<i>Pós-prandial</i>	Até 140	Até 160	>160
HEMOGLOBINA A1C (%)⁽⁸⁾	<6,5	Até 7,5	>7,5
<i>Triglicérides (mg/dl)</i>	<150	Até 200	>200
<i>Colesterol total (mg/dl)</i>	<200	Até 240	>240
<i>Colesterol – LDL (mg/dl)</i>	<100	Até 130	>130
<i>Colesterol – HDL (mg/dl)</i>			
<i>Homens</i>	>35	>35	≤35
<i>Mulheres</i>	>45	>45	≤45
IMC (kg/m²)^(**)			
Índice de massa corporal			
<i>Homens</i>	20 – 25	Até 27	>27
<i>Mulheres</i>	19 – 24	Até 26	>26
Pressão Arterial (mmHg)	130/80	Até 140/90	>140/90

(*) O objetivo do tratamento é manter níveis de hemoglobina glicosilada até o limite superior do método, mas aceita-se níveis de hemoglobina glicosilada até um percentual acima do limite superior do método utilizado¹⁸.

(**) O objetivo do tratamento é atingir o IMC “ideal”, entretanto, qualquer redução do peso já traz benefício no controle da glicemia.

• ABORDAGEM TERAPÊUTICA NO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Deve-se objetivar o tratamento intensivo da doença, visto que o UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), primeiro grande estudo multicêntrico realizado com pacientes diabético tipo 2, mostrou que as complicações microvasculares do diabetes podem ter sua ocorrência reduzida com o controle estrito da glicemia.

Este mesmo estudo demonstrou também que um bom controle da glicemia não foi suficiente para reduzir as complicações macrovasculares significativamente e que o tratamento concomitante dos outros fatores que contribuem para aterosclerose (hipertensão, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo e obesidade) é essencial para redução da mortalidade cardiovascular¹⁹.

Assim, o tratamento do DM deve ser bem abrangente e incluir as seguintes estratégias, indispensáveis para se alcançar um bom controle metabólico: educação, modificações no estilo de vida que incluem a suspensão do fumo, prática de atividade física, mudança de hábitos alimentares e uso de medicamentos, sempre que necessário.

Educação. O paciente deve ser conscientizado de todos os riscos da doença e saber como tentar evitá-los, perseguindo a normoglicemia. É importante conhecer os sintomas de hipo e hiperglicemia, instituir hábitos saudáveis como não fumar e, de um modo geral, não ingerir bebidas alcoólicas, aprender a cuidar dos pés, combater a obesidade e realizar exames de controle periódicos.

Exercícios físicos. A atividade física deve ser estimulada. O exercício físico pode contribuir para o controle da glicemia e da dislipidemia, diminuir a insulino-resistência e ajuda a perder peso. Entretanto, não deve ser realizado quando o paciente estiver descompensado e, portanto, a atividade física deve ser individualizada. O paciente deve ser avaliado previamente em relação aos membros inferiores (presença de feridas, úlceras ou calos) e em relação a patologias do sistema cardiovascular, já que nesses casos o exercício físico pode ser prejudicial⁶.

Dieta. Deve-se levar em conta que a doença é crônica e, por isto, não devemos impor ao indivíduo uma dieta muito restritiva. O plano alimentar deve visar o controle metabólico, pressórico, a prevenção das complicações e ser nutricionalmente adequado, individualizado e fornecer o valor calórico total (VCT) compatível com a obtenção e/ou manutenção do peso corpóreo desejável. A composição da dieta deve ser de 50-60% do VCT de carboidratos, < 30% do VCT de gorduras, 0,8 a 1,0 g/kg de proteínas, rica em fibras, vitaminas e minerais¹⁸.

• TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Os medicamentos antidiabéticos devem ser empregados quando não forem atingidos os níveis glicêmicos desejáveis apesar do uso de medidas dietéticas e do exercício físico.

A escolha do tipo de medicamento deve levar em consideração alguns fatores como o nível de glicemia, da glico-hemoglobina, a ação anti-hiperglicemiante do medicamento, efeito sobre o peso e a idade, doenças concomitantes, interações medicamentosas, reações adversas e contra-indicações.

Atualmente dispõe-se de cinco principais classes distintas de anti-hiperglicemiantes orais: sulfoniluréias, biguanidas, inibidores da α -glicosidase, tiazolidinedionas e meglitinidas. Muitos autores utilizam a terminologia “hipoglicemiantes orais” para todas as classes de medicamentos orais, mas somente os secretagogos de insulina (sulfoniluréias e meglitinidas) são verdadeiramente hipoglicemiantes.

A associação medicamentosa se torna geralmente necessária ao longo dos anos pelo declínio progressivo da secreção insulínica pelas células β , e finalmente, a associação com insulina ou mesmo o seu uso isoladamente.

QUADRO 2 – AGENTES ANTIHIPERGLICEMIANTES NO TRATAMENTO DO DIABETES TIPO

2

CLASSES	ANTIHIPERGLICEMIANTES ORAIS
Secretagogos de insulina	Sulfoniluréias Meglitinidas
Sensibilizadores de insulina	Biguanidas Tiazolidinedionas
Inibidores de absorção de carboidratos	Inibidores da alfa-glicosidase
Insulinoterápicos	Injetáveis Insulinas em geral

• AGENTES ANTIHIPERGLICEMIANTES ORAIS

Os agentes antihyperglicemiantes orais atuam por diferentes mecanismos de ação: (1) aumento do suprimento insulínico, os chamados secretagogos de insulina (sulfoniluréias e meglitinidas); (2) aumento da ação insulínica, também conhecidos como sensibilizadores da insulina (biguanidas, tiazolidinedionas) e (3) inibidores da absorção rápida de carboidratos, pois atuam retardando a sua absorção (inibidores da α -glicosidase).

QUADRO 3 – SECRETAGOGOS DE INSULINA

Mecanismo de ação	Aumento da secreção insulínica basal e pós-prandial.
Depende de	Função das células beta pancreáticas.
Poder	Diminuem HbA _{1c} 1% a 2%.
Dosagem	Uma ou duas vezes (sulfoniluréias); três vezes ao dia (repaglinida, nateglinida).
Efeitos colaterais	Ganho de peso, alergia (rara).
Principal risco	Hipoglicemia.

1. Sulfoniluréias. Estimulam a secreção de insulina, ligando-se a um receptor específico na célula β (SUR), que determina o fechamento dos canais de potássio dependentes de ATP, resultando em despolarização da célula. O influxo de cálcio secundário à despolarização causa liberação de insulina.

Potencializam a ação insulínica nos tecidos muscular, adiposo e no fígado, diminuem a produção hepática de glicose¹⁴.

As sulfoniluréias estão particularmente indicadas para pacientes diabéticos do tipo 2 não-obesos, com doença de 10 anos de duração e permitem uma resposta terapêutica satisfatória em 70-80% dos diabéticos inicialmente. Com o passar do tempo, sua eficiência começa a declinar, caracterizando a falência secundária (FS), fenômeno relacionado à progressiva falência das células β e não uma falha da droga. São sinais de FS glicemia plasmática de jejum persistentemente > 140 mg% e HbA_{1c} $> 8\%$. Tem como causas deficiência de função da célula beta, transgressão dietética, não aderência ao tratamento, obesidade, inatividade física, doenças intercorrentes²¹. Como vantagens ao seu uso temos um poder hipoglicemiante potente, melhora da hiperglicemia pós-prandial (devido a uma ligação reversível e menos prolongada com a subunidade 64 Kda) e menor risco de hipoglicemia com algumas drogas que possuem meia vida de ação mais curta (ex: glimepirida)¹⁸.

A hipoglicemia e o ganho de peso são os principais efeitos colaterais das sulfoniluréias, sendo devido ao hiperinsulinismo que elas induzem. A clorpropamida e a glibenciamida devido à maior meia vida de ação são os compostos que mais causam hipoglicemia e ganho ponderal, sendo menos freqüente com a glimepirida.

A clorpropamida é a principal droga que causa reação antabuse-símile, caracterizada por rubor facial e cefaléia após ingestão de álcool, em 15% dos pacientes. Além disso, pode causar retenção hídrica e hiponatremia dilucional, por potencialização do hormônio antidiurético nos túbulos renais; portanto, não deve ser prescrita para pacientes hipertensos.

Reações cutâneas (exantema, púrpuras, síndrome de Steaven-Johnson), hematológicas e gastrintestinais podem ocorrer, sobretudo com a clorpropamida, mas são raras. A cardiotoxicidade das sulfoniluréias ainda é um assunto controverso²¹. As sulfoniluréias mais modernas (glimepirida) apresentam menor interação cardiovascular, sendo citado até um efeito cardiovascular benéfico¹⁸.

As sulfoniluréias têm como contra-indicação para o seu uso a presença de insuficiência renal ou hepática grave, gravidez e amamentação, bem como em diabéticos tipo 1 isoladamente e em pacientes com complicações hiperglicêmicas agudas (cetoacidose diabética e coma hiperosmolar não cetótico). Em caso de insuficiência renal e hepática leve podem ser utilizados a gliclazida e a glipizida^{18,21}.

QUADRO 4 – CARACTERÍSTICAS DAS SULFONILURÉIAS DISPONÍVEIS (MAIS UTILIZADAS)

NO BRASIL

DROGA	TEMPO DE AÇÃO	DOSE INICIAL (mg/dl)	DOSE MÁXIMA (mg/dl)	TOMADAS DIÁRIAS
Clorpropamida (Diabinese) – comp. 250 mg	24 – 62	125	500	1
Gliclazida (Diamicon – comp. 80 mg)	12 – 24	40	320	1 – 2
(Diamicon MR – comp. 30 mg)	24	30	60	1
Glipizida (Minidiab) – comp. 5 mg	6 – 24	2,5	20	1 – 3
Glibenclamida (Daonil, Euglucon, Lisaglucon) – comp. 5 mg	12 – 24	2,5	20	1 – 2
Glimepirida (Amary, Glimepil) 0 comp. 1, 2 e 4 mg	24	1	8	1

2. Meglitinidas. Os dois compostos desta classe, disponíveis no mercado brasileiro, são a Repaglinida (Prandim, Novonorm) e a Nateglinida (Starlix), derivados, respectivamente, do ácido benzóico e do aminoácido D-fenilalanina.

A exemplo das sulfoniluréias, são drogas secretagogas. Agem estimulando a secreção de insulina, através do fechamento dos canais de K ATP na membrana das células β . Entretanto atuam em sítios de ligação distintos das sulfoniluréias. As meglitinidas são rapidamente absorvidas e eliminadas, apresentando maior eficácia na glicemia pós-prandial do que na glicemia de jejum e menor risco de hipoglicemia tardia⁸.

Apresentam as mesmas indicações que as sulfoniluréias, sobretudo para pacientes com aumento da glicemia pós-prandial. Como monoterapia, estudos mostram eficácia

semelhante às sulfoniluréias e a metformina em relação à glicose plasmática e hemoglobina glicosilada²¹.

Atuam principalmente sobre a glicemia pós-prandial. Essas medicações são consideradas de curta ação: apresentam ação mais rápida e menos duradoura. Assim, devem ser administradas antes das refeições e apresentam menos reações hipoglicêmicas.

Disfunção renal e hepática graves, amamentação, complicações hiperglicêmicas agudas e diabetes mellitus tipo 1 constituem contra-indicações ao seu uso.

Apresentam como vantagens melhor controle da glicemia pós-prandial e podem ser usadas em pacientes com disfunção renal leve a moderada. Causam menor ganho de peso e menos hipoglicemia quando comparadas às sulfoniluréias devido à sua meia vida curta. Entretanto, implicam em elevado custo e necessidade de 3 a 4 tomadas diárias^{6,18}.

QUADRO 5 – MEGLITINIDAS

	APRESENTAÇÕES	DOSE MÍNIMA	DOSE MÁXIMA
Repaglinida	0,5 mg, 1 mg, 2 mg	0,5 mg	16 mg
Nateglinida	120 mg	120 mg	120 mg

3. Inibidores da α -glicosidase. Agem por inibição competitiva das enzimas α -glicosidases intestinais (maltase, isomaltase, sacarase e glicoamilase), retardando a absorção dos carboidratos e conseqüentemente a entrada da glicose na circulação, tendo como principal efeito a diminuição da glicemia pós-prandial. A Acarbose (único representante dessa classe no Brasil) não diminui a absorção intestinal da glicose, já que não interage com o transportador sódio-dependente de glicose no intestino delgado, apenas retarda a absorção. Inibe também a α -amilase pancreática, que é responsável pela hidrólise do amido complexo para oligossacarídeos no lúmen do intestino delgado¹¹.

A Acarbose é a medicação que menos reduz a GJ (\downarrow em 15 a 20 mg/dl). Diminui a glicemia e a insulinemia pós-prandial, como também os triglicérides de jejum e pós-prandiais, estando reservada para situações especiais, tais como pacientes que apresentam hiperglicemia pós-prandial, hiperglicemia de jejum leve apesar da dieta e atividade física; pacientes idosos com hipoglicemias freqüentes associadas às sulfoniluréias; como terapia adicional quando a combinação sulfoniluréia e metformina não propiciarem resposta

satisfatória, associada a uma sulfoniluréia, nos pacientes com intolerância ou contra-indicação para metformina²¹.

Tem como vantagens ao seu uso não causar hipoglicemia (quando usada como monoterapia, entretanto, esta pode ocorrer quando associada a sulfoniluréias ou à insulina), diminuir ganho de peso e ser minimamente absorvida.

Tem como contra-indicações transtornos crônicos da digestão e da absorção intestinal, doença inflamatória intestinal, obstrução intestinal, gravidez, lactação e grave insuficiência hepática e/ou renal (creatinina > 3 mg/dl). É uma boa opção para idosos, já que não são descritas interações medicamentosas.

Deve ser ingerida com a primeira porção do alimento, no início da refeição, pois, caso contrário, não será eficaz.

Os efeitos adversos mais comuns são a nível gastrointestinal – meteorismo, desconforto abdominal e diarreia, sendo decorrente da passagem de carboidratos não digeridos por bactérias locais, com produção de gás metano. Ocorrem em até 50% dos pacientes e diminuem com o uso continuado²².

QUADRO 6 – INIBIDORES DA α -GLICOSIDASE: CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DA ACARBOSE

Mecanismo de ação	Retarda absorção de carboidratos
Atua sobre	Hiperglicemia pós-prandial
Poder	Diminui HbA _{1c} 0,5% a 1%
Dose	Três vezes ao dia (com a primeira porção de alimento)
Efeitos colaterais	Flatulência
Risco principal	Elevação das enzimas hepáticas

QUADRO 7 – INIBIDORES DA α -GLICOSIDASE (DISPONÍVEIS DO BRASIL)

	APRESENTAÇÕES	DOSE MÍNIMA	DOSE MÁXIMA	N ^o TOMADAS/DIA
Acarbose	50, 100 mg	100 mg	300 mg	3

4. Biguanidas. As biguanidas não têm um efeito direto nas células β , aumentando a liberação de insulina e não causam hipoglicemia. A redução da glicemia ocorre, principalmente, por meio da diminuição da produção hepática de glicose (neoglicogênese), embora outros mecanismos tenham sido propostos, tais como: melhora de sensibilidade

periférica à insulina (aumento da captação utilização de glicose nos tecidos muscular e hepático), redução da absorção dos carboidratos no intestino delgado e redução do apetite e aumento da saciedade, contribuindo para redução de peso^{6,7,20}.

Estão particularmente indicadas para tratamento inicial de pacientes obesos. Porém, também podem ser usadas nos não obesos, quando o uso de sulfoniluréias e outras drogas não controlarem a glicemia. Como monoterapia, a metformina reduz a glicemia de jejum (GJ) em 20 a 30% e a HgA_{1c} em 1 a 2%, eficácia semelhante às sulfoniluréias. A combinação da metformina com sulfoniluréias permite um efeito hipoglicemiante adicional.

Tem como vantagem não causar aumento de peso, podendo até determinar perda e 2 a 3 quilos nos primeiros seis meses de tratamento. Reduz a insulinemia e não causa hipoglicemia²¹, diminui os riscos de doença cardiovascular e a mortalidade relacionada ao diabetes, conforme verificado no UKPDS², induz melhora do perfil lipídico (↓LDL, ↑HDL, ↓triglicérides), independente do efeito anti-hipoglicêmico a apresenta ainda efeitos vasculares e hematológicos potencialmente benéficos^{6,7}. Como contra-indicações ao seu uso temos a disfunção renal (creatinina 1,4 g/dl em mulheres e > 1,5 mg/dl em homens), doenças hepáticas crônicas, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca, fase aguda do infarto do miocárdio, septicemia, uso de álcool, traumas e cirurgias, gravidez, idade acima de 80 anos ou qualquer outra situação que predisponha a acidose láctica^{20,21}.

Sintomas gastrointestinais como náuseas, diarreia, dor abdominal, alteração do paladar, anorexia são os efeitos colaterais mais comuns desta classe de drogas. A acidose láctica é o efeito colateral mais temido, mas é rara com a metformina. Diminuição da absorção de cianocobalamina (vitamina B12) no íleo distal, deve ser lembrada como uma desvantagem ao seu uso, estando indicada a avaliação da hemoglobina anualmente e suplementação com B12, caso seja necessário^{18,22}.

QUADRO 8 – BIGUANIDAS: CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DO METFORMIN

Mecanismos de ação	Diminui a produção hepática de glicose
Depende de	Presença de insulina
Poder	Diminui a HbA ^{1c} 15 a 25
Dosagem	Uma a três vezes ao dia
Efeitos colaterais	Diarreia, náuseas e flatulência
Principal risco	Acidose láctica

QUADRO 9 – BIGUANIDAS

BIGUANIDAS	APRESENTAÇÕES	DOSE MÍNIMA	DOSE MÉXIMA	Nº DE TOMADAS/DIA
Metformina	500 mg, 850 mg e 1 g	500 mg	2550 mg	2

5. Tiazolidinedionas (glitazonas). As glitazonas correspondem a um grupo de medicação relativamente recente. A droga pioneira deste grupo, a troglitazona, foi retirada do mercado devido a hepatotoxicidade. Apesar de até o momento não serem descritos casos de hepatotoxicidade com a rosiglitazona e a pioglitazona seu uso é restrito a situações específicas e ainda carece de experiência clínica¹⁸.

As glitazonas, juntamente com a metformina, são classificadas como sensibilizadores da insulina. Elas agem por estimulação direta dos receptores nucleares PPAR-gama (“peroxisome proliferator activated receptor”) das células sensíveis à insulina, que atuam regulando a expressão de gens que afetam o metabolismo glicídico e lipídico (transportadores de membrana de glicose – GLUT 1 e 4). Conseqüentemente, aumentam a utilização de glicose no músculo esquelético e adipócitos e diminuem a produção hepática de glicose. Melhoram a sensibilidade insulínica (insulinorresistência) e diminuem os níveis de ácidos graxos livres, considerados prejudiciais ao funcionamento da célula beta. Têm propriedades antioxidantes¹⁷.

Como monoterapia têm eficácia discretamente superior à glibenciamida, conforme estudo recente²¹. São eficazes em pacientes obesos e não obesos, reduzindo a glicemia em 20%, a HgAtc e a insulinemia. As utilizações potenciais das glitazonas incluem pacientes diabéticos obesos, em combinações com outras medicações como as sulfoniluréias, a própria metformina, meglitinidas e pacientes que utilizam doses altas de insulina²¹.

São contra-indicados em hepatopatas ou na presença de transaminases alteradas, alcoólatras, gestantes e insuficiência cardíaca graus 3 e 4¹⁸.

Não causam hipoglicemia quando em monoterapia. Em comparação com a metformina, as glitazonas apresentam como vantagens não predispõem à acidose láctica e podem ser utilizadas em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Melhoram o perfil lipídico (triglicérides em 25%) e ↑HDL (16%), ↑LDL (13%). Apresentam maior efeito potencializador da ação periférica da insulina comparado com a metformina.

São drogas que atuam diminuindo resistência periférica e podem contribuir para diminuir as complicações cardiovasculares relacionadas à resistência insulínica, elemento

fisiopatológico crucial para o aparecimento de um grupo de alterações clínicas e metabólicas que formam a síndrome plurimetabólica¹⁷.

O efeito colateral mais temido é a hepatotoxicidade, descrito somente com a troglitazona, já retirada do mercado. Entretanto, recomenda-se monitorizar a função hepática (dosagens periódicas das transaminases). Induzem um ganho ponderal e deve-se considerar o alto custo do tratamento¹⁸.

QUADRO 10 – TIAZOLIDINEDIONAS: CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DAS GLITAZONAS

Mecanismos de ação	Aumenta a resposta tecidual à insulina (músculo, tecido adiposo e fígado)
Depende de	Presença de insulina e resistência
Poder	Diminui HbA _{1c} 0,5% a 1,3%
Dose	1 (Pioglitazona) a 2 (Rosiglitazona) vezes ao dia
Efeitos colaterais	Edema, ganho de peso, anemia
Risco principal	Insuficiência hepática (rara)

QUADRO 11 – TIAZOLIDINEDIONAS

	APRESENTAÇÕES	DOSE MÍNIMA	DOSE MÁXIMA	Nº TOMADAS/DIA
Rosiglitazona (Avandia)	4 e 8 mg	1 mg	8 mg	1
Pioglitazona (Actos)	15, 30 e 45 mg	15	45	1

• TERAPIA COMBINADA

A natureza progressiva do DM, caracterizada pela piora gradual de glicemia de jejum ao longo do tempo, como um processo da história natural da doença, faz com que haja necessidade de aumentar a dose dos medicamentos antihiperlipemiantes e acrescentar outros no curso da doença.

A combinação de agentes com diferentes mecanismos de ação é comprovadamente eficaz²⁰.

Quando os níveis de glicemia de jejum estiverem entre 110 e 140 mg/dl, pode-se indicar o uso de Acarbose ou metformina, especialmente para pacientes com sobrepeso¹⁸.

Já se estes níveis foram moderadamente elevados (≥ 140 mg/dl e ≤ 270 mg/dl), está indicado o tratamento com metformina ou sulfoniluréias, levando-se em consideração o

peso do paciente. Para pacientes com sobrepeso ou obesidade, a droga inicial de escolha será a metformina e para pacientes não obesos, as sulfoniluréias.

Se a monoterapia com um destes medicamentos não atingir o controle glicêmico, está indicada a associação medicamentosa. A associação da sulfoniluréia com a metformina é a mais estudada e é bastante eficaz.

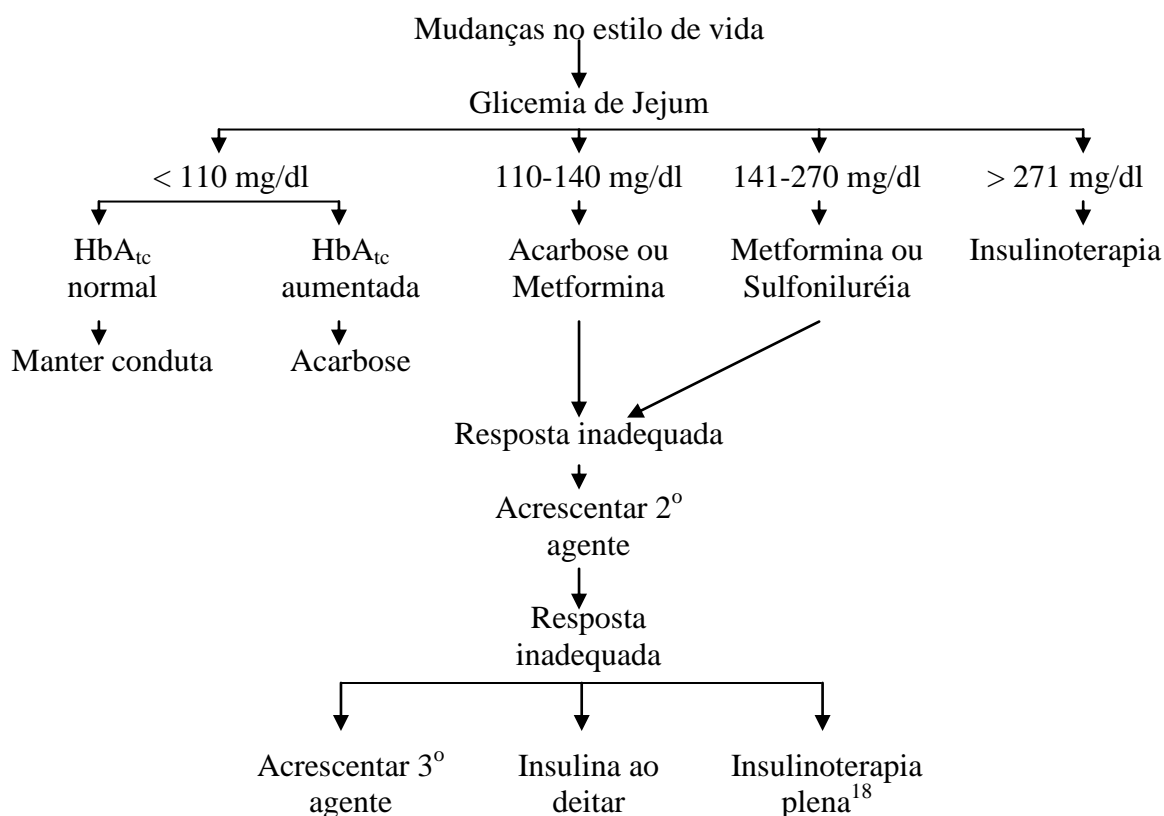
Para pacientes em uso de dois medicamentos, com controle glicêmico insatisfatório, há três opções a considerar:

1 – Acrescentar um terceiro medicamento (a única combinação de três agentes orais estudada é sulfoniluréias + metformina + acarbose). Esta associação parece útil em pacientes com sobrepeso, em que a introdução da insulina pode induzir ganho ponderável.

2 – Adição de insulina de ação intermediária ao deitar, mantendo-se dois agentes orais. Esta associação só é útil para pacientes que apresentarem células β funcionantes.

3 – Suspender os medicamentos orais e utilizar apenas a insulina. Esta abordagem está indicada para pacientes insulino-pênicos, emagrecidos e quando falham as opções anteriores¹⁸.

QUADRO 12 – DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA NO DIABETES TIPO 2¹⁸



Os medicamentos repaglinida, nateglinida e as tiazolinedionas ainda não foram analisados em estudos randomizados controlados. Embora ainda não se tenha razoável experiência com estas drogas, poderão ser utilizadas. As glitazonas podem ser utilizadas em caso de intolerância ou contra-indicações para metformina e as sulfoniluréias podem ser substituídas por uma meglitinida ou glitazona.

• INSULINOTERAPIA

Alguns pacientes diabéticos tipo 2 irão necessitar de terapia insulínica logo após o diagnóstico e muitos ao longo do tratamento, em função do declínio progressivo da função das células beta. Quando houver necessidade transitória do uso da insulina, deve ser dada preferência à insulina humana.

As principais indicações de insulinoterapia no diabetes mellitus tipo 2 são: (1) falência secundária aos hipoglicemiantes orais; (2) uso temporário durante a gestação e doenças agudas (septicemia e infarto agudo do miocárdio) ou complicações agudas da doença (coma hiperosmolar não cetótico); (3) grave disfunção hepática ou renal; (4) no diagnóstico, quando os níveis de glicose estiverem muito elevados (> 300 mg/dl) e o paciente muito descompensado¹³.

As insulinas variam de acordo com a origem (suína, bovina, mista e humana), grau de pureza, tempo de ação (rápida, ultra-rápida, lenta, ultralenta) e vias de administração (subcutânea, endovenosa, intramuscular, inalatória e oral). Novas insulinas vêm sendo testadas para o tratamento do diabetes tipo 2, e a curto prazo devem estar disponíveis no mercado brasileiro. Entre elas encontram-se: (1) insulina Glargina (Lantus) – novo análogo de insulina de longa ação (níveis estáveis de insulina em 22 a 24 horas), obtida através de três modificações na estrutura da insulina humana o que lhe confere maior estabilidade, absorção contínua, sem picos em seus níveis séricos e menor incidência de hipoglicemias; (2) análogos de insulina ultra-rápida (insulina Aspart); (3) análogos de insulina de ação intermediária (insulina Aspart 30, insulina Determir); (4) insulina Inalada – tem sido testada em associação a insulina injetável ou com antidiabéticos orais. Possui um pico de ação intermediário aos das insulinas rápida e ultra-rápida quando administradas por via subcutânea^{13,21}.

A insulinoterapia pode causar hipoglicemia, aumento de peso, lipohipertrofia e agravamento temporário da retinopatia. Deve-se iniciar com a menor dose eficaz, especialmente em pacientes com sobrepeso, para não piorar a insulinoresistência²¹.

• **MEDIDAS ADICIONAIS NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Os pacientes diabéticos tipo 2 comumente fazem parte da síndrome plurimetabólica que se caracteriza pelo agrupamento de condições que implicam no aumento do risco cardiovascular.

Conforme demonstrado no UKPDS, um bom controle glicêmico não é suficiente para reduzir as complicações macrovasculares. É fundamental que não só a glicemia seja controlada, mas também os fatores que contribuam para a aterosclerose, como a hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemia, sedentarismo e a obesidade^{18,19}.

No tratamento de hipertensão arterial, as drogas de escolha são as que não interferem com o perfil metabólico, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAS), antagonistas dos receptores da angiotensina e os bloqueadores dos canais de cálcio. No tratamento da dislipidemia as drogas de escolha são as estatinas para o tratamento da hipercolesterolemia e os fibrados para o tratamento da hipertrigliceridemia. Com relação à obesidade, caso seja necessário o uso de medicações anti-obesidade, os indutores da saciedade (serotoninérgicos) e os inibidores da absorção de gorduras são os mais indicados.

A aspirina está indicada em pacientes com complicações vasculares e na prevenção primária em pacientes com um ou mais fatores de risco cardiovascular¹⁸.

• **CONCLUSÕES**

- O diabetes do tipo 2 é um problema de saúde pública grave, com características epidêmicas. Esta epidemia em eclosão se reveste de importância, visto que o diabetes é uma enfermidade crônica associada a graves complicações micro e macrovasculares.
- O controle estrito da glicemia em jejum, hemoglobina glicada e da hiperglicemia pós-prandial são fundamentais na prevenção das complicações crônicas microvasculares.
- Para reduzir as complicações macrovasculares é fundamental que não só a glicemia seja controlada, mas também os fatores que contribuem para a aterosclerose, como a hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemia, sedentarismo e a obesidade.

- A natureza progressiva do DM, caracterizada pela piora gradual da glicemia de jejum ao longo do tempo, como um processo da história natural da doença, faz com que haja necessidade de aumentos progressivos nas doses dos medicamentos antihiperlipemiantes e uso de associações no curso da doença. A inevitável deterioração do controle metabólico requer frequentemente o uso de vários medicamentos e, em última instância, o tratamento insulínico.
- Apesar dos avanços na terapêutica do diabetes, o controle glicêmico e das complicações crônicas ainda não são satisfatórios. O estudo e a caracterização dos genes envolvidos no diabetes tipo 2 contribuirão para um melhor conhecimento da base molecular do DM tipo 2, permitindo no futuro uma terapia mais racional e específica.

- **SUMMARY**

The Type 2 diabetes mellitus has been considered an epidemic on the two last decades and considered as a chronic and systemic disease with high risk rates of morbidity and mortality. The strict control of the level of the fasting plasma glucose, postprandial glycemia and the glycosilated hemoglobin, as well as others cardiovascular risk factors, should be persecuted to retard or avoid the micro and macrovascular complications. A wide-ranging knowledge about the medicines available and their mechanisms of action are fundamental to choose an adequate therapy.

In this article are discussed the current therapeutics for type 2 diabetes, focusing on the oral drugs, discussing each one of them, approaching the advantages, disadvantages, main indications and contraindications.

- **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Complete Guide to Diabetes. **American Diabetes Association**, 1997.
2. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. **Diabetes Care** 22:27-31, 1999.
3. BISCHOF, H. Pharmacology of alpha glucosidase inhibition. **Eu J Clin Invest** 3:24, 1994.
4. CONSENSUS STATEMENT. The Pharmacological Treatment of Hyperglycemia in type 2 Diabetes. **Diabetes Care** 18(11):1510-18, 1995.

5. COOK, P. L. The Beta Cell Response to Oral Hypoglycemic Agents. **Diabetes Research and Clin Prat** 28:81-89, 1995.
6. CORONHO, V. e cols. **Tratado de endocrinologia clínica e cirurgia endócrina**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 924-6; 952-75, 2001.
7. DE FRONZO, E. A.; BARZILAI, N.; SIMONSON, D. Mechanism of Metformin Action in Obese and Lean Type 2 Diabetes Subjects. **J Clin Endocrinol Metab** 73:1294-1301, 1991.
8. FEINGLOS, M. N.; BETHEL, M. A. Treatment of type 2 diabetes mellitus. **Med Clin North Am** 82:757-790, 1998.
9. FELIG, P.; FROHMAN, L. A. **Endocrinology and Metabolism**. 4th ed. McGraw-Hill, 2001. p. 875-887.
10. GREESPAN, F.; STEWER, G. **Basic and Clinical Endocrinology**. 5th ed. Somin and Schuster Company, 1997. p. 619-632.
11. HENEFELD, M.; KISHER, S.; SCHAULZE; et al. Therapeutical potentials of Acarbose a first line drug in type 2 insufficiently treated with diet alone. **Diabetes Care** 14:132, 1991.
12. KEN ICHIRO TSUMURA et al. Clinical evaluation of Glimipiride in type 2 diabetes, including a double blind comparative estudy versus Gliclazida. **Diabetes Research and Clinical Praticce** 42:400, 1994.
13. KOIVISTO, V. A insulin therapy in type 2 diabetes. **Diabetes Care** 15(3):29, 1993.
14. KOLTERMANN, O. G. et al. The acude and chronic effects of Sulfonylurea. **Therapy in Type 2 Diabetes Subjects** 33:346, 1984.
15. OLIVARIOS, N. et al. Randomizes controlled trial of structure personal care of diabetes type 2. **BMJ** 323-970, 2001.
16. OLIVEIRA, J. E. P.; WAJCBERG, G.; AGUIAR, R. S. B. Tratamento do Diabetes Mellitus. **Ars Curandi** setembro, 29-42, 1999.
17. SALTIEL, A. R.; OLEFSKY, J. M. Thiazolinediones in the treatment of insulino resistance and type 2 diabetes. **Diabetes** 45:1661-1669, 1996.
18. **SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES**. Consenso, recomendações, diagnóstico e classificação e tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Novembro, 2001.
19. STRATTON, I. Et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of diabetes type 2 (UKPDS): Prospective observational study. **British Medical Journal (BMJ)** 321:405-412, 2000.

20. TURNER, R. C. et al. Controle glicêmico com dieta, sulfoniluréia, metformina ou insulina em pacientes com diabetes tipo 2. Necessidade progressiva de múltiplas terapias (UKPDS 49). **Jama Brasil** 3(9):2436-48, 1999.
21. VILAR, L. et al. **Endocrinologia Clínica**. 2^a ed. Rio de Janeiro: Médica e Científica, 2001. p. 625-636.
22. WILSON, J.; FOSTER, D.; KROENBERG, H. et al. **Williams Textboom of Endocrinology**. Pennsylvania: W. B. Saunders, 1998. p. 1035-1040.

DOENÇAS INFECCIOSAS

*ESPOROTRICOSE CUTÂNEO-LINFÁTICA*¹

*Paula Pitta de Resende*²; *Alessandra Vieira Franco*

• RESUMO

É feita revisão da esporotricose, doença de animais e do homem, causada pelo *Sporotrix schenckii*, com discussão sobre epidemiologia, manifestações clínicas e tratamento respectivos.

• INTRODUÇÃO

A esporotricose é uma doença subaguda ou crônica do homem e de animais inferiores, causada pelo *Sporotrix schenckii*. É, na maioria das vezes, uma infecção benigna limitada à pele e ao tecido celular subcutâneo, mas em raras ocasiões pode disseminar-se para ossos e órgãos internos. Mais raramente ainda, pode ser doença primariamente sistêmica, tendo início pulmonar.

Clinicamente pode ser dividida em:

Esporotricose cutânea:

- 1 – Cutâneo-linfática;
- 2 – Cutâneo-localizada;
- 3 – Cutâneo-disseminada.

Esporotricose extracutânea:

- 1 – Pulmonar;
- 2 – Sistêmica.

¹ Monografia apresentada como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Medicina, no Serviço do Prof. Mário Barreto Corrêa Lima; Clínica Médica “A”; Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO).

² Ex-graduandas da Clínica Médica “A”.

• ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

Todas as formas de esporotricose no homem são causadas por uma única espécie, *Sporotrix schenckii*. Este é um fungo aeróbio dimórfico, de reprodução sexuada, que se desenvolve sob a forma leveduriforme a 37°, *in vitro* ou nos tecidos de um organismo vivo; e sob a forma filamentosa à temperatura ambiente. Esta forma cresce rapidamente em 3-5 dias.

A esporotricose é a mais freqüente das micoses subcutâneas e tem distribuição cosmopolita, com importância e prevalência variável de país para país e de região para região, predominando em certas áreas e sendo rara em outras.

Indubitavelmente, o reino vegetal constitui a maior fonte de contágio, sem predileção por determinado tipo de planta ou vegetação, ou seja, qualquer planta, árvore ou flor de área endêmica é considerada suspeita.

A transmissão dos animais para o homem não é aceita por todos os autores. Animais capazes de desenvolver doença natural podem contagiar o homem por mordedura, arranhadura e picada. Às vezes os animais não estão visivelmente infectados, sendo portadores, com o fungo vivendo como comensal na cavidade oral. Recentemente, vários relatos de transmissão de esporotricose para o homem foram documentados. Alguns autores acreditam que haja transmissão de pessoa para pessoa e outros acreditam que haja apenas uma fonte de contágio em comum.

Ocorre em quase todas as regiões do mundo, sendo a micose profunda de maior prevalência global. É mais comum em zonas temperadas e tropicais. A maior freqüência ocorre no continente americano. O maior número de casos vêm do México e do Brasil. No México é a mais comum micose cutânea e profunda, e é endêmica em algumas regiões. Na América do Sul é muito freqüente no Uruguai e ocupa o primeiro lugar na Colômbia e Venezuela, sendo rara no Chile, Panamá e Equador. No Brasil ocupa o segundo lugar, após a paracoccidiodomicose, mas há variações conforme a região. Em São Paulo ocupa o segundo lugar, no Rio Grande do Sul é a micose subcutânea mais freqüente e na Amazônia ocupa o quarto lugar.

Qualquer idade, raça ou sexo pode ser afetado, mas é mais comum em homem adulto, branco, por sua exposição ocupacional e recreacional.

A esporotricose, em muitos casos, deve ser considerada como doença profissional. A maior incidência é observada entre trabalhadores que lidam com solo e vegetais contaminados pelo fungo.

• PATOGENIA

Usualmente, o *S. schenckii* entra no organismo por pequeno traumatismo com rompimento da integridade da epiderme, mas inalação, aspiração ou ingestão do fungo podem produzir doença.

O agente não parece ser capaz de penetrar a pele intacta, salientando-se o papel do traumatismo que se dá por pequenos cortes, abrasões e perfurações com material contaminado, inoculando diretamente o fungo ou determinando solução de continuidade, permitindo ao fungo atingir as camadas mais profundas, onde poderá adquirir a forma parasitária. O *S. schenckii* pode permanecer localizado no tecido subcutâneo, estender-se localmente aos linfáticos ou, mais raramente, disseminar-se à distância pela corrente sanguínea. A forma que assume a doença é provavelmente determinada pela resposta imunológica do hospedeiro.

O organismo humano apresenta resistência natural, cuja origem não é clara. Talvez da sensibilização pelo fungo, que desperta resposta capaz de impedir posterior desenvolvimento do micorganismo e, conseqüentemente, a possibilidade de adquirir as chamadas formas adaptadas ou de tecido. Quando o grau de resistência é máximo, o fungo é destruído, de sorte que não produza lesões visíveis ou elas são mínimas, sendo o teste de esporotriquina positivo em pessoas normais de áreas endêmicas e quando ocorre a doença é do tipo cutâneo fixo e muitas podem curar espontaneamente, ou seja, exposições repetidas conferem alta resistência. A expressão clínica também depende, além de um fator individual, da magnitude da inoculação, local de inoculação e variação de patogenicidade. Quando o fungo produz lesão cutânea, observa-se o cancro esporotricótico no local de inoculação. A infecção pode permanecer localizada devido a um equilíbrio entre a resistência do hospedeiro e virulência do parasito. Pode também invadir as vias linfáticas, determinando linfangite, em virtude da adaptação do fungo e conseqüente exaltação da virulência. Pode também ocorrer forma disseminada por disseminação hematogênica a partir do foco pulmonar primário, raramente de lesão cutânea, decorrente de baixa acentuada da resistência do hospedeiro.

Reinfecção parece ser extremamente rara, mas é aceitável que ocorra, e estes casos de segunda infecção exógena em pacientes sem outras doenças, indicam que não há imunidade duradoura na esporotricose.

- **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

O quadro clínico da esporotricose é bastante polimorfo. A forma mais comum é a esporotricose cutânea e, dentro desta, a mais freqüente é a cutânea-linfática. Os locais mais acometidos são os membros superiores, seguidos da face e membros inferiores (áreas expostas). É rara no tronco.

O período de incubação é variável, tendo sido encontrado na literatura, variando de três dias até seis meses, com média de três semanas.

- **Forma Cutânea**

Forma cutânea-linfática. É a forma mais comum e que, juntamente com a forma cutânea-localizada, constitui mais de 95% de todos os casos de esporotricose.

A lesão inicial surge no local do traumatismo prévio e poderá não ser notada pelo paciente. Neste local, surge uma pápula, pústula, pequena úlcera ou, mais freqüentemente, um nódulo subcutâneo pequeno, firme, indolor e móvel, mais tarde comprometendo a epiderme tornando-se fixo e há aumento rápido de tamanho. A pele torna-se púrpura ou violácea, havendo necrose e ulcerando, formando o cancro esporotricótico. Neste estágio, ela pode ser facilmente confundida com um simples furúnculo ou abscesso. Esta ulceração tem fundo vermelho vivo, irregular, com característicos microabscessos revelados por gotículas de pus que surgem do fundo da ulceração quando a base é comprimida. Após semanas ou meses, há extensão do cancro primário para linfáticos que drenam a área, seguindo um trajeto ascendente no membro afetado, produzindo um cordão de nódulos subcutâneos firmes e assintomáticos, conhecido como “em série” ou “em rosário”. Estes aumentam de tamanho, flutuam e, às vezes, ulceram, drenando secreção purulenta fina. São nódulos com transformação gomosa mais intensa quanto mais próximo do cancro. Após ulcerar, alguns desenvolvem crostas, às vezes de aspecto vegetante, outras permanecem como úlceras ou abscessos. Os canais linfáticos interconectando os nódulos tornam-se duros e semelhantes a um cordão que geralmente é único, podendo ser duplo ou com ramificações, conforme propagação para vias colaterais. É característica a unilateralidade, exceto nos raros casos com múltiplos ferimentos, auto-inoculação ou cancro no nariz com linfangite bilateral e simétrica. Pode ocorrer aumento dos linfonodos regionais com ou sem supuração. O estado geral normalmente não é afetado. A infecção fica limitada à pele, linfáticos e tecido subcutâneo, exceto se o paciente for

imunocomprometido. As lesões podem permanecer ativas por anos e pode haver resolução espontânea de todas as lesões do cancro primário, permanecendo os nódulos linfáticos.

Forma cutâneo-localizada. O fungo permanece confinado ao local de inoculação. É o próprio cancro inicial ou esporotricoma sem comprometimento linfático que, usualmente, reflete alto grau de imunidade do hospedeiro, sendo mais comuns em áreas endêmicas, em crianças e na face. Como não se vê, o “aspecto esporotricóide”, não há sugestão imediata da etiologia. Em certas áreas endêmicas do Japão, México, Brasil e Uruguai, a maioria da população apresenta teste positivo para o antígeno da esporotricose. Ocasionalmente curam espontaneamente, podendo haver reaparecimento no mesmo local, freqüentemente com alteração na morfologia. Pode ter várias apresentações clínicas: verrucosa, ulcerosa, erosiva, pápula ou placa infiltrada, pápula-nodular, pápula-tuberculosa, túbero-nodular, túbero-crostosa, nódulo ou nódulo ulcerado ou úlcero-gomosa, macular, acneica, pápulo-pústula, pápulo-vesiculosa, rosácea símile, erupção descamativa, placas escamosas psoriasiformes, celulite facial, fungóide, antracóide, pitiriásica, herpetiforme, ectimatóide, furunculóide e tricofitóide.

Alguns autores acreditam que o modo de infecção e a área da pele envolvida determinam o aspecto da lesão cutânea resultante. Assim, a inoculação do fungo por abrasão resultaria em uma área erosada, coberta por tecido de granulação; quando a infecção se dá através do folículo piloso, a lesão resultante lembraria acne ou furúnculo.

São comuns pequenas lesões satélites. Rebelo e Azulay (1953) cultivaram o *S. schenkii* a partir de lesões ungueais. Ramos e Silva (1945) incluiu sob a denominação de “forças mínimas” as formas com escassos elementos, relativamente superficiais e Campos descreveu as lesões iniciais da esporotricose (formas discretas, atípicas e variadas), destacando-se seu interesse clínico e dificuldade diagnóstica.

Forma cutânea-disseminada. Esta forma também é conhecida como esporotricose gomosa ou abscedante e tem sido diferenciada da esporotricose sistêmica com lesões cutâneas. Ocorre em menos de 1% dos pacientes com esporotricose.

Pode resultar de disseminação hematogênica ou auto-inoculação a partir da inalação, ingestão ou mais raramente de típica inoculação linfocutânea do fungo. As manifestações mais comuns em pele e mucosas são: pápulas, nódulos subcutâneos, lesões gomosas, lesões úlcero-vegetantes e verrucosas e abscessos cutâneos e subcutâneos. Pode haver sério comprometimento do estado geral e tem curso subagudo e indolente (abscesso frio lembrando o tuberculoso) com múltiplas lesões que podem acometer todo o tegumento.

Muitos pacientes têm envolvimento sistêmico, sendo mais comum localizações ósseas (sinóvia, perióstio e osso). Uma forma incomum de hipersensibilidade tem sido sugerida para esta exagerada resposta.

○ **Forma extracutânea**

Pulmonar. A esporotricose pulmonar primária, resultando da inalação de esporos por indivíduo suscetível, é mais comum que a esporotricose multifocal com envolvimento pulmonar e, com certeza, ocorre mais frequentemente do que se diagnostica. Mais da metade dos pacientes têm algum comprometimento da imunidade, sendo particularmente prevalente entre alcoólatras crônicos. Outras condições associadas são: tuberculose pulmonar, diabetes mellitus, uso crônico de corticosteróide sistêmico, sarcoidose, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença cardíaca valvular, infecção pulmonar concomitante por *Actinomyces israelii*, além de outras doenças debilitantes.

Manifesta-se geralmente de três formas: a primeira e mais freqüente é a doença cavitária, geralmente acometendo área apical do pulmão com massas nodulares e desenvolvimento de cavidades que podem permanecer estacionárias ou progredir com necrose caseosa, tornando-se fatal. A segunda envolve linfonodos primariamente e a adenopatia hilar pode causar obstrução brônquica. A doença é aguda e rapidamente progressiva, podendo permanecer estacionária e não é infreqüente a resolução espontânea. Deve-se descartar a tuberculose, histoplasmose, coccidioidomicose e sarcoidose. A terceira forma é a doença pulmonar assintomática. Prova cutânea com esporotriquina revela que em algumas regiões até 10% da população sofre infecção pulmonar assintomática e pode haver desenvolvimento de quadro sistêmico a partir desta forma de infecção.

Disseminada. Na esporotricose sistêmica pode haver comprometimento de um ou mais órgãos, é freqüentemente oportunista, associada a doença debilitante a os organismos usualmente são mais numerosos que nas formas cutâneas. Resulta de disseminação hematogênica após inalação ou ingestão de esporos. Há febre, comprometimento do estado geral e os sintomas são relacionados com o órgão envolvido. As formas extracutâneas, além de muito raras, são muito difíceis de serem diagnosticadas.

A esporotricose das membranas mucosas da boca, faringe ou nariz pode ocorrer primariamente ou como uma manifestação secundária da forma disseminada. As lesões são eritematosas, ulcerativas supurativas podem ser recobertas por uma falsa membrana, e eventualmente granulomatosas ou vegetantes. Frequentemente curam com cicatriz não

deformante e o fungo pode persistir na lesão após a cura aparente, convertendo o doente em portador.

Depois da pele, o tecido mais frequentemente envolvido é o ósseo. Em ordem de frequência, os ossos mais afetados são: tíbia, ossos pequenos das mãos, rádio, ulna e ossos do crânio e da face.

• **DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

Exame microscópico direto. A pesquisa do agente etiológico no pus, escamas ou cortes histológicos da pele podem ser feitos a fresco, clarificado com potassa ou após coloração (Gram, PAS, Giemsa, Gomori) e, habitualmente, é negativa devido à escassez de elementos parasitários nas formas cutâneas, sendo positiva com mais frequência em casos de doença disseminada e após inoculação em animais. Podem ser observadas formas alongadas, em “charutos”, formas leveduriformes com gemulação e corpos asteróides. Coloração com anticorpos fluorescentes é um método rápido, mais sensível e específico para identificação dos organismos.

Cultura. É o exame de escolha devido à sua alta positividade, mas pode ser negativo nas formas localizadas, o que não exclui o diagnóstico de esporotricose e, por isso, devemos ser generosos quanto ao número de tubos semeados. Utiliza-se pus, exsudato, material de curetagem ou *swab* de lesões abertas e aspirado com seringa de nódulos cutâneos, o que pode ser facilitado injetando-se 0,1 ml de solução salina estéril e depois aspirado.

Testes sorológicos. São indicadores altamente específicos. Os testes de aglutinação são mais sensíveis, sendo o teste de aglutinação de partículas de látex em lâmina preferido pela simplicidade, especificidade e sensibilidade. Os títulos sorológicos são positivos após três a quatro semanas e podem ser positivos em títulos baixos em pacientes normais de áreas endêmicas. São particularmente úteis para o diagnóstico de esporotricose extracutânea ou para monitorizar a resposta ao tratamento.

• **HISTOPATOLOGIA**

É útil para sugerir o diagnóstico, mas os achados geralmente não são específicos e variam com a fase evolutiva.

Nos exames histopatológicos deve-se buscar formas arredondadas livres, que são comumente vistas com ou sem gemulação, formas cilíndricas em “charuto” e corpos asperóides.

- **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Devido ao seu grande polimorfismo, a esporotricose simula numerosas dermatoses, como: sífilis, leishmaniose, tuberculose cutânea, micobacterioses atípicas, hanseníase, tularemia, sarcoidose, micose profunda, tricofitose, psoríase, verruga vulgar, úlcera tropical, furunculose, carbúnculo, difteria cutânea, impetigo, ectimia, piodermite vegetante, linfangite estafilocócica, panarício e perionixie, acne, sarcoma, epitelioma, espinocelular, elefantíase, eczemátide, pitiríase, pioderma, granuloma maligno médio facial, granuloma piogênico, antraz, patomímia, doença de arranhadura do gato, bromoderma, ioderma, amebíase cutânea, micetoma, herpes simples, vasculite, quérion, neurodermatite e outras.

- **TRATAMENTO**

Iodeto de Potássio. O iodeto de potássio é usado freqüentemente em soluções saturadas (1 g = 20 gts = 1 ml), via oral, iniciando de forma gradativa com doses pequenas. São feitos 5 gotas três vezes ao dia em leite, suco de laranja ou água. Em seguida, vai aumentando 1 gota por dose/dia até se alcançar a mais alta dose tolerada, que em geral é de 30 a 40 gotas (1,5 a 2 g), três vezes ao dia, ou seja, uma dose total diária de 4,5 a 6 g. Esta dose elevada é mantida até que ocorra cicatrização das lesões, em aproximadamente 6 a 10 semanas. Posteriormente, esta dosagem é reduzida gradualmente, a qual deverá ser mantida por até um mês após o ponto de aparente cura clínica.

Em crianças, recomenda-se iniciar a dose com 1 gota, três vezes ao dia, aumentando-se de 1 a 3 gotas ao dia, até 10 gotas três vezes ao dia, com dose máxima de 3 g/dia.

Calor local. A termoterapia é mais usada nos casos iniciais de infecção cutânea e nos casos com poucas lesões. Como o iodeto de potássio, a termoterapia não é efetiva para esporotricose extracutânea.

Esporotriquina. Vacinas com antígeno esporotriquina são uma alternativa para o tratamento da esporotricose cutânea, usando-se injeção subcutânea uma vez por semana com doses crescentes.

Itraconazol. É o mais promissor dos novos agentes antimicóticos para o tratamento da esporotricose.

A dose mais freqüentemente recomendada é a de 100 mg/dia, com boa tolerância, levando à cura, em média, em 90 dias, embora alguns autores tenham necessitado de doses maiores de 150 a 200 mg/dia e as recomendam para não prolongar o tratamento desnecessariamente. Deve ser administrado após as refeições, para assegurar uma ótima biodisponibilidade. Seu uso é bem tolerado e seguro em crianças.

O itraconazol tem se mostrado eficaz, de fácil administração e isento de toxicidade, porém semelhante a outros azóis, é primariamente fungistático. Por isso, o desenvolvimento de resistência pelo *S. schenckii* e outros fungos é uma preocupação.

• SUMMARY

The sporotrichosis, na animal and human disease, caused by the *Sporotrix schenckii* was reviewed; with discussion of it's epidemiology, clinical manifestations and treatment.

• REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACCIOLY FILHO, J. W.; JACQUES, C. S. C.; LEVEROSE, A. P.; et al. Itraconazol no tratamento da esporotricose. Renato de três casos. **Anais Bras Reumatol** 68(2):117-9, 1993.
2. ARNOLD, H.; ODOM, R. B.; JAMES, W. D. **Andrew's Disease of the Skin, Clinical Dermatology**. 8^a ed. Ed. Manole, 1990. p. 351-3.
3. AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R. **Dermatologia**. 2^a ed. Ed. Guanabara, 1997. p. 213-4.
4. BECHEMELLI, L. M.; CURBAN, G. V. **Compêndio de Dermatologia**. 6^a ed. Ed. Ateneu, 1988. p. 295-9.
5. BELKNAP, B. S. Sporotrichosis. **Dermatol Clin** 7(2):193-202, 1989.
6. BERNER, E.; FRANCOTTE, N.; MOYANO, C.; et al. Esporotricosis cutâneo-linfática. **Rev Med Chile** 112(6):577-81, 1984.
7. DONADEL, K. W.; REINOSO, Y. D.; OLIVEIRA, J. C.; et al. Esporotricose: revisão. **Anais Bras Dermatol** 68(1):45-52, 1993.
8. FITZPATRICK, T. B.; EISEN, A. Z.; WOLFF, K.; et al. Dermatologia en Medicina General. 3^a ed. Ed. Médica Panamericana, 1988. p. 2516-7.
9. GONDIM GONÇALVES, H. M.; MAPURUNGA, A. C. P.; MELO-MONTEIRO, C.; et al. Esporotricose cutânea fixa. A propósito de um caso com regressão espontânea. **Folha Med** 102(5):155-7, 1991.

10. LEVER, W. F.; LEVER, G. S. **Histopatologia de la Piel**. 6^a ed. Ed. Intermédica, 1988. p. 327-8.
11. LIMA, L. B.; PEREIRA JR, A. C. Esporotricose: Inquérito epidemiológico: Importância como doença profissional. **Anais Bras Dermatol** 56(4):243-8, 1981.
12. RESTREPO, A. Treatment of tropical mycoses. **J Am Acad Dermatol** 31(3):95-6, 1994.
13. RIPPON, J. W. Medical **Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes**. Ed. Philadelphia, W. B. Saunders, Chapter 11, 1984. p. 248-67.
14. ROOK, A.; WILKINSON, D. S.; EBLING, F. J. G.; et al. **Textbook of Dermatology**. 4^a ed. London: Blackwell Scient Publ, 1986, p. 975-8.
15. SAMPAIO, S. A. P.; CASTRO, R. M.; RIVITTI, E. A. **Dermatologia Básica**. 3^a ed. Ed. Artes Médicas, 1985. p. 349-52.
16. TALHARI, S.; NEVES, R. G. **Dermatologia Tropical**. Rio de Janeiro: MEDSI, 1995. p. 167-83

**RECOMENDAÇÕES PARA O CONTROLE DE INFECÇÕES
NOSOCOMIAIS POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS
RESISTENTES À METICILINA¹ (MRSA) E À METICILINA E
AMINOGLICOSÍDEOS (MARSA)**

*Francisco de Assis Fioravanti²; Leonardo
Frajhof³; César Filipone⁴; Claude André
Solari⁵; Maria Inês Klôh⁶; Norma Helena
Friedman⁷.*

- **RESUMO**

Apresentamos as recomendações adotadas no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle/UNIRIO, visando ao controle das infecções nosocomiais causadas por MRSA e MARSA.

- **INTRODUÇÃO**

Uma média de 20% ou mais dos funcionários de saúde são portadores nasais de *Staphylococcus aureus*, porém a colonização maior se dá na camada superficial da pele.

No início de década de 60, tivemos como importante causa de infecção hospitalar esta estafilococcia. Uma vez que estes microrganismos são introduzidos na instituição, tornaram-se difíceis de serem erradicados. Pacientes infectados geralmente requerem tratamento com VANCOMICINA, um agente mais caro e relativamente mais tóxico que antibióticos usados para tratar infecções causadas por *Staphylococcus aureus* sensíveis à oxacilina.

Os *Staphylococcus aureus* podem ser divididos em quatro categorias principais:

a) amostras sensíveis à penicilina;

¹ Oxacilina, no Brasil.

² Enfermeiro do HUGG (UNI-RIO).

³ Professor Assistente de Clínica Médica; Serviço do Prof. Mário Barreto Corrêa Lima; HUGG (UNI-RIO).

⁴ Farmacêutico do HUGG (UNI-RIO).

⁵ Prof. Adjunto de Microbiologia do Laboratório de Patologia Clínica do HUGG (UNI-RIO).

⁶ Enfermeira do HUGG (UNI-RIO).

⁷ Professora Adjunta de Pediatria; Serviço do Prof. Mário Barreto Corrêa Lima; HUGG (UNI-RIO).

- b) amostras resistentes à penicilina, sensíveis à oxacilina e cefalosporinas;
- c) amostras resistentes à oxacilina (MRSA);
- d) amostras resistentes à oxacilina e aminoglicosídeos (MARSA).

Staphylococcus aureus resistentes à oxacilina devem ser considerados resistentes às cefalosporinas. A maioria das amostras é também resistente à eritromicina, clindamicina, tetraciclina e aminoglicosídeos (MARSA).

• EPIDEMIOLOGIA

As infecções causadas por *Staphylococcus aureus* (MARSA) e (MRSA) ocorrem primariamente em hospitais terciários. A transmissão desses estafilococos entre os hospitais pode ocorrer quando os pacientes infectados ou colonizados são transferidos de uma instituição para outra, ou colonizando a equipe hospitalar que trabalha em mais de uma instituição. Os pacientes podem permanecer colonizados por muito tempo (+ de um ano), e são capazes de re-introduzir germe na readmissão.

A principal via de transmissão dos *Staphylococcus aureus* resistentes dentro de hospitais é a disseminação de um doente para outro através das mãos do pessoal hospitalar. A transmissão por aerossóis ou via aérea é mais provável de ocorrer em Centro de Queimados, onde pacientes acidentados e colonizados por *Staphylococcus aureus* podem levar à produção de aerossóis e contaminação de superfícies ambientais.

Aproximadamente 1 a 6% do pessoal envolvido em cuidados de pacientes com MRSA e MARSA pode carrear o microrganismo na narina anterior por período de tempo variável. A taxa de portadores nasais e funcionários de Centro de Queimados expostos a pacientes com MRSA e MARSA tem sido de 16 a 24%. O pessoal hospitalar que porta *Staphylococcus aureus* na região nasal pode transmitir estes organismos para pacientes por meio de aerossóis, mas raramente esta transmissão tem sido documentada em surtos de MRSA e MARSA. Pessoal hospitalar colonizado, apresentando dermatite ou paroníquia, tem maior possibilidade de transmitir o organismo para o paciente.

Os maiores reservatório de MRSA e MARSA dentro dos hospitais são os pacientes infectados e/ou colonizados. Fatores de risco têm sido associados com aquisição de MRSA e MARSA em ambiente hospitalar, tais como: longa hospitalização, terapia antimicrobiana prolongada, proximidade de pacientes colonizados ou infectados com MRSA e MARSA. Pacientes colonizados em UTI Neonatal, CTI ou Centro de Queimados têm maior risco de adquirir MRSA e MARSA.

Em hospitais onde os *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina são prevalentes, aproximadamente, 30 a 60% dos pacientes colonizados desenvolvem uma infecção.

- **MEDIDAS GERAIS DE CONTROLE**

Vigilância. Frequente avaliação do resultado das culturas do laboratório de microbiologia;

- Identificar prontuários de pacientes colonizados ou infectados com *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina;

- Periódicas culturas de pacientes hospitalizados com maior risco de adquirir MRSA e MARSa em casos de: ferida cirúrgica, tubo endotraqueal, traqueostomia, queimados ou outras lesões cutâneas extensas;

- Na readmissão, estes pacientes que foram identificados deverão ser tratados com normas de isolamento e aplicação de soluções anti-sépticas, conforme recomendações em anexo, até o resultado das culturas nasais;

- Usar luvas para o manuseio e lavar as mãos antes e após retirar as luvas;

- Usar máscaras quando em contato com o paciente com comprometimento pulmonar.

- **ROTINA PARA CONTROLE E TRATAMENTO DE PORTADORES DE MRSA E MARSa**

Para todos os pacientes procedentes de outras instituições hospitalares:

- Colher *swab* nasal, de ferida e secreções no ato de admissão na enfermaria;

- Fazer descolonização corporal com gluconato de clorhexidina a 4%, duas vezes ao dia, durante três dias consecutivos, até o resultado da cultura;

- Manter em isolamento de contato os pacientes com comprometimento respiratório;

- Notificar a C.C.H.I. os casos confirmados;

- Incentivar o hábito de lavar as mãos frequentemente.

Para os casos de cultura positiva de MRSA e MARSa:

- Lavar as mãos antes de iniciar os trabalhos e manipulação do paciente, lembrando que o uso de luvas dá a falsa sensação de proteção, a técnica não deve ser esquecida;
- Fornecer ao paciente solução de gluconato de clorhexidina a 4% para uso durante os banhos de aspersão, ou no leito, 2 vezes ao dia, durante 5 dias;
- Nas lesões cutâneas, feridas cirúrgicas, cavidade nasal e axilas, aplicação tópica de mupirocina a 2%;
- Educar o paciente portador de MRSA/MARSA quanto a não circular pela enfermaria, não sentar no leito de outros pacientes e lavar as mãos frequentemente (permanecer o maior tempo possível em seu leito);
- Controlar o fluxo de pessoal, orientar as visitas a não usar pratos, talheres, objetos e roupas dos pacientes;
- Orientar para não sentar no leito do paciente;
- Evitar que algum membro da equipe de saúde portador de dermatites e/ou outras infecções cuide de pacientes com MRSA/MARSA;
- Incentivar o hábito de lavar as mãos.

● **LIMPEZA E DESINFECÇÃO**

- Proceder a LIMPEZA CONCORRENTE, lavagem diária da Unidade do paciente com água e sabão, usando hipoclorito de sódio a 1% em presença de secreção orgânica.

- Proceder a DESINFECÇÃO TERMINAL (alta, óbito ou transferência), aplicar após a limpeza (com água e sabão) solução de hipoclorito de sódio a 1% em superfícies, mobiliários e equipamentos, deixando por 10 minutos, enxaguando em seguida.

- Fazer DESINFECÇÃO DO MATERIAL utilizado para sustentação do paciente, como micronebulizadores, respiradores, inaladores, etc, com hipoclorito de sódio a 1% por 30 minutos. Nos casos de patologias respiratórias graves, substituir o hipoclorito por glutaraldeído, e em ambos os casos, enxaguar abundantemente com água corrente e secar.

- Desinfetar materiais que entrem em contato direto com o paciente, usando álcool a 70%, fazendo fricção, esperar, secar e repetir por mais 2 vezes este mesmo processo.

Exemplo de materiais:

- Citoscópios (cabos e cones);
- Laringoscópios (cabos e lâminas sem lâmpada);
- Partes metálicas de incubadoras;
- Pratos de balança;

- Termômetros;
- Estetoscópios;
- Eletrodos;
- Outros.

- **CUIDADOS COM ROUPA E LIXO**

As roupas e o lixo devem ser acondicionados separadamente em sacos plásticos amarrados para serem transportados e rotulados “CONTAMINADOS”. Deve-se proceder a lavagem e desinfecção dos carrinhos de transporte de descarte diariamente.

- **TRANSPORTE DE PACIENTE PARA EXAME**

- Fornecer máscara para o paciente portador de patologia respiratória.
- Transportar de cadeira de rodas para evitar disseminação com a deambulação.
- Orientar o paciente quanto aos cuidados e a lavagem das mãos.
- Transportar crianças usando máscara e avental.
- Orientar os profissionais que realizarão os exames sobre o estado do paciente, para as devidas precauções específicas do local onde será feito o exame e cuidados posteriores.
- Fazer a desinfecção imediatamente (ao voltar do exame) com hipoclorito de sódio a 1% em toda a superfície, deixando por 10 minutos, enxaguando após (cadeira de rodas, maca, carrinho, etc.).
- Incentivar o hábito de lavar as mãos.

- **ORIENTAÇÃO AO PACIENTE**

Promover educação do paciente para evitar disseminação e contaminação acidental de superfícies e objetos.

- Orientar sobre a lavagem das mãos ao sair do banheiro, ao alimentar-se a após contato direto ou indireto com sangue e secreções em geral.
- Não sentar no leito de outro paciente.
- Não trocar ou emprestar objetos, roupas, livros a outros pacientes ou funcionários.

- **ORIENTAÇÃO AO FUNCIONÁRIO**

Proceder às seguinte medidas profiláticas e de controle:

- Se tiver contato direto com lesões ou secreções de pacientes com MRSA/MARSA positivos, e apresentarem dermatites e/ou sintomatologia compatíveis com a infecção, colher *swab* nasal e, enquanto aguardam o resultado, devem proceder a descolonização com clorexidina a 4%.

- Notificar a C.C.I.H. qualquer resultado da cultura nasal, positiva ou negativa.

- Incentivar o hábito de lavar as mãos.

OBS: os funcionários só deverão ser afastados em casos especiais, como por exemplo, pneumonias, infecções de pele com secreções e grandes drenagens, etc.

• INFEÇÕES ESTAFILOCÓCICAS NA UNIDADE NEONATAL

• MEDIDAS EM CASOS DE SURTOS OU EPIDEMIAS

- Raramente o recém-nascido adquire *S. aureus* de sua mãe durante o nascimento, mas, facilmente, coloniza-se no berçário, onde existem crianças já colonizadas. Em geral, esta colonização se inicia no coto umbilical, disseminando-se na pele e mucosa nasal, através das mãos dos profissionais que manipulam a criança e objetos contaminados.

- Infecções triviais no profissional, na puérpera ou no RN têm grande importância epidemiológica no berçário. Dentre as infecções, convém ressaltar a conjuntivite, a furunculose, a dermatite, a mastite, a artrite séptica e a amigdalite, entre outras. Um portador pode também estar presente na sala de parto ou no alojamento conjunto.

- Pode-se presumir epidemia se houver ocorrência de infecção cutânea em dois ou mais RN simultaneamente, em um período curto.

• MEDIDAS PROFILÁTICAS

Gerais. Manter o RN no alojamento conjunto aos cuidados da mãe, para orientação e incentivo ao aleitamento materno.

Específicas. Lavagem rigorosa das mãos, preferencialmente com PVP-I (degermante) ao iniciar o trabalho, após sair do banheiro, após cuidar de RN portador de qualquer infecção.

- Controle e educação do portador, profissional e visitantes.

- Afastar do berçário pessoas com infecções diversas, como herpes, febres, piodermites, etc, até o final do tratamento.

- Precauções especiais com o RN de mãe infectada, que poderá ser amamentado 48 horas após antibioticoterapia eficaz; orientar a puérpera sobre lavagem das mãos, cuidados especiais com o RN e vigilância do mesmo após alta hospitalar. Nenhum RN do alojamento conjunto deve ser levado para o berçário.

- Controlar o fluxo de pessoal no berçário e alojamento conjunto, não permitindo que visitante carregue RN no colo.

- Usar avental de mangas curtas (mangas curtas facilitam a lavagem das mãos e do braço, evitando a contaminação das mangas).

- Manter unhas curtas, cabelos presos e evitar uso de objetos ornamentais.

- O pessoal que cuida de RN colonizado por *S. aureus* deve lavar as mãos com sabão, após a retirada das luvas de procedimento.

- O RN colonizado ou infectado por *S. aureus* deve ser separado da mãe devendo-se ser utilizadas precauções de isolamento de contato. A criança que apresenta infecção respiratória por *S. aureus* libera aerossóis contendo *Staphylococcus* no ambiente. Os RN isolados deverão ser assistidos por pessoal exclusivo.

- Suspender as admissões, utilizar o sistema de corte, isto é, colocar os RNs admitidos num período de 48 horas em única área (exceto os comprovadamente infectados), assistidos por pessoal exclusivo, e não admitir outros RNs até que sejam dadas altas, para posterior limpeza e desinfecção da unidade.

- Detectar os portadores através de estudos microbiológicos.

- Orientar o pessoal sobre as medidas de controle.

- Lavar as mãos sempre que entrar, manusear e sair do local isolado, até que o surto seja debelado.

- Para os RNs com colonização umbilical indica-se a aplicação de mupirocina a 2%, para evitar a colonização em outras partes do corpo.

- Manter vigilância e controle das mães infectantes.

- Desinfecção concorrente e terminal devem ser feitas com água e sabão e hipoclorito de sódio a 1%.

OBS: a clorhexidina reduz a colonização estafilocócica e, subseqüentemente, a infecção, porém não deve ser usada por muito tempo (além de duas semanas), porque, eliminando a flora normal da pele, pode favorecer a colonização por bacilos Gram-negativos.

- **ORIENTAÇÃO AOS MÉDICOS**

- Preencher corretamente os pedidos de exames laboratoriais (culturas), para evitar duplicidade de pedidos.

- Prescrever antibióticos aos pacientes, baseados em resultados de cultura, objetivando a terapia de uma infecção com agente etiológico e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos conhecidos.

- Incentivar o hábito de lavar as mãos.

- **ORIENTAÇÃO PARA OS VISITANTES**

- Somente poderão entrar no quarto ou enfermaria sem meios de proteção (máscara, avental, luvas), quando autorizados.

- Seguir as orientações de isolamento quando for recomendado.

- Evitar trazer crianças ao hospital; elas não sabem se proteger das infecções.

- Evitar jogar cascas de frutas, lixo ou roupas fora do local apropriado; pois são fontes de insetos, devem ser colocados em sacos plásticos, *jampers* ou lixeiras próprias.

- Retirar anéis, pulseiras e relógio quando visitar o paciente; facilitar a lavagem das mãos e evitar que estes se contaminem.

- Lavar as mãos ao chegar ao quarto ou à enfermaria.

- Evitar hospitalização por comodidade pessoal; sempre que for possível, faça tratamento domiciliar com orientação médica.

- Evitar sentar na cama do paciente; você traz contaminação da rua e leva contaminação para casa ao sentar na cama.

- Não trazer alimentos; só com autorização médica ou da enfermagem (respeitar a dieta).

- Não dar nenhum tipo de medicação.

- Não tocar nos aparelhos e materiais usados pelos pacientes.

- Comunicar imediatamente à equipe de enfermagem se notar a presença de sangue, fezes, urina ou escarro ou outras secreções no chão. Não tente limpar. Existe pessoal treinado para esta tarefa.

- Orientar aos visitantes que, chegando ou saindo do hospital, lavem as mãos.

- **TIPOS DE ISOLAMENTO**

- Na impossibilidade de isolar o paciente em quarto próprio, deve-se manter:

○ **Isolamento de Contato**

Impede a transmissão de infecções altamente contagiosas ou de infecções epidemiologicamente importantes, que se propagam através do contato direto com a fonte de infecção.

- Pacientes infectados com as mesmas cepas podem compartilhar o mesmo ambiente.

- Usar sempre luvas de procedimentos para contato com o paciente e/ou material contaminado.

- Usar sempre máscara e avental se houver contato direto com o paciente e/ou material contaminado.

- Desprezar todo material descartável e enviar material reutilizável para reprocessamento em saco plástico com rótulo CONTAMINADO, principalmente em presença de secreções orgânicas.

- Incentivar o hábito de lavar as mãos.

○ **Isolamento respiratório**

Impede a transmissão de doença respiratória a curta distância, através do ar (transmissão por gotículas), mediante contato direto ou indireto. Afastar paciente com infecção respiratória de pacientes imunodeprimidos, lactentes, idosos ou outros suscetíveis a infecções respiratórias.

- Pacientes com o mesmo organismo infectante podem compartilhar o mesmo ambiente.

- Utilizar máscara descartável quando estiver cuidando do paciente.

- Usar luvas e avental se houver contato direto com o paciente ou secreções brônquicas.

- Desprezar todo material descartável e enviar o material reutilizável para reprocessamento em saco plástico rotulado CONTAMINADO.

- Incentivar o hábito de lavar as mãos.

● **SUMMARY**

We present the recommendations adopted at Hospital Universitário Gaffrée e Guinle/UNIRIO, aiming at the control of the nosocomial infections due to MRSA and MARSA.

- **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. TAVARES, C. **Manual de Infecções Hospitalares – Prevenção e Controle**. CCIH da UFMG, Editor MEDSI, 1993.
2. BEAVER, P. C. **Clínica de Doenças Infecciosas da América do Norte**. 12^a ed. Interlivros, 1995.
3. SOARES, M. T.; DAVIDSON, E. **Orientação da CCIH do HUPE para Prevenção e Controle de MARSA**, 1994.
4. BOYCE, J. M. Epidemiology and prevention of nosocomial infections. In: CROSSLEY, K. B.; ARCHER, G. L.; eds. **The staphylococci in human disease**. New York: Churchill Livingstone, 1997: 309-29.
5. STEINBERG, J. P.; CLARK, C. C.; HACKMAN, B. O. Nosocomial and community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremias from 1980 to 1993: impact of intravascular devices and methicillin resistance. **Clin Infect Dis** 1996; 23: 255-259.
6. LOWY, F. D. *Staphylococcus aureus* infections. **N Engl J Méd** 1998; 339: 520-532.
7. SMITH, T. L.; PEARSON, M. L.; WOLCOX, K. R.; et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. **N Engl J Méd** 1999; 340: 493-501.

COMPLICAÇÕES TRANSFUSIONAIS¹

Leonardo Viana Coutinho²

- **RESUMO**

São discutidos com detalhes o uso atual do sangue e respectivos derivados em variadas circunstâncias clínicas.

- **INTRODUÇÃO**

Este trabalho tem como objetivo uma completa análise das possíveis complicações transfusionais, tanto agudas, imunes e não imunes, hemolíticas e não hemolíticas; como as

¹ Monografia apresentada como requisito para a obtenção do Grau de Bacharel em Medicina, no Serviço do Prof. Mário Barreto Corrêa Lima; Clínica Médica “A”; Hospital Universitário Gaffrée e Guinle; Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO).

² Ex-graduando da Clínica Médica “A”.

crônicas, infecciosas e não infecciosas; suas fisiopatologias, dando ênfase às lesões de armazenamento, erros de tipagem, sua identificação, tratamento e prevenção. Além de uma revisão completa quanto ao arsenal de componentes e derivados, suas composições, propriedades e técnicas de armazenamento, as indicações e contra-indicações, práticas transfusionais, e também uma exposição de suas alternativas, passando pelos expansores plasmáticos, transfusões autólogas, estimulantes de colônias hemáticas, sangue artificial e outras.

• USO RACIONAL DO SANGUE E SEUS DERIVADOS

Para se otimizar as transfusões sangüíneas, reduzindo seu número excessivo e suas complicações, é necessário responder às perguntas abaixo propostas:

- a) Quanto aos benefícios ao paciente;
 - É realmente necessário?
 - Qual o componente mais adequado?
 - Como minimizar as transfusões homólogas?
 - Quais as alternativas/
- b) Quanto às complicações
 - O componente é realmente compatível?
 - Foi comparada a tipagem com a bolsa e o paciente?
 - O paciente foi comunicado quanto aos riscos?
- c) Quanto à profilaxia, diagnóstico e tratamento:
 - Quais os sinais e sintomas iniciais?
 - Qual o manejo ideal?
 - Deve-se interromper a transfusão?
 - O paciente apresenta algum risco específico?

Também é importante promover e participar de programas de qualidade em relação a hemotransfusões, montando rotinas que incluam tanto os componentes do corpo médico, enfermeiros, laboratório de análises e bancos de sangue.

• COMPONENTES E DERIVADOS

Componentes são produtos hemoterápicos obtidos somente do sangue total por processos físicos, como centrifugações e congelamento.

Derivados são aqueles oriundos do sangue total e do plasma, tanto por processos físicos como químicos, por exemplo, albumina, gamaglobulinas, concentrados industriais de fatores de coagulação.

O processo de acondicionamento e estocagem é feito em soluções de coleta que, de uma maneira geral, são comuns a todos os componentes e derivados. As soluções de coleta apresentam como funções básicas: a anticoagulação e manutenção do metabolismo celular; e isso é obtido com o uso de citratodifosforodextrose (CPD) e adenina. O período máximo de estocagem de um produto eritrocitário é aquele em que, pelo menos, 70% das hemácias sejam recuperadas na circulação do receptor 24 h após a infusão.

o **Lesões de armazenamento**

Representam as mudanças progressivas que ocorrem durante a estocagem do sangue e estão relacionadas com as interações bioquímicas e com o metabolismo celular mantido. Algumas dessas se corrigem rapidamente após a transfusão, outras podem ter um efeito prejudicial, principalmente nas transfusões maciças e nos pacientes criticamente enfermos. A perda de hemácias inicia-se no momento da coleta, já que as primeiras são diluídas em um excesso de anticoagulante ácido e hipotônico, além da lesão decorrente da primeira flebotomia;

A manutenção do metabolismo normal das hemácias é muito importante para a sobrevivência destas. Sendo assim, o resfriamento à 1-6°C retarda a velocidade da glicólise, reduz o crescimento bacteriano e retarda a bomba de sódio e potássio que, normalmente, leva ao extravasamento contínuo de potássio para o exterior da célula.

Algumas alterações metabólicas que ocorrem no sangue estocado, com o passar do tempo, estão listadas a seguir:

- diminuição de 2,3 DOG
- diminuição de ATP
- aumento da pCO₂
- queda da pCO₂
- extravasamento plasmático
- trombocitopenia
- queda fatores V e VIII
- aumento da afinidade O₂/Hb
- hiponatremia e hipoglicemia
- aumento de ácido láctico

- queda de HCO_3
- aumento da Hb livre
- alteração da membrana
- microagregados
- hemólise
- desnaturação proteínas
- hipercalcemia e hiperfosfatemia
- diminuição da sobrevivência da hemácia

○ **Sangue total**

Cada unidade contém aproximadamente 450 ml de sangue e 65 ml de anticoagulante/conservante, tendo hematócrito de 35-45% e devendo ser estocado em temperaturas de 1-6°C. Indicado quando há sangramento ativo com perdas maiores que 25% do volume sangüíneo total. É contra-indicado em pacientes com anemia crônica, que são normovolêmicos na maioria das vezes. Eleva em torno de 1 g/dl de hemoglobina ou 3-4% no hematócrito, para cada unidade. Deve ser administrado em filtro padrão e o tempo de infusão não deve ultrapassar 4 h. Não é mais aceito na hemoterapia moderna, exceto em casos com exsangüíneo transfusão em recém-nato e sendo estocado até 5 dias.

○ **Concentrado de hemácias**

É preparado a partir da remoção de 200-250 ml de plasma do sangue total, estocado a 1-6°C, tem hematócrito de 50-70%, dura de 35-42 dias, e eleva o hematócrito em torno de 3-4% no paciente. Indicado em pacientes com anemia e normovolêmicos, sendo a hipervolemia uma complicação importante, apesar de conter 50% a menos de volume. Deve ser transfundido em até 4 h e em filtros padrão para debris.

○ **Concentrado de hemácias lavadas**

É preparado lavando-se o concentrado de hemácias com solução estéril em máquinas especiais para esse propósito. Possui hematócrito de 70-80% e com um volume de 180 ml aproximadamente, o banho de solução salina remove em torno de 98% do plasma e reduz o número de leucócitos, plaquetas e debris celulares. Indicação única em pacientes com história prévia de reação alérgica/anafilática severa e recorrente, já que sua fisiopatologia está ligada às proteínas plasmáticas. Contra-indicado como artifício para redução de leucócitos, já que há métodos mais baratos.

Não previne reações de enxerto versus hospedeiro ou infecções por vírus ou bactérias.

○ **Hemácias congeladas e deglicerolizadas**

O concentrado de hemácias é congelado e preparado com adição de glicerol (citoprotetor); o sangue com no máximo seis dias de coleta, congelado a -65°C até -200°C por até 10 anos. Para o uso, é descongelado e lavado com solução salina, possuindo hematócrito de 70-80%, e pode ser estocado por 24 h à $1-6^{\circ}\text{C}$. Indicado para preservação de tipos sanguíneos raros e para transfusões autólogas.

○ **Hemácias com redução de leucócitos**

A associação de bancos de sangue dos EUA preconiza que, para prevenir reações febris não hemolíticas, é necessário que o número de leucócitos seja reduzido para menos de 5×10^6 . Somente os chamados filtros de terceira geração podem reduzir o valor absoluto de leucócitos para menos de 5×10^6 . Essa filtragem pode ser realizada logo após a coleta, durante o armazenamento, ou até ser feita durante a transfusão na beira do leito. Indicados para prevenir reações febris não hemolíticas e na profilaxia da aloimunização em pacientes selecionados que receberão, futuramente, hemoterapia por longo tempo.

○ **Plaquetas**

Há dois tipos básicos de concentrados de plaquetas: as de múltiplos doadores que contém cerca de $5,5 \times 10^{10}$ plaquetas e um volume de 50-70 ml, e as de doador único, que contém mais de 3×10^{11} plaquetas e volume de plasma em torno de 200-400 ml. A transfusão está indicada em pacientes com sangramentos por trombocitopenia, valores menores que 20-50.000 plaquetas, ou por trombopatias. É contra-indicada em casos de púrpura trombocitopênica idiopática auto-imune, púrpura trombocitopênica trombótica, coagulação intravascular disseminada, hiperesplenismo ou sepse.

Para se avaliar a efetividade da transfusão usa-se um coeficiente de incremento (CI) = $(\text{plt pós}) - (\text{plt pré}) / (\text{plt transf}) \times \text{BSA}$. Se o CI for $< 7,5 - 10 \times 10^9$ na primeira hora, fala a favor da refratariedade pela presença de anticorpos anti-plaquetas; e se for $< 4,5 \times 10^9$ na 18^a h, reflete estados de consumo (sepse, SIRS, CID, alto tempo de estocagem), todos refletindo refratariedade à transfusão de plaquetas.

- **Plasma fresco congelado**

É preparado a partir da centrifugação e congelamento do sangue total, após 8 h de flebotomia, pode ser armazenado por até um ano a -18°C , seu volume médio é de 200-250 ml, sendo cada unidade com 1U de fatores de coagulação.

Indicações: sangramentos por deficiência de múltiplos fatores de coagulação secundários à doenças hepáticas, CID, coagulopatia dilucional resultante de transfusões maciças, PIT > 1,5 vezes o controle, deficiências congênitas dos fatores de coagulação V e XI e após plasmaférese.

Contra-indicações: como reposição volêmica ou fonte de proteínas.

Deve-se fazer testes de compatibilidade, filtro padrões debris e na dose média de 10-15 ml/kg, de 8/8 h.

- **Crioprecipitado**

São concentrados de proteínas plasmáticas obtidos por descongelamento do PFC até $1-6^{\circ}\text{C}$. Cada bolsa contém 80-120U de fator VIII:C, 250 mg de fibrinogênio, 20-30% do fator XIII do PFC e 40-70%\$ de vW do plasma.

Indicação: tratamento de hemofilia A, doença de von Willebrand e deficiência congênita ou adquirida de fibrinogênio.

Deve-se fazer testes de compatibilidade ABO e filtros padrões.

- **Granulócitos**

Preparado por citaférese de uma unidade do sangue total de um único doador, contendo mais de 1×10^{10} granulócitos, linfócitos, plaquetas, hemácias e 200-300 ml de plasma.

Indicações: granulócitos $<100/\text{mm}^3$; febre por 24-48 h sem resposta a ATB; hipoplasia medular; boas chances de recuperação da medula óssea.

- **ADMINISTRAÇÃO DO SANGUE E COMPONENTES**

Na transfusão de hemoderivados e componentes é de extrema importância a identificação do paciente e do produto a ser transfundido. O paciente deve ser mantido sob observação direta durante a transfusão e examinado (sinais vitais) periodicamente. A infusão deve ser feita a $1-6^{\circ}\text{C}$, com velocidade $< 10 \text{ ml/min}$ nos primeiros 30 minutos de infusão, pois velocidades $> 100 \text{ ml/min}$ podem provocar parada cardíaca por hipotermia.

Indicado em casos como: exsangüíneo transfusão em recém-natos, infusões superiores a 50 ml/kg/h em adultos, pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna e crioaglutininas.

Somente soluções salinas isotônicas podem ser adicionadas aos componentes sangüíneos, sendo útil para diminuir a viscosidade do sangue, aumentando a velocidade de infusão. Todos os componentes devem ser administrados com filtros padrão para debris celulares e pequenos coágulos. Os filtros leucocitários são indicados somente quando, após a segunda reação febril não hemolítica, para prevenção da aloimunização.

Não se deve usar bombas infusoras comuns, pois causam hemólise. Usa-se bombas especiais. É necessário o uso de concentrados testados previamente, para doenças de possível transmissão, como hepatites virais, HIV, HTLV-I, CMV, doença de Chagas e outras. Devem também ser compatíveis com os sistemas ABO e Rh.

- **COMPLICAÇÕES TRANSFUSIONAIS**

São reações que ocorrem em até 10% dos pacientes transfundidos. Por isso, deve-se pesar bem os riscos e benefícios, e avaliar todas as condições de prevenção. São divididas em agudas e tardias.

- **Complicações agudas**

São reações que podem ocorrer em até 24 h após a transfusão ter sido completada e são as mais graves. São elas:

Reações hemolíticas agudas. São causadas por lise eritrocitária de mediação imune. Podem ocorrer por transfusão de sangue incompatível e os sintomas aparecem poucos minutos após o início da infusão e em até 24 h após. Se os Acs do receptor fixam complemento C9, o que ocorre com incompatibilidade ABO (70%), Kell, Duffy e Kidd, há hemólise intravascular, produzindo hemoglobinemia e hemoglobinúria. Se os Acs não são fixadores de complemento, como na incompatibilidade Rh, em 30% dos casos ocorrem reações no extravascular. A severidade das reações é dose e tempo dependente.

Sintomas severos de hipotensão, broncoespasmo e choque estão fisiologicamente relacionados aos fragmentos de C3a e C5a. A hemoglobinúria pode causar lesão renal isquêmica por necrose tubular aguda que, algumas vezes, evolui para insuficiência renal aguda. Os fragmentos de ativação imune também levam a intensa ativação da cascata de coagulação, causando o quadro de CID. As manifestações clínicas também podem estar relacionadas pelas citocinas e interleucinas (IL1,6,8 e TNF-alfa), produzindo febre, dor

no trajeto venoso, dispnéia, opressão torácica, rubor facial, dor lombar, hipotensão, ativação de leucócitos e da cascata de coagulação.

Reação febril não hemolítica. Apesar da febre poder ser o primeiro sinal das reações hemolíticas, as reações febris são usualmente atribuídas a Acs contra leucócitos e plaquetas. As reações Ag-Ac ativam os chamados pirógenos endógenos, produzindo calafrios, desconforto respiratório e elevação de, no mínimo, 1°C. Essas reações podem ser reduzidas com o uso de filtros de redução de leucócitos ou o uso de concentrados de hemácias lavadas. Após a primeira reação, uma segunda só ocorre em 10-15% dos casos, e a maioria delas é autolimitada e respondem ao uso de aspirina, acetoaminofen ou corticóides.

Reações alérgicas. São causadas por complexos Ag-Ac de proteínas plasmáticas. As manifestações podem ocorrer logo após ou até 2-3 h após o término da transfusão, e variam de manifestações cutâneas localizadas (urticárias, placas), até sistêmicas severas (choque, broncoespasmo, etc.). A maioria é localizada e responde rapidamente ao tratamento com anti-histamínicos orais ou parietais e, algumas vezes, é necessário o uso de corticosteróides e adrenalina. Para profilaxia é recomendado o uso de concentração de hemácias lavadas, pois houve a retirada de proteínas plasmáticas. O uso de concentrado com redução de leucócitos não é eficiente.

Sobrecarga circulatória. Ocorre quando grandes quantidades de volume de sangue são dados num certo período de tempo e em pacientes com disfunção cardíaca prévia. Sinais e sintomas incluem cefaléia, dispnéia, ICC, hipertensão sistólica; estas são resolvidas com a interrupção da transfusão, uso de diuréticos, oxigênio e outras medidas de suporte nos casos de hipervolemia. Como profilaxia, a velocidade não pode ser > 2-4 ml/kg/h.

Injúria pulmonar aguda pós-transfusional (TRALI). Sua fisiopatologia está associada à transferência de altos títulos de Acs anti-HLA ou anti-leucócitos. Há migração de neutrófilos ativados para os capilares pulmonares, transudação de líquido para os alvéolos e, assim, edema pulmonar. Ocorre em transfusões maciças, de plaquetas e de granulócitos. As manifestações são angústia respiratória severa, hipóxia, hipotensão, febre, edema pulmonar bilateral, ocorrendo até 48 h após a transfusão. A transfusão deve ser interrompida, faz-se intubação orotraqueal e ventilação mecânica se necessário. São reações idiossincrásicas, na maioria, autolimitadas.

Contaminação bacteriana. É uma das mais graves complicações transfusionais. Pode ocorrer na bolsa do sangue por preparação manual imprópria (falta de assepsia adequada da pele do doador) no momento da flebotomia ou durante a manufatura dos componentes e derivados. Causadas por bactérias Gram + (*Staphylococcus aureus*, que sobrevivem em temperaturas de 24-26°C), no caso de concentrados de plaquetas, que estão estocados em temperatura ambiente; bactérias Gram – (*Yersinia enterocolitica*, resistentes à refrigeração); ou por alguns germes específicos como o *Citrobacter freundii*.

Os sinais e sintomas que podem ocorrer são: febre alta e calafrios, hipotensão e choque. Deve-se dar suporte respiratório, circulatório e iniciar antibioticoterapia de largo espectro, e fazer cultura para os germes acima citados no sangue da bolsa e do paciente.

Complicações metabólicas. Hipotermia: após transfusões de grandes volumes e rapidamente infundidos. O nodo sinu-atrial deflagra arritmias ventriculares graves e fatais quando em temperaturas < 30°C.

Hipocalcemia: pode ser resultado da infusão em excesso de citrato (usado como anticoagulante quelando o cálcio) em transfusões maciças, levando a sintomas característicos, como parestesia perioral ou digital, manifestações sistêmicas e eletrocardiográficas. É importante a mensuração do cálcio ionizado, porém não deve ser repostado em conjunto com o concentrado, pelo risco de formar coágulo intrabolsa.

Hipercalemia: ocasionada por transfusões maciças, é rara e grave. Também causada por transfusão de concentrados estocados por longo tempo.

Embolia aérea. Tem sido menos relatado com o uso de bolsas plásticas modernas. Mas quando ocorre é grave, levando ao choque obstrutivo e até ao óbito.

Quando há suspeita de reações agudas, deve-se seguir os seguintes passos:

- Parar a transfusão imediatamente; manter um acesso venoso adequado para uma ressuscitação volêmica satisfatória; monitorar a PA e FC (uso de colóides e cristalóides, aminas vasoativas, se necessário); manter suporte respiratório; monitorar diurese (em torno de 100 ml/h/24h).

- Checar a identificação do componente infundido com o grupo sanguíneo do paciente; checar hemoglobinemia e hemoglobinúria; fazer teste para Acs anti-globulinas; repetir teste de compatibilidade; monitorar status renal (uréia, creatinina) e coagulacional (TAP, PTT, plaquetas); dosar bilirrubinas, LDH, haptoglobinas; e em suspeita de sepse, colher sangue para cultura e iniciar antibioticoterapia empiricamente. Não esquecendo das medidas específicas: antitérmicos, anti-histamínicos, diuréticos, etc.

○ **Reações tardias**

Ocorrem dias e até anos após a transfusão, dificultando seu reconhecimento. Representadas por:

Hemólise tardia. Quando há resposta de Acs contra hemácias transfundidas dias após a transfusão. Mais comum em pacientes multitransfundidos ou em gestantes que sofreram aloimunização a Ags eritrocitários. Os Acs são fixadores de complemento C5-9, ocasionando hemólise lenta e gradual do sangue transfundido. Com importante queda de hemoglobina. A hemólise é extravascular e causada por Acs do sistema Rh, Kidd, Duffy.

Sinais e sintomas: febre baixa, mal-estar geral e, principalmente, refratariedade ao processo transfusional; há também esferocitose, anisocitose, policromasia, teste de Coombs direto freqüentemente negativo.

Doença enxerto versus hospedeiro. A transfusão de componentes contendo células imunologicamente viáveis em pacientes imunoincompetentes pode levar ao reconhecimento de antígenos estranhos ao receptor e se iniciar um processo de rejeição celular mediada por células T (CD4 e CD8). Com exceção do crioprecipitado, plasma congelado ou fatores de coagulação sintético, os demais produtos sangüíneos estão relacionados a estas reações.

Sinais e sintomas: alterações inflamatórias severas na pele, lesão hepática externa e de todo o aparelho gastrointestinal, *rash* cutâneo, náusea, vômito, icterícia. Inicia de 5 a 30 dias após a transfusão, com mortalidade de 90-100%. Profilaxia: irradiação dos produtos hemoterápicos com 2500 Gy.

Hemosiderose. É acúmulo de ferro no organismo. Só ocorre em pacientes multitransfundidos (talassêmico após a 100^a transfusão). As principais complicações são o depósito desse ferro em órgãos como o fígado, hipófise e outros.

Púrpura pós-transfusional. Há aparecimento súbito e autolimitado de plaquetopenia em 5 a 10 dias após a transfusão. É muito rara e está relacionada ao desenvolvimento de anticorpos antiplaquetários.

Doenças infecciosas. Hepatites transfusionais – possíveis agentes causadores são os vírus da hepatite B, C, D Epstein-Barr (EBV) e o citomegalovírus (CMV):

- HBV – em torno de 10% das hepatites pós-transfusionais;
- HDV – associados a 3-5% dos casos de HBV;
- HCV – correspondem a 0,03-0,07% dos casos;

- EBV – embora o risco de infecção seja grande, o receptor também recebe Acs protetores;

- CMV – transmissão pode ser primária, por reativação ou por reinfecção (em imunodeprimidos).

Geralmente se manifestam com icterícia, em 30% dos casos, e elevação das transaminases, entre 2 semanas e 6 meses após a transfusão. A maioria dos casos é assintomático, raramente evoluindo para cirrose, com exceção do HCV.

Infecção pelo HTLV-1: associado ao desenvolvimento da leucemia/linfoma de células T do adulto, 10 a 30 anos após a transfusão, e a uma síndrome mielopática (paraparesia espástica tropical), 3 a 4 anos após a transfusão. Mas na maioria dos casos o paciente torna-se um portador assintomático.

HIV: correspondem a 2-3% dos casos de AIDS. A possibilidade de transmissão do vírus na transfusão de componentes contaminados é de 60-90%. Mas ela tem-se tornado cada vez menos freqüente com o uso de métodos de triagem e de processamentos físicos e químicos para inativação viral.

Doenças como sífilis, doença de Chagas, doença de Lyme, malária e outras também podem ser transmitidas via transfusional, mas são passíveis de serem evitadas pela triagem prévia.

• O GATILHO DA TRANSFUSÃO

Apesar de, na maioria das vezes, o valor do hematócrito ser utilizado na decisão de se transfundir ou não um paciente, deve-se avaliar também outros fatores, como duração da anemia, volume intravascular, o porte da cirurgia, alterações da função pulmonar, débito cardíaco inadequado, isquemia do miocárdio e outros. É importante o uso de parâmetros oxidinâmicos e laboratoriais que avaliem o fornecimento de oxigênio. Um indivíduo saudável tolera perdas sangüíneas de até 30% de sua volemia antes do transporte de oxigênio ser afetado.

É importante fazer a diferenciação entre a resposta fisiológica à hipovolemia e à anemia. No primeiro caso, a volemia deve ser mantida adequadamente; entretanto, além da volemia, a análise dos fatores responsáveis pela oferta de oxigênio (DO_2) é feita para manter uma oxigenação adequada aos tecidos. E a oferta de oxigênio é diretamente proporcional ao débito cardíaco e à hemoglobina.

Em casos de pacientes com baixa reserva cardiopulmonar ou com valores muito reduzidos de hemoglobina, a transfusão é necessária, pois não é possível manter uma oferta de O₂ adequada aos tecidos. Mas para identificar esse momento, é necessário uma monitorização oxidinâmica invasiva com auxílio do cateter de Swan-Ganz ou por mecanismos de avaliação da perfusão periférica.

- **ALTERNATIVAS TRANSFUSIONAIS**

- **Transfusão autóloga**

Pode ser efetivada de quatro formas diferentes:

1. Pré-operatória, que consiste em administrar o sangue do próprio paciente, previamente coletado antes da cirurgia. Tem como vantagem a eliminação das complicações mais comuns (infecções, incompatibilidade, reações febris, etc.), crenças religiosas e tipos sanguíneos raros. Empecilhos: pacientes de baixo peso, previamente anêmicos e outros. Exemplo: pacientes que serão submetidos a cirurgias eletivas.

2. Coleta per-operatória, isto é, o sangue perdido na cirurgia é filtrado em solução salina a 0,9%, armazenado a 1-6°C e reinfundido no paciente. Exemplo: cirurgias cardiovasculares de grande porte com uso de circulação extracorpórea.

3. Hemodiluição intraoperatória, em que, imediatamente antes do processo cirúrgico, é coletado de 1 a 3 concentrados de hemácia do paciente e restaura-se a volemia do paciente com cristalóides ou colóides, levando a uma hemodiluição, o que durante o ato operatório diminuirá as perdas de massa eritrocitária. E após a cirurgia aqueles concentrados são reinfundidos ao paciente.

4. Coleta de sangue pós-operatório por tubos de drenos de tórax, cavidades articulares e outros. Ele deve ser filtrado, desfibrinado, tornando esse processo de difícil execução, além das complicações que pode causar.

- **Expansores plasmáticos**

São soluções de alto peso molecular produzidas sinteticamente. Podem ser utilizadas para manutenção da pressão coloidosmótica do plasma. As principais soluções são: Dextran (40 e 70), hidroxítílamido ou gelatinas modificadas, como Resteril, Plasmateril e Pentarstat.

- **Transportadores de oxigênio ou sangue artificial**

São substitutos da hemácia e se dividem em dois:

1. Perfluorocarbonos: têm as desvantagens de só transportarem O₂ em altas concentrações; são insolúveis e devem ser emulsificados, o que aumenta sua viscosidade; são fagocitados pelo sistema reticuloendotelial, causando imunoparalisia, o que deixa o paciente suscetível a infecções. Uso restrito a pacientes submetidos a angioplastias coronarianas, em volume < 500 ml em seis meses.

2. Soluções livres de hemoglobina: são muito nefrotóxicos, o que limita sua administração.

○ **Fatores estimulantes**

Ex: estimulantes de colônias de eritrócitos, eritropoetina recombinante, utilizada em pacientes com anemia crônica, que possuam valores de eritropoetina sérica < 200 U/ml. Também há os estimulantes de colônias de granulócitos e macrófagos, para pacientes sépticos neutropênicos, e ainda trombopoetina.

● **CONCLUSÃO**

A terapia transfusional está se tornando cada vez mais complexa devido à inúmeras variedades de componentes e derivados; ao avanço técnico nos métodos transfusionais; à purificação dos componentes; ao avanço tecnológico dos bancos de sangue; à especialização dos profissionais na prática transfusional; e aos estudos científicos. Por isso, está havendo uma evolução para especialização própria dentro da hematologia, a hemoterapia.

Estão surgindo novas alternativas cada vez mais importantes para a transfusão e estudos restringindo as indicações de transfusões. Com isso, é necessário se analisar, criteriosamente, as perguntas que foram propostas no início deste texto, com o objetivo de reduzir o número de transfusões, suas complicações e os altos custos inerentes a estas.

● **SUMMARY**

The present uses of blood and derivatives are discussed in several clinical situations.

● **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. AMERICAN ASSOCIATION OF BLOOD BANKS. **Blood transfusion therapy.** Maryland, USA, 1993.
2. CARLSON, E. W.; GEHEB, M. A. **Clínicas de terapia intensiva. Volume 2.** USA, 1992.

3. ALLEN, J. B.; ALLEN, F. B. The minimum acceptable level of hemoglobin. **Int Anesthesiol Clin** 20:1, 1982.
4. PATERSON, A. Massive transfusion. **Int Anesthesiol Clin** 25(1):61, 1987.
5. COURWIN H. L.; PARSONET, K. C.; GETTINGER, A. RBC transfusion in the ICU. **Chest** 108(3):767-70, 1995.
6. GREENBURG, A. New transfusion strategies. **Am J Surg** 173:49-51, 1997.
7. PINK, J. M.; ISBIST, J. P. What's new in clinical transfusion practice. **MJA** 165(1):30-4, 1996.
8. RAMANATHAN, R. K.; TRIULZI, D. J.; LOGAN, T. F. Transfusion related acute lung injury following random donor platelet transfusion: A report of two cases. **Vox Sanguinis** 73:43-5, 1997.
9. DODD, R. Y. The risk of transfusion-transmitted infection. **New Engl J Med** 327:419, 1992.
10. BENNET, J.; PLUM, F. **Cecil Textbook of Medicine**. 20th ed. Saunders, 1996.
11. RIPPE, J. M.; IRWIN, R. S.; FINK, M. P.; et al. **Intensive Care Medicine**. 3th ed. Little Brown, 1996.
12. ISSELBACHER, K. J.; BRAUNWALD, E.; WILSON, J. D.; et al. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 13th ed, vol 2, McGraw-Hill, 1994.
13. GUYTON, A. C. **Fisiologia Médica**. 8^a ed, Guanabara Koogan, 1992.

O USO DE COMPOSTOS FITOTERÁPICOS COMO UMA OPÇÃO PARA O TRATAMENTO DA CELULITE

Jorge Eurico Ribeiro¹, Maria Lúcia Elias Pires², Mário Barreto Corrêa Lima³, Esther C. Young⁴, Janaína Polo de Faria Erthal⁵ e Alessandra Saldanha de Mattos Matheus, Angélica Catoia Varela, Aline dos Santos Souza, Carine Maria Silva Machado, Emanuela de Alcântara Magalhães e Haim César Maleh⁶

• RESUMO

Foi feita revisão da literatura internacional, sobre a celulite, tanto clínica quanto fisiopatológica, visando ressaltar este tema de grande interesse na medicina estética, que não é bem divulgado na prática clínica.

Devido a diversidade de propostas terapêuticas apresentadas na literatura, escolhemos ressaltar a fitoterapia, pois tende a ser uma opção alternativa, principalmente pelo baixo índice de efeitos colaterais, além do baixo custo e do fácil acesso.

Para este estudo, entre os fitoterápicos usados para o tratamento da celulite, um composto de vários deles foi revisado na literatura, afim de que pudéssemos entender suas ações farmacológicas específicas para ajudar a combater este “fantasma” que ronda a maioria das mulheres.

¹ Médico Especialista em Endocrinologia e Medicina Familiar, pela Universidade do Rio de Janeiro, Pós-graduado em Parasitologia Médica pela Universidade Nova de Lisboa, Infectologista do serviço de DST/AIDS do M.S. no Hospital Geral de Nova Iguaçu(HGNI).

² Professora Adjunta da Disciplina de Clínica Médica “A” do Departamento de Medicina Geral da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade do Rio de Janeiro. Mestre e Doutoranda em Nutrologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

³ Professor Titular da Disciplina de Clínica Médica “A”/”III” do Departamento de Medicina Geral da Escola de Medicina e Cirurgia e Decano do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), da Universidade do Rio de Janeiro (UNIRIO); Membro Titular da Academia Nacional de Medicina

⁴ Professora Auxiliar de Ensino da Disciplina de Clínica Médica III do Departamento de Medicina Geral da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade do Rio de Janeiro.

⁵ Aluna do Curso de Pós –Graduação em Endocrinologia do Departamento de Medicina Geral da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade do Rio de Janeiro.

⁶ Alunos do Curso de Graduação em Medicina da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade do Rio de Janeiro.

• INTRODUÇÃO

A celulite é um dos problemas que compromete a beleza corporal, afetando aproximadamente 80% das mulheres ocidentais na pós-puberdade, predominantemente nas coxas e quadris⁽¹⁸⁾. É um termo estabelecido para a adiposidade com aparência ondulada, causando um aspecto irregular na pele, sendo a alteração do tecido gorduroso mais comum nas mulheres, atingindo tanto as magras quanto as obesas.^(5,18)

A celulite reflete uma variedade de condições descritas na literatura médica como: adiposidade edematosa, dermopaniculose deformante, “status protusus cutis” e lipodistrofia ginóide, lipodistrofia edemato-fibroesclerótica, lipoesclerose ou paniculopatia, entre muitas outras⁽⁷⁾. Dessa forma, há várias condições que proporcionam à pele esse aspecto da celulite. Isso ilustra que a base anatômica e fisiológica para esse acometimento ainda não está clara.⁽²⁾

Perard e col.⁽⁴⁾ sugerem substituir o termo celulite por dois outros: celulite incipiente e celulite propriamente dita, apresentando diferenças significantes entre a resposta da pele à primeira e os fatores atuantes na última. A celulite incipiente também chamada como “status protusus cutis” é identificada pelo fenômeno demonstrado pelo “pinch test”. Acredita-se que esta condição é comum nas mulheres e simplesmente representa uma característica própria do sexo, presente nas coxas e quadris. Já a celulite propriamente dita, também conhecida como “dermopaniculose deformante” é caracterizada por irregularidades cutâneas, aparecendo como uma condição nítida ao exame clínico.

• FISIOPATOLOGIA

Sua causa é desconhecida^(5,18), porém inúmeras explicações têm sido propostas. Uma das mais aceitas sugere a ocorrência de diversas alterações inflamatórias complexas envolvendo estruturas do tecido celular subcutâneo e a derme⁽⁷⁾. A celulite se desenvolve quando pequenos vasos sanguíneos na camada adiposa tornam-se danificados, talvez devido à inflamação, acarretando uma redução no fluxo sanguíneo e linfático, retenção hídrica e edema localizado. Com isto ocorrem projeções, herniação do tecido adiposo para a derme reticular e papilar, por entre canais, associadas ao aumento nas glicosaminoglicanas da derme, o que explica a retenção hídrica^(2,4), conferindo, portanto, o aspecto irregular da pele, característico.

É possível que esses canais na estrutura dérmica ocorram em conseqüência do processo inflamatório subclínico, que pode resultar na constante ativação de proteinases,

assim como colagenases e elastase. A ativação destas enzimas faz parte de uma resposta inflamatória normal, para permitir a eficiente migração de células imunológicas para o sítio de atividade. Neste caso, a estimulação da atividade inflamatória pode ser causada pelo tecido celular subcutâneo.⁽⁷⁾

Um outro aspecto importante na patogênese da celulite envolve a estrutura dos septos e seus arranjos entre si. A diferença entre a estrutura do tecido celular subcutâneo masculino e feminino é devida à presença no septo do tecido adiposo das mulheres, de uma predisposição ao sequestro da gordura para dentro de coleções (bolsas), sendo possível serem estes fatores predisponentes à inflamação de baixo grau, que resulta tanto em adipólise e atrofia dérmica moderada, explicando o mecanismo da lipodistrofia⁽⁷⁾.

Desta forma, trata-se de um tecido pouco oxigenado, subnutrido, desorganizado e sem elasticidade, resultante de um mau funcionamento do sistema circulatório e das consecutivas transformações do tecido conjuntivo.

Apesar dos fatores etiopatogênicos específicos ainda não serem bem conhecidos⁽¹⁾, há, no entanto, alguns fatores predisponentes ao seu aparecimento. Estes são:

- Fatores genéticos
- Sexo: Uma organização primária diferente do tecido celular subcutâneo para cada sexo propicia o aparecimento da celulite predominantemente no sexo feminino. O tecido conectivo masculino permite a formação de massa adiposa (quer seja devido a compressão muscular ou em razão do ganho ponderal), em expansão no sentido longitudinal (caudal e cranialmente), com pequena ou nenhuma expansão externa do tecido adiposo em direção à derme. Já no tecido conectivo feminino ocorre o favorecimento à expansão externa do tecido adiposo, em direção a derme, originando as ondulações na pele^(2,5,6,18). Numberger e Muller⁽²²⁾ sugerem que é a presença de androgênios, mais do que a ausência de estrogênios, que determina a estrutura do tecido celular subcutâneo masculino. De acordo com este modelo, a variação na estrutura do tecido adiposo e a susceptibilidade à celulite é mais fortemente influenciada pelos hormônios.
- Idade⁽⁶⁾ – Quanto mais idoso o indivíduo, menor a quantidade e qualidade de reparo na estrutura do tecido conectivo.
- Fatores emocionais – aumento do armazenamento lipídico devido à presença do estresse, pois nas mulheres ocorre um aumento na sensibilidade do receptor

adrenérgico (antilipolítico), no tecido adiposo, favorecendo o aumento do depósito de gordura.⁽²⁾

- Fatores metabólicos – desequilíbrio energético, por atividade lipolítica diminuída (inatividade física) e aumento da lipogênese (armazenamento de triglicérides por excesso de ingestão calórica).
- Fatores hormonais: Os hormônios femininos (estrógeno, progesterona, folículo-estimulante) são os principais causadores de celulite. Alterações da produção, uso de medicamentos com estes hormônios, desequilíbrio entre estrógeno e progesterona, testosterona, hormônios da tireóide, hormônios das glândulas supra-renais, podem desencadear ou agravar a celulite por vários mecanismos. Eles interferem no metabolismo das gorduras, na circulação linfática e venosa, facilitam a retenção de água e sal e, além disso, coordenam a deposição de gordura no abdome, quadril e coxas, para dar ao corpo o aspecto feminino. Existe uma tendência, na mulher, a haver maior deposição de gorduras nas regiões do corpo onde a celulite é mais freqüente.
- Hipertensão arterial
- Obesidade: A celulite não é exclusivamente relacionada à obesidade, porém ocorre uma exacerbação da mesma quando associada ao ganho ponderal⁽⁵⁾ e a correlação com o índice de massa corporal e o grau da celulite, nas mulheres, reflete a expansão do tecido adiposo para a derme, quando o volume de gordura no tecido celular subcutâneo está aumentado⁽²⁾.

- Hábitos:

- 1 – Dietéticos:

Dietas ricas em gorduras ou carboidratos, ou maus hábitos alimentares, como comer muito à noite e pouco durante o dia, aumentam a síntese e o armazenamento de gorduras, favorecendo a celulite. Tomar pouca água e abusar do sal dificulta a troca de líquidos do organismo, favorecendo a retenção de resíduos tóxicos do metabolismo celular (as células funcionam como uma fábrica que produz vários produtos, mas esse trabalho todo produz um lixo -resíduo tóxico- que precisa ser retirado constantemente).

- 2 – Vida sedentária

A falta de exercícios físicos diminui muito o consumo de energia pelo corpo o que facilita as sobras alimentares que serão transformadas em gordura. As facilidades modernas tornam obrigatória a realização de alguma atividade física, para evitar o sedentarismo que é muito prejudicial para a saúde como um todo e não só para a harmonia corporal.⁽⁶³⁾

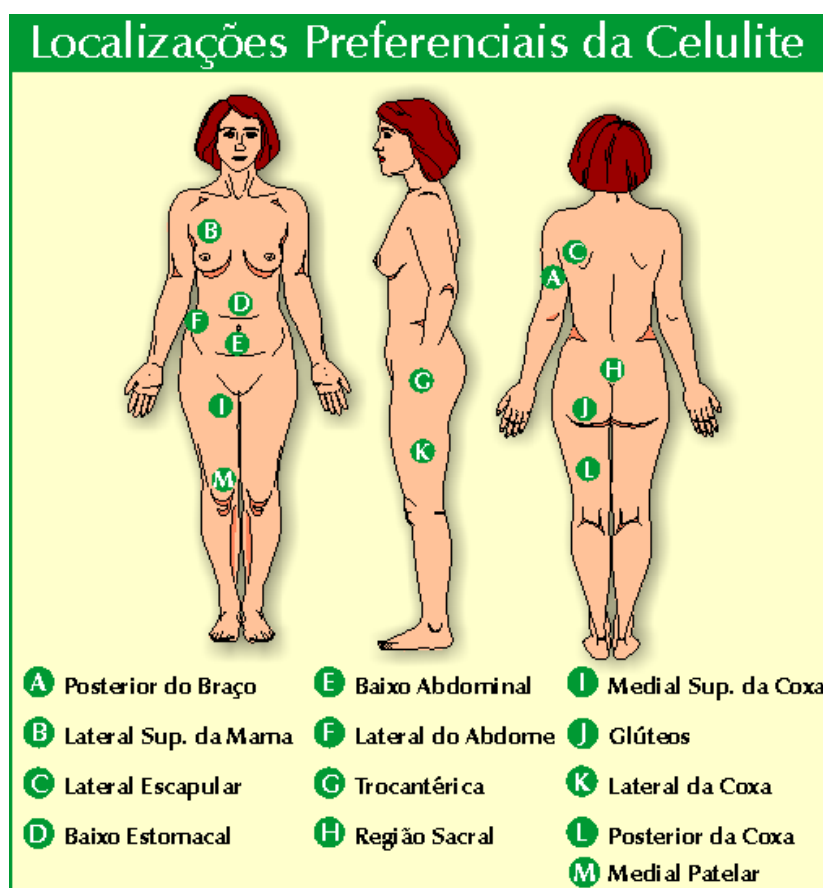
3 – Vestuário: roupas apertadas impedem a boa circulação sanguínea.

4 – Álcool.

5 – Tabagismo: que acarreta uma vasoconstrição.

Quanto à localização, pode se instalar em várias regiões do corpo, porém com uma predileção pela região glútea; região lateral (ou externa), face interna e posterior da coxa; abdômen, parte posterior lateral dos braços e face interna dos joelhos (Quadro 1).

QUADRO 1: LOCALIZAÇÕES PREFERENCIAIS DA CELULITE (19)



Na evolução da celulite, são considerados 4 estágios:⁽²¹⁾

- **Estágio I**

Acontece um aumento de volume das células do tecido gorduroso na região acometida ocasionado por acúmulo de gordura dentro da célula. Não existe alteração circulatória e dos tecidos de sustentação, apenas uma discreta dilatação das pequenas veias do tecido gorduroso. Não há sinais visíveis na pele e nem dor. (fig 2)



Figura 1

Conformação normal do tecido gorduroso e vasos respectivos. As demais figuras estão descritas no texto

- **Estágio II**

As células gordurosas ficam um pouco mais cheias de gordura, e as que ficam na parte mais profunda começam a sofrer o mesmo processo. Já aparece um certo grau de fibrose, que se piorar, induz a formação de micronódulos na fase seguinte. O aumento do volume das células provoca alteração circulatória por provocar a compressão das microveias e vasos linfáticos. O sangue e a linfa ficam represados. Ocorre então um maior “inchaço” das células gordurosas e acúmulo de detritos tóxicos, que deveriam ser eliminados. Na pele já é possível se observar irregularidades à palpação e ainda não existe dor. (fig 3)



Figura 2

- **Estágio III**

As células continuam aumentando de volume por causa da contínua aquisição de gordura. Ocorre uma desordenação do tecido e aparecimento dos nódulos que apesar de mais profundos, são vistos como irregularidades na superfície da pele, mesmo sem

palpação. Começa a existir uma fibrose, que é o endurecimento do tecido de sustentação (onde estão as fibras) e a circulação fica ainda mais comprometida. Podem aparecer microvarizes. A pele tem o aspecto semelhante a “casca de laranja”. Ocorre a sensação de peso e cansaço nas pernas. A celulite é basicamente um problema circulatório e, nesse estágio, a circulação no tecido gorduroso já está comprometida. (fig. 3)

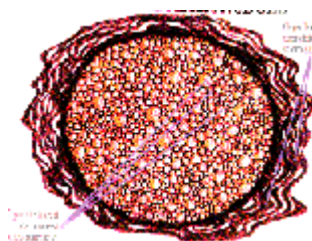


Figura 3

- **Estágio IV**

O intumescimento das células gordurosas é acentuado, o tecido de sustentação se torna mais endurecido (fibroesclerose) e a circulação de retorno está muito comprometida. Nesse estágio, a celulite é dura e a pele fica “lustrosa”, cheia de depressões, com aspecto acolchoado. As pernas ficam edemaciadas, doloridas e a sensação de cansaço está freqüentemente presente, mesmo sem esforço (fig.4).

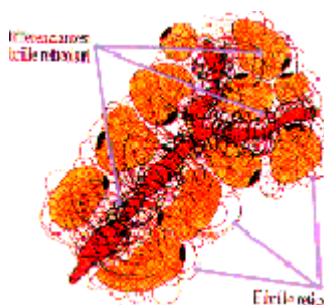


Figura 4

- **QUADRO CLÍNICO**

A escala **Nurnberger-Muller** define a celulite, do ponto de vista clínico, como um processo de quatro estágios começando com a pele normal e terminando no seu estado mais avançado.⁽²²⁾

- **Estágio-0**

Não tem covinhas quando está de pé ou deitada, e quando belisca a pele, não aparecem.

- **Estágio-1**

Não tem covinhas quando está de pé ou deitada, mas aparecem quando se belisca a pele.

- **Estágio-2**

As covinhas estão presentes naturalmente quando está de pé, mas não deitada.

- **Estágio-3**

As covinhas estão presentes naturalmente quando está de pé e deitada.

- **DIAGNÓSTICO**

Quanto ao diagnóstico, vários métodos podem ser utilizados: (1) a bioimpedância, um exame baseado na condutividade elétrica corporal que determina a composição do corpo em gordura e a massa corporal magra; (2) a termografia, que determina precisamente o grau de celulite; (3) o exame fotográfico seriado das áreas acometidas para posterior acompanhamento, são alguns dos instrumentos que podem ser utilizados na avaliação da celulite.⁽⁶³⁾

- **TRATAMENTO**

Quanto ao tratamento, evidentemente, quanto mais cedo for iniciado, melhor será o resultado. Em todos os estágios existem tratamentos, mas nos graus mais leves a recuperação é geralmente total, enquanto nos graus mais avançados, apenas parcial. Entretanto, mesmo nestes casos é importante tratar, caso contrário, poderá ocorrer uma piora.

Rosenbaum e col.⁽²⁾ em seu estudo afirma que não há evidências de que exercícios selecionados para determinado grupamento muscular levarão ao decréscimo no tamanho do depósito de tecido subcutâneo, sugerindo que tentativas terapêuticas devam ser direcionadas ao tecido celular subcutâneo.

Vários dados da literatura⁽³⁾ apontam para a fitoterapia como uma solução promissora no tratamento da celulite. O tratamento à base de ervas, geralmente, contém uma complexa mistura de extratos botânicos que são conhecidos por agirem melhorando o fluxo sanguíneo, pelo aumento da atividade venotônica.⁽⁷⁾

• TRATAMENTO FITOTERÁPICO

Vários laboratórios vêm tentando desenvolver compostos fitoterápicos (de origem vegetal) que visem reduzir ou até mesmo eliminar este grande vilão da beleza feminina.

Dentre vários produtos, selecionamos um composto, que atendesse a nossa revisão bibliográfica sobre este tratamento com dosagens terapêuticas eficazes, inclusive para ensaio clínico Fase III ou acesso expandido do Laboratório ORIENT MIX Fitoterápicos do Brasil Ltda. Segundo este laboratório o COMPOSTO VEGETAL ANTICELULITE é um produto 100% puro e natural, composto de plantas que possuem propriedades terapêuticas que estimulam a regeneração do tecido conjuntivo, melhoram o sistema circulatório e é promissor na cura da celulite. Sua composição completa é descrita abaixo:

COMPOSTO VEGETAL ANTICELULITE:	410 mg
Semente de uva (<i>Vitis vinifera</i>):	40 mg
Centella asiatica (<i>Hydrocotyle asiatica</i>):	160 mg
Fucus vesiculosus (<i>Fucus vesiculosus</i>):	60 mg
Castanha da Índia (<i>Aesculus hippocastanum</i>):	70 mg
Ginkgo biloba (<i>Ginkgo biloba</i>):	80 mg

Várias ações são propostas para os diferentes componentes do produto terapêutico em pauta, a saber:

Semente de uva (*Vitis vinifera*) extrato seco:

Utiliza-se para fins terapêuticos o extrato seco de semente de uva, (60% de princípio ativo), rico em procianidinas, antocianidinas e leucoantocianidinas (derivados da catequina e epicatequina), ambos membros da família dos flavanóides.^(12,14)

Atua promovendo a redução da pressão arterial por inibição da enzima conversora de angiotensina I em II⁽²³⁾; a melhora da insuficiência venosa crônica, evidenciada pela melhora subjetiva de sintomas associados (parestésias e dores) e melhora objetiva dos fatores estéticos relacionados⁽²⁵⁾. Diminui a agregação plaquetária⁽²⁹⁾ e possui efeito antioxidante muito eficaz; por ser depurador de radicais livres, por sua capacidade de captar radicais superóxido e hidroxila e de inibir a peroxidação lipídica^(15,23,27,30). Estas propriedades antioxidantes reforçam os efeitos anti-inflamatórios e a capacidade antiprotease, inibindo as fibras elásticas e consequentemente protegendo as membranas das células endoteliais⁽²⁸⁾. Com relação ao metabolismo lipídico, aumentam a lipoproteína de alta

densidade (HDL), diminuem o colesterol total⁽³¹⁾ e as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), este último efeito já comprovado em humanos pelo estudo de Frankel e col.⁽²⁶⁾. Em conjunto com a *Centella asiática* apresentou-se útil na redução de linfedemas⁽²⁴⁾. Tem ações antianêmica, alcalinizante, mineralizante, diurética, depurativa, anti-inflamatória e calmante.⁽¹⁴⁾

Tem como indicações propostas a recuperação de cicatrizes profundas, proteção da pele seca e prevenção de estrias, **melhora da insuficiência venosa crônica**, fragilidade capilar, hipertensão arterial entre outras.⁽¹³⁾

Não há referências na literatura consultada de efeitos colaterais ou reações adversas.⁽¹³⁾

Centella asiatica (Hydrocotyle asiatica) pó:

Tem ação eutrófica no tecido conjuntivo onde os constituintes da fração triterpênica (asiaticósídeo e ac. madecásico) da centella asiática atuam normalizando a produção de colágeno ao nível dos fibroblastos na celulite^(9,35).

Bourguignon, em 1975, estudou 65 mulheres com vários graus de celulite, que receberam *C. asiatica* por via oral e observaram eficácia clínica em 48 mulheres e dentre os casos com resultados pouco satisfatórios, o grau de celulite foi considerado severo. Em estudos similares, J. Barheon, em 1976, encontrou melhora clínica em 22 de 30 pacientes estudados.

Casez e Combalie, também em 1976, encontraram boa resposta ao uso da substância em 80% dos casos de uma amostra de 477 pacientes, previamente manipulados com outros tratamentos. Observaram o restabelecimento de uma trama de colágeno normal e flexível e consequente desencarceramento das células adiposas, permitindo a liberação da gordura localizada, graças à possibilidade de penetração das enzimas lipolíticas.

A centella asiática atua promovendo a normalização das trocas metabólicas entre a corrente sanguínea e os adipócitos. Também controla a fixação da prolina e alanina - elementos fundamentais na formação do colágeno^(9,20). Normaliza o tecido conjuntivo e a promoção de um correto processo de reepitelização foi explicado pela produção de um estímulo na síntese de lipídeos e glucosaminoglicanas (ac. hialurônico), com efeitos sobre o crescimento celular normal⁽³⁴⁾.

Atua como normalizadora da circulação venosa de retorno (melhora a circulação venosa e diminui a fragilidade capilar) e é indicada no tratamento das varizes. Em um

estudo, através de capilaroscopia, verificou-se uma ação superior á da diosmina na insuficiência venosa⁽³²⁾, além de ser vasodilatadora periférica.⁽⁹⁾

Está indicada para desordens dermatológicas como eczemas e celulite; úlceras varicosas, hematomas, fissuras na pele⁽³³⁾. Combate a gordura localizada ao nível de abdome, quadris, coxas, joelho e tornozelos^(8,9). É anti-celulítica por sua ação sobre o edema de origem venosa. Favorece o processo de cicatrização e age também sobre fibroses de várias origens.⁽⁹⁾

Pode causar fotossensibilização cutânea, em regiões tropicais, como efeito colateral do uso tópico.

Fucus vesiculosus (*Fucus vesiculosus*) extrato seco: Alga marinha rica em iodo.

É estimulante da tireóide pelo seu alto teor de iodo^(9,20), sendo usado como coadjuvante no tratamento do hipotireoidismo⁽⁴⁰⁾. Acelera o metabolismo de glicose e ácidos graxos. É diurético e estimula o trânsito intestinal proporcionando um efeito laxante mecânico suave (não tem absorção a nível intestinal), além de aumentar o volume dos alimentos ingeridos, no estômago, levando a sensação de plenitude (saciedade), principalmente se ingerido com muita água, atuando também no tratamento da obesidade^(36,39,42). Diminui a absorção de lipídios, tendo uma ação hipocolesterolêmica.⁽³⁸⁾

É um complemento mineral pela riqueza em elementos que absorve do seu meio natural e que são transferidos para o organismo humano, com efeito remineralizante útil nos casos de osteoporose^(9,37).

Além de indicado no hipotireoidismo, doenças da tireóide consequentes a uma diminuição na taxa de Iodo, o efeito benéfico do iodo sobre o metabolismo faz com que seja recomendável para o tratamento da celulite, inclusive no uso tópico-externo.^(8,9,41)

Está contra-indicado para pessoas com hipersensibilidade ao iodo; portadores de hipertireoidismo; alterações cardíacas; gravidez e lactação.⁽⁹⁾

São relacionadas ao seu uso, reações de hipersensibilidade ao iodo e deve-se ter como precaução ingerir no mínimo 2 litros de água por dia para facilitar a formação do bolo fecal.⁽¹⁰⁾

Castanha da Índia (*Aesculus hippocastanum*) extrato seco:

Sua principal ação é sobre o sistema venoso sendo um tônico circulatório (aumenta a resistência e tônus venoso), além de diminuir a permeabilidade e fragilidade capilar^(9,5).

É vasoconstrictor periférico ativando a circulação sanguínea e favorecendo o retorno venoso, dessa forma, previne estase venosa, como edemas⁽⁴⁹⁾, favorecendo o tônus vascular

pelo incremento de prostaglandinas (PGF₂), inibindo exsudatos derivados de processos inflamatórios pela ação lipossomal^(44,47,48) espasmos musculares, tromboflebitas e hemorragias.^(11,43)

Diminui a ação deletéria de alguns sistemas enzimáticos (glicosaminoglicanas) sobre os proteoglicanos, que junto com o colágeno, determinam rigidez das paredes tissulares. Produz uma ação estabilizadora sobre as membranas lipossomais⁽⁴⁶⁾ e inibe a peroxidação lipídica⁽⁴⁵⁾, sendo também utilizado como coadjuvante no tratamento da celulite.

É também antiinflamatório e anti-hemorragico⁽⁹⁾. Está indicado para distúrbios vasculares periféricos e perturbações da circulação venosa (flebitas) e preventivo de hemorragias e varizes^(9,12). **Deve-se evitar seu uso com anticoagulantes.**⁽⁹⁾

Ginkgo biloba (*Ginkgo biloba*)

Seus mecanismos fundamentais se situam ao nível de membrana celular estando centrados em três aspectos prioritários: atividade circulatória, antiagregante e antioxidante.⁽⁹⁾

A indústria alemã o aprovou para o tratamento da celulite por aumentar o fluxo sanguíneo e estimular a drenagem linfática⁽¹⁸⁾ atuando assim na fisiopatologia desta.

É anti-oxidante e age mantendo a integridade da estrutura membranosa através de sua capacidade de combater a peroxidação lipídica das membranas por agir sobre os radicais livres⁽⁵⁷⁾. Atua inibindo a destruição do colágeno e despolimerização do ácido hialurônico⁽⁶⁰⁾. Está, portanto, relacionado, com a prevenção do envelhecimento.^(9,20)

Tem ação anti-inflamatória devido a ação na biossíntese de prostanóides.⁽⁹⁾

É vasodilatador periférico ativando a circulação sanguínea arterial dos membros, agindo, portanto, na insuficiência vascular periférica melhorando a perfusão tissular.^(9,61)

É venotônico, reforça o tônus vascular ao nível venoso, auxiliando a depuração de resíduos metabólicos.⁽⁹⁾

É anti-agregante plaquetário,⁽¹⁷⁾ por inibição competitiva ao nível dos receptores plaquetários de membrana^(51,52) atuando em processos trombóticos⁽⁶²⁾.

Interfere no metabolismo energético da célula nervosa, sendo considerado neuroprotetor. Promove o aumento do consumo de oxigênio e glicose através do aumento da produção de ATP⁽⁵⁸⁾. Atenua, assim, as desordens de memória⁽⁵⁴⁾, diminuição da capacidade auditiva⁽⁵³⁾ e casos de vertigem^(9,56).

É protetor capilar aumentando a resistência e diminuindo a permeabilidade pela inibição da bradicinina e da histamina.⁽⁹⁾

Diminui a agregabilidade das hemácias e tem ainda ação protetora contra a lise dos eritrócitos.⁽⁹⁾

É indicado para o tratamento de micro-varizes, hemorróidas, úlceras varicosas, cansaço das pernas, artrite dos membros inferiores. Casos de dor, palidez e cianose das extremidades com sensibilidade ao frio, claudicação intermitente. Tratamento de isquemia cerebral ou periférica. Casos de vertigens, deficiência auditiva, perda da memória e dificuldade de concentração. Para o tratamento profilático do envelhecimento e tratamento estético da celulite.^(9,16)

Podem ocorrer distúrbios gastrintestinais, especialmente em casos de predisposição alérgica, além de transtornos circulatórios incluindo hipotensão, cefaléia ou reações cutâneas.^(9,10,55)

Está desaconselhado na gestação e durante a amamentação.⁽⁹⁾

Nos normotensos, verifica-se uma perfeita estabilidade tensional, já nos hipertensos se verifica muitas vezes uma baixa, discreta e progressiva dos valores tensionais, principalmente hipotensão postural⁽⁵⁹⁾. Potencializa o efeito da terapêutica anti-trombótica.⁽⁹⁾

• CONCLUSÃO

A celulite é um grande vilão da beleza feminina.

A descoberta de novas alternativas terapêuticas que facilitem o seu controle, atenuando-a ou até mesmo eliminando-a em alguns casos, ajudariam sobremaneira as mulheres acometidas, melhorando sua qualidade de vida.

Tendo em vista a alta prevalência de celulite, o baixo custo e a mínima incidência de efeitos colaterais deste fitoterápico, esta terapia, caso tenha seus efeitos comprovados, abrirá novas perspectivas para o tratamento da celulite, fundamentadas nas observações citadas, do uso do composto fitoterápico anticelulite – Orient Mix®. O composto citado está sendo objeto de investigação pelo grupo, devendo os resultados da mesma constituírem base de uma próxima publicação.

• SUMMARY

A review of the international literature on cellulitis has been done, regarding clinical and physiopathological aspects in order to call to attention this important subject which is not well divulged in clinical practice.

As there are several therapeutic approaches described we choosed to focus upon one of them, the phytotherapy, which tends to be an alternative one, with a small number of collateral effects, generally not severe , besides the low costs and easy access.

For this study , among the phytotherapeutic agents employed in the treatment of cellulitis, we choosed to review some of them, described in the text, that belong to a commercial compound, in order to understand its pharmacological actions as a first stage, to test them clinically.

• REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ROSSI A B; VERGANANINI A L. Cellulite: a review. **J Eur Acad Dermatol Venereol**; 14(4): 251-62, 2000 Jul
- 2- ROSENBAUM M; PRIETO V; HELLMER J; BOSCHMANN M; KRUEGGER J; LEIBEL RL; SHIP AG. An exploratory investigation of the morphology and biochemistry of cellulite. **Plastic and reconstructive surgery**, 1998 ; 101 (7): 1934-9
- 3- LIS-BALCHIN M. Parallel placebo – controlled clinical study of a mixture of herbs sold as a remedy for cellulite. **Phytotherapy Research**; 1999 ; 13 (7): 627-9.
- 4- PIERARD GE; NIZET JL; PIERARD-FRANCHIMONT C. Cellulite: from standing fat herniation to hypodermal stretch marks. **The American Journal of Dermatopathology**; 2000; 22(1) pags 34-37.
- 5- COLLINS N; ELLIOT L A; SHARPE C; SHARPE DT. Cellulite treatment: a myth or reality: a prospective randomized, controlled trial of two therapies, endermologie and aminophyline cream. **Plastic and reconstructive surgery** 1999; 104 (4) pags 1110-1114.
- 6- STONE A. Cellulite- **Plastic and reconstructive surgery** 1999 103 (3) 1095.
- 7- DRAELOS Z D; MARENUS K D. Cellulite. Etiology and purpoted treatment- **Dermatologic Surgery** 1997 23 (12) pags. 1177-1181.
- 8- **PDR (Physician's Desk Reference) for herbal Medicines**; First Edition – Pags. 855-856.(Fuccus) (pags.729-731 Centella asiatica)

- 9- TESKE, M.; TRENTINI, A. M. M. **Compêndio de Fitoterapia**- 2ª edição- pags 134-135 (Fuccus) (p.92-94 Castanha da Índia) (102-104 Centella asiatica) (148-150 Ginkgo biloba)
- 10- **The Complete German Commission of Monographs**- Therapeutic guide to herbal Medicines- 1998- Pags. 315-316 (Fuccus) (62-63 ,136-138 Ginkgo biloba)
- 11- COIMBRA, R. **Notas da Fitoterapia** – 2ª edição- 1958 . Pg.114
- 12- SANTOS, M. C. A.; TORRES, K. R.; LEONART, R. **Plantas Medicinais** (herbarium, flora et scientia)- 1987-Pg. 65
- 13- CARIBÉ, J. e CAMPOS, J. M.. **Plantas que ajudam o homem**- 1997- Pag. 112.
- 14- CONCEIÇÃO, M. **As plantas medicinais no ano 2000**- 1982- 2ª edição- Pags. 147-148
- 15- ROBEBERS, J. E.; SPEEDIE, M. K.; TYLER, V. E. **Farmacognosia e Biotecnologia**- 1997 . Pags . 158-160
- 16- Vademecum de Prescripcion – **Plantas Medicinalis** – Fitoterapia 3ª edição- Ano 2000- Pags. 231-233
- 17- SIMÕES, C. M. O.; et al. **Farmacognosia da planta ao medicamento**: 1999 . Pg. 305-310.
- 18- Another cellulite remedy – **Harvard Women’s healht watch**- 1999 6 (10) 7
- 19- MAGALHÃES, J. **Cosmetologia** – Rubio 2000- Rio de Janeiro
- 20- FETROW, C. W.; AVILA, I. R. **Manual de Medicina Alternativa para o profissional**- Guanabara Koogan- Rio de Janeiro 2000. Ginkgo biloba pag. 524-28; Centella asiatica 198-201; Fuccus vesiculosus 332-335.
- 21- HALPEERN, A. et al. **Obesidade**- Ed. Lemos- São Paulo 1998.
- 22- NURNBERGER F, MULLER G. *So-called cellulite: an invented disease*. **J Dermatol Surg Oncol** 1978; 4: 221-229.

- 23- MAFFEI-FACINO R.; CARINI M.; ALDINI G.; BOMBARDELLI E.; MORAZZONI P. y MORELLI R. **Arzem –Forsch.** N44, pp 592 (1994)
- 24- COGET J. Lymphedema: a natural treatment. **Phebiologie.** N. 41 , pp 359 (1988)
- 25- DELACROIX P.: **Reviste Medicine.** N. 278 , pp 1793. (1981)
- 26- FRANKEL E.; KANNER J.; GERMAN J.; PARKS E. y KINSELLA J. **The Lancet** n. 341, pp 454 (1993)
- 27- OZAKI M.; UCHIDA S.; FURUKAWA K.; AKASHI T.; NIWA M.; NONAKA G. y NISHIOKA Y. Flavonoids in Biology and Medicine III: Current Issues in Flavonoids Research. **Nat. Univ. Singapore. N.P. Das. De.** Pp 259-265 (1990)
- 28- RIOS-CANAVATE J. Fitoterapia de la Inflamacion. **Natura Medicatrix** n. 37-8 , pp 80-85 (1995)
- 29- SEIGNEUR M.; BONNET J.; DORIAN B.; BENCHIMOL D.; DROUILLER F.; GOUVERNEUR G.; LARRUE J. et al: **Journal of Appl. Cardiology.** N. 5 , pp 215 (1990)
- 30- UCHIDA S.; EDAMATSU R.; HIRAMATSU M.; MORI A; NONAKA G.; NISHIOKA I.; NIWA M. y OZAKI M. **Medic. Science Research.** N15 , pp 831 (1987)
- 31- WEGROWSKI J.: ROBERT A. y MOCZAR M. **Biochemistry and Pharmacology,** n. 33 , pp 3491 (1984)
- 32- ALLEGRA C. y GIUSEPPE P.: **Clinical Teraph.** N. 99, pp. 507-514 (1981)
- 33- ARPAIA M.; FERRONE R.; AMITRANO M. et al . Effects of C. asiatica extract on mucopolysaccharide metabolism in subjects with varicose veins. **Int. Journal Clinical Pharmacol.** Res. Vol. 10, n.4, pp 229-33. (1990)
- 34- DEL VECCHIO A.; SENNI I.; COSSU G. et al. Effetti della Centella asiatica sull' attivita biosintetica di fibroblasti in cultura. **Farmac. Prat.** Vol. 39 n. 10, pp 355-64. (1984)

- 35- TSURUMI K.; HIRAMATSU Y.; HAYASHI M. y FUJIMURA H. Efecto del Madecazol como Curativo de Heridas. **Oyo Yakuri** . Vol .7, n.6, pp 833-43 (1973)
- 36- BATLLORI L. Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Fucus. **Farmacia Profesional**. Pp 93-4 Junho de 1994)
- 37- BURKHOLDER P. Drugs from the sea. **Armed Forces Chem. Journal** . n. 17 , pp 6-16 (1963)
- 38- MEDCALF D. y LARSEN B. **Carbohydrates Research**. Vol. 59, n.2 , pp 531 (1977)
- 39- NIETO A. Utilizacion de plantas medicinales en transtornos metabolicos. IX Curso de Actualizacion para Post Graduados en Farmacia. **Pamplona**- Junio de 1989.
- 40- VAN HELLEMOND J. Compendium de Phytotherapie. **APB, Service Scientifique**, France. 1986.
- 41- VIDAL ORTEGA C. Las plantas medicinales : una ayuda para las dietas especiales. **Natura Medicatrix**. N.37. 38, pp 68-70 (1995)
- 42- WHISTLER R. (Ed.) **Industrial gums**. 2º Ed. New York, Academic Press. N.13 (1973)
- 43- CALABRESSE C y PRESTON P. Report of the results of a double-blind, randomized, single-dose trial of a topical 2% escin gel versus placebo in the acute treatment of experimentally induced hematoma in volunteers . **Planta Médica**, n. 59, pp 394-397. (1993)
- 44- DIEHM C.; TRAMPISCH H.; LANGE S. y SCHMIDT C. Comparison of leg compression stocking and oral horse chestnut seed extract in patients with chronic venous insufficiency. **The Lancet**. N. 347, pp 292-4 (1996)
- 45- GUILLAUME M. y PADIOLEAU F. Venotonic effect vascular protection , anti-inflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract. **Arzneimittelforschung**. Vol. 44, n.1, pp 25-35 (1994).

- 46- KREYSEL H. et al. A possible role of lysosomal enzymes in the pathogenesis of varicosis and the reduction in their serum activity by Venostatin. **Vasa**. n. 12, pp 377-82 (1983)
- 47- LONGIAVE D. et al. The mode of action of aescin on isolated veins: Relationship with PGF a-2. *Pharmacolog. Research Comm.* N. 10, pp 145-53 (1978).
- 48- STEINER M. Konservative therapie der chronisch venosen insuffizienz. **Vasa** Suppl. Pp 217- (1991)
- 49- TSHESCHE R. Cultivation and Utilization of Medical Plants. **Kapur B. M.**, Edit. , pp. 30 N. Delhi. 1982.
- 50- TARAYRE J. y LAURESSERGUES H. Aesculus Hippocastanum. **Annales Pharmaco.** Franc. N. 33 , pp. 467 (1975)
- 51- BRAQUET P. The gindgolides : potent platelet-activating factor antagonists isolated from G. biloba. **Drugs of the Future**. N. 12, 643-99 (1987)
- 52- DE SOUZA N.; DOHADWALLA A y REDEN J. A labdane diterpenoid with antihypertensive, positive inotropic, platelet agregations inhibitory and adenylate cyclase activating properties. **Medicine Research Review** N. 3, pp 201-219 (1983)
- 53- DUBREUIL C. Therapeutic trial in acute chochlear deafness: comparative study with G. biloba and nicergoline in Rokan Ginkgo biloba: recent results in pharmacology and clinic. **Berlin: Springer –Verlag**. 1988
- 54- HINDMARCH L. Activité de l'extract de G.biloba , sur la Mémoire à Court. **Terme, La Presse Med.** N. 15 , pp 1592-93 (1986)
- 55- KLEIJNEN J. y KNIPSCHILD P. Drug Profiles : Ginkgo Biloba. **The Lancet** . Vol 340 , pp 1136-1139 (1992)
- 56- LAMBERT C. *Prise en charge des aconphenes en France*. Ipsen Institute – Paris (1993)
- 57- LE BARS P.; KATZ M.; BERMAN N. et al. A placebo controlled, double-blind, randomized trial of an extract of G. Biloba for dementia. **JAMA**, n. 278, pp 1327-32 (1997)

- 58- LE PONCIN –LAFITTE M.; MARTIN P.; LESPINASSE P.y RAPIN J. Ischemie cerebrale après ligature non simultanée des artères carotides chez le rat: Effet de l'extrait de Ginkgo biloba. **Semaine des Hospitaux de Paris**. N. 58 pp 403-406 (1982)
- 59- VORBERG G. Ginkgo biloba extract: a long term study on chronic cerebral insufficiency in geriatric patients. **Clinical trials Journal** N.22 , pp 149-57 (1985)
- 60- BERNDT E.y KRAMER M. Estudio comparativo entre G. biloba y Buflomedil en la claudicacion vascular intermitente. **Intersan- Ettlingen (República Federal de Alemanha)** (1991).
- 61- BAUER Ulrich. El extracto de G. biloba ,en el tratamiento de las arteriopatias de miembros inferiores. **La presse Medicale** n. 15. pp 1546-49 (1986)
- 62- BAZAN N. G. Phospolipase A2 et le P. A . F , Cibles Potentielles del E. G. b 761 dans la Protectino tisulaire face à isquemie. **School of Medicine in New Orleans. Neurochimie Metabolisme**. Pp 15-16 (1991)
- 63- ALONSO, J. R. **Tratado de Fitomedicina – Bases clínicas y Farmacológicas**- ISIS ediciones SRL- 1998