



EDITORIAL
ART. DE INVESTIGACIÓN
ART. DE REVISIÓN
Y DOCUMENTO

EDITOR

PhD. Carlos Ubeda de la Cerda.

COMITÉ EDITORIAL

PhD. Ana Maria Linares, University of Kentucky.
PhD. Andrés Chávez, Universidad de Valparaíso.
PhD. Carlos Manterola Delgado, Universidad de la Frontera.
PhD. Dante Cáceres Lillo, Universidad de Chile.
PhD. Eliseo Vaño Carruana, Universidad Complutense de Madrid.
PhD. Francisco León Correa, Universidad Central de Chile.
PhD. Héctor Rodríguez Bustos, Universidad de Chile.
PhD. José Ramón Alonzo Peña, Universidad de Salamanca.
PhD. Jorge Ferreira Parker, Universidad de Chile.
PhD. Juan Carlos Stockert Cossu, Universidad Autónoma de Madrid.
PhD. Lucía Cifuentes Ovalle, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM).
PhD. Luis Sarabia Villar, Universidad de Chile.
PhD. Mario Herrera-Marschitz, Universidad de Chile.
MD. Patricia Miranda González, Hospital Luis Calvo Mackenna.

COMITÉ ASESOR

PhD. Ana María Naranjo Garate, Universidad de Tarapacá.
MSc. Carlos Lagos Olivos, Universidad de Tarapacá.
MSc. Daniel Pérez Tapia, Universidad de Tarapacá.
MSc. Diego Nocetti García, Universidad de Tarapacá.
BSc. Felipe Piña Maldonado, Universidad de Tarapacá.
MSc. Jorge Corrales Muñoz, Universidad de Tarapacá.
MSc. Josefina Zúñiga Aguirre, Universidad de Tarapacá.
MSc. Katherine Salgado Prieto, Universidad de Tarapacá.
MSc. Maria Ines Gonzalez, Universidad de Tarapacá.
BSc. Marta Fernández Galleguillos, Universidad de Tarapacá.
MSc. Natalia Herrera Medina, Universidad de Tarapacá.
MSc. Nathalie Alvarado Pinto, Universidad de Tarapacá.
MD. Patricio Ledezma Trullen, Hospital Juan Noé.
PhD. Sergio Galáz Leiva, Universidad de Tarapacá.
MSc. Teresa Reyes Rubilar, Universidad de Tarapacá.
PhD. Omar Espinoza Navarro, Universidad de Tarapacá.
BA. Yerko Cubillos Figueroa, Universidad de Tarapacá.

PRODUCCIÓN EDITORIAL

BA. Jorge Sanhueza Orellana, Universidad de Tarapacá.

ÍNDICE - IDIOMA ORIGINAL

INDEX - ENGLISH

EDITORIAL:

PÁGINA 004 - 005 IMPORTANCIA DE LOS REQUISITOS DE UNIFORMIDAD Y GUÍAS PARA LA CORRECTA ESCRITURA DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS BIOMÉDICOS
AUTOR: CARLOS UBEDA

EDITORIAL:

PAGE 004 - 005 IMPORTANCE OF UNIFORMITY REQUIREMENTS AND GUIDELINES FOR THE CORRECT WRITING OF BIOMEDICAL SCIENTIFIC ARTICLES
AUTHOR: CARLOS UBEDA

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN:

PÁGINA 006 - 015 AVALIAÇÃO DA ARQUITECTURA DO MÚSCULO MASSÉTER, POR ECOGRAFIA
AUTOR: LUÍS CAMILO

INVESTIGATION ARTICLE:

PAGE 006 - 015 ARCHITECTURE OF THE MUSCLE MASSER, BY ULTRASOUND
AUTOR: LUÍS CAMILO

PÁGINA 016 - 025 O IMPACTO DOS REJEIÇÃO NA EXPOSIÇÃO DIGITAL
AUTOR: BEATRIZ REIS

PAGE 016 - 025 THE IMPACT OF REJECTION ON DIGITAL EXPOSURE
AUTHOR: BEATRIZ REIS

PÁGINA 024 - 038 IMPACTO DAS DOENÇAS DERMATOLÓGICAS NA QUALIDADE DE VIDA: DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX E EUROQOL 5D - CORRELAÇÃO
AUTOR: ANA FONSECA

PAGE 024 - 038 IMPACT OF DERMATOLOGICAL DISEASES ON QUALITY OF LIFE: DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX AND EUROQOL 5D - CORRELATION
AUTHOR: ANA FONSECA

PÁGINA 039 - 055 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS ANTIMICROBIAL RESISTANCE MECHANISMS
AUTOR: ZELIA MOREIRA

PAGE 039 - 055 MECHANISMS OF RESISTANCE TO ANTIMICROBIALS ANTIMICROBIAL RESISTANCE MECHANISMS
AUTHOR: ZELIA MOREIRA

PÁGINA 056 - 064 CARACTERIZACIÓN EN TÉRMINOS DE DOSIS Y CALIDAD DE IMAGEN EN UN EQUIPO DE CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA PEDIÁTRICA
AUTOR: ROSA ROJAS

PAGE 056 - 064 CHARACTERIZATION IN TERMS OF DOSE AND IMAGE QUALITY IN A PEDIATRIC INTERVENTIONAL CARDIOLOGY TEAM
AUTOR: ROSA ROJAS

PÁGINA 065 - 074 RELAÇÃO ENTRE O SÍNDROME DA APNEIA DO SONO E A DIABETES MELLITUS TIPO I
AUTOR: CATARINA CARREIRA

PAGE 065 - 074 RELATIONSHIP BETWEEN SLEEP APNEA SYNDROME AND TYPE I DIABETES MELLITUS
AUTHOR: CATARINA CARREIRA

PÁGINA 075 - 085 METALOPROTEINASES DA MATRIZ 1 E 9 E O SEU INIBIDOR TECIDULAR COMO POTENCIAIS BIOMARCADORES DA INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO FÍSICO COMBINADO COM A TERAPÊUTICA COM ESTATINAS A NÍVEL MUSCULAR
AUTOR: ARMANDO CASEIRO

PAGE 075 - 085 MATRIX 1 AND 9 METALLOPROTEINASES AND THEIR TISSUE INHIBITOR AS POTENTIAL BIOMARKERS OF THE INFLUENCE OF PHYSICAL EXERCISE COMBINED WITH STATIN THERAPY AT MUSCLE LEVEL
AUTHOR: ARMANDO CASEIRO

ARTÍCULOS DE REVISIÓN:

PÁGINA 086 - 089 EL USO (Y ABUSO) DEL CRITERIO DEL 5% EN LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
AUTOR: JUAN VEGA

REVIEW ARTICLES:

PAGE 086 - 089 THE USE (AND ABUSE) OF THE 5% CRITERION IN SCIENTIFIC RESEARCH
AUTHOR: JUAN VEGA

DOCUMENTO:

PÁGINA 090 - 095 DIRECTRICES BÁSICAS PARA LA INNOVACIÓN DEL PROGRAMA FORMATIVO DE TERAPEUTAS OCUPACIONALES
AUTOR: LAURA RUEDA

DOCUMENT:

PAGE 090 - 095 BASIC GUIDELINES FOR THE INNOVATION OF THE TRAINING PROGRAM OF OCCUPATIONAL THERAPISTS
AUTHOR: LAURA RUEDA

IMPORTANCIA DE LOS REQUISITOS DE UNIFORMIDAD Y GUÍAS PARA LA CORRECTA ESCRITURA DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS BIOMÉDICOS

Cuando un estudiante de pregrado o postgrado, da sus primeros pasos en la escritura de un artículo científico, se le vienen a la mente una serie de preguntas tales como: ¿Cuáles son las partes básicas de mi artículo?, ¿Qué debe contener mi artículo?, ¿Cómo saber si corresponde ser autor o no?, ¿Existen conflictos de interés?, etc. Afortunadamente, todas estas preguntas tienen respuesta.

El Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), se formó en el año 1978, cuando un grupo reducido de editores (directores) de revistas de medicina general se reunió de manera informal en Vancouver (Columbia Británica) para establecer los requisitos básicos que debían cumplir los manuscritos que se presentaban a sus revistas ⁽¹⁾.

El ICMJE ha producido varias ediciones del documento denominado "Los Requisitos de Uniformidad para Manuscritos presentados a Revistas Biomédicas". Su primera edición fue el mismo año de la reunión constitutiva del grupo (1978), como una forma de estandarizar el formato de los manuscritos y su preparación en las revistas. El documento completo sobre estos Requisitos se revisó en 1997; Se actualizaron en mayo de 1999 y mayo de 2000. En mayo de 2001, el ICMJE revisó las secciones relacionadas con posibles conflictos de intereses. En 2003, el comité revisó y reorganizó todo el documento e incorporó las declaraciones separadas en el texto, y lo revisó nuevamente en 2010. Las versiones anteriores de este documento se pueden encontrar en la sección "Archivos" de su sitio web ⁽²⁾. El documento fue revisado en 2013, 2014, 2015 y la versión actual en 2016, ahora denominado "Recomendaciones para la Conducta, Reporte, Edición y Publicación de Trabajo Académico en Revistas Médicas" (Recomendaciones del ICMJE) ⁽³⁾.

CORRESPONDENCIA

Carlos Ubeda ¹

1. Editor General, Revista de Ciencias de la Salud y Medicina (RECISAM), Universidad de Tarapacá, Arica - Chile.

Correo Autor:

editor@recisam.cl

En conjunto con lo anterior, se han elaborado guías de información para diferentes diseños de estudios, con el objetivo de que los autores sigan estas pautas porque los ayudarán a describir el estudio con suficiente detalle para que sea evaluado por editores, revisores, lectores y otros investigadores que evalúen la literatura médica; Ejemplos incluyen CONSORT ⁽⁴⁾ para ensayos aleatorios, STROBE para estudios observacionales ⁽⁵⁾, PRISMA ⁽⁶⁾ para revisiones sistemáticas y metaanálisis y STARD ⁽⁷⁾ para estudios de precisión diagnóstica. Se alienta a los autores de los manuscritos de revisión a describir los métodos utilizados para localizar, seleccionar, extraer y sintetizar datos; Esto es obligatorio para las revisiones sistemáticas. Las fuentes adecuadas para la elaboración de informes son la Red EQUATOR ⁽⁸⁾ y las Directrices e Iniciativas para la presentación de informes de investigación de la Librería Nacional de Medicina de los EE.UU ⁽⁹⁾.

REFERENCIAS

1. icmje.org [Internet]. [Consultado el 03 de Octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/about-the->

recommendations/history-of-the-recommendations.html.

2. icmje.org [Internet]. [Consultado el 13 de Noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.icmje.org/recommendations/archives>.
3. icmje.org [Internet]. [Consultado el 13 de Noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>.
4. consort-statement.org [Internet]. [Consultado el 20 de Diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.consort-statement.org>.
5. strobe-statement.org [Internet]. [Consultado el 20 de Diciembre de 2016]. Disponible en: <http://strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home>.
6. prisma-statement.org [Internet]. [Consultado el 20 de Diciembre de 2016]. Disponible en: <http://prisma-statement.org>.
7. equator-network.org [Internet]. [Consultado el 20 de Diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard>.
8. equator-network.org [Internet]. [Consultado el 20 de Diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.equator-network.org>.
9. nlm.nih.gov [Internet]. [Consultado el 20 de Diciembre de 2016]. Disponible en: https://www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html.

AVALIAÇÃO DA ARQUITECTURA DO MÚSCULO MASSÉTER, POR ECOGRAFIA

RESUMEN

O processo da mastigação é uma das mais importantes e complexas funções do sistema estomatognático e é por isso sistematicamente estudada e referenciada. Este estudo teve como objetivos a comparação da espessura do músculo masséter entre géneros, a sua correlação com a preferência do lado no processo da mastigação, a correspondência da espessura com formato facial identificado subjetivamente (alargado, redondo ou comprido) e, entre os grupos saudáveis e patológicos, verificar as diferenças entre a espessura do músculo masséter. Utilizando ecografia para aquisição de imagem, este estudo foi realizado em 59 indivíduos voluntários, 45 saudáveis e 14 com algum tipo de disfunção temporomandibular (DTM) associada. Foram adquiridas imagens do músculo masséter bilateralmente para cada indivíduo, em oclusão e em oclusão dentária forçada. O sexo masculino apresentou valores de espessura muscular substancialmente maiores do que o feminino. Não se encontraram relações estatisticamente significativas entre o lado de preferência durante a mastigação e a espessura do músculo. O grupo normal feminino apresentou valores de espessura superiores ao com DTM do mesmo género. Existiram diferenças de valores significativas entre indivíduos com formato de cara largo, redondo e comprido. Indivíduos do sexo masculinos apresentaram, em média, músculos masséter mais espessos que o sexo feminino, tanto em oclusão como em oclusão dentária forçada. Não parece existir correlação entre a preferência de lado durante a mastigação e a espessura do músculo. A amostra feminina com DTM apresentou espessura muscular inferior à amostra saudável. Existiu correlação inversa entre o formato facial e a espessura do músculo masséter.

Palavras chave: Músculo masséter, disfunção temporomandibular, ecografia.

ABSTRACT

The chewing process is one of the most important functions in the stomathognatic system, being therefore persistently studied and referenced. This study had as purposes the comparison the masseter muscle thickness between genders, its correlation with the preferable chewing side and the correspondance between the obtained thickness and facial morphology identified subjectively (wide, round or sharp). We also aimed to spot the thickness difference between healthy individuals and those with temporomandibular dysfunction (TMD). With the use of ultrasonography as our imagiologic chosen modality, the study was performed in 59 volunteer individuals with a mean age of 25 years. 45 were healthy and 14 presented some kind of TDM. The aquisition was performed in the masseter muscle bilaterally, both in clench and maximum clench. The obtained results have shown substancially higher thickness values for the male gender. There were no statistically meaningfull differences between the prefered chewing side and the masseter muscle thickness. The healthy female group presented statistically higher thickness values than that of the DTM female group. Also, there was meaningful contrast between those thickness measures and the facial morphology subjectively defined. It was concluded with the data of this study that male gender has, generally, a thicker masseter muscle than that of the female gender, both in clench and maximum clench state. It doesn't seem to exist any correlation between the prefered chewing side and the masseter muscle thickness. The female DTM group presented meaningfully lower muscle thickness in comparison with the healthy females. There was found an inverse correlation between observable facial morphology and the masseter muscle thickness.

Key words: Masseter muscle, temporomandibular dysfunction, ultrasound.

INTRODUÇÃO

O processo da mastigação é uma das mais importantes funções do sistema estomatognático e é por isso sistematicamente estudada e referenciada. Este ato fisiológico, que tem como propósito a separação dos alimentos em partículas mais reduzidas para posterior

deglutição e digestão, começa a ser adquirido a partir do aparecimento do primeiro dente decíduo, ao contrário de processos reflexos como a respiração e a deglutição ^(1, 2).

Para um adequado funcionamento do processo mastigatório

CORRESPONDENCIA

Luís Camilo ¹

Vannesa Domingues ¹

Rute Santos ²

Alexandra André ³

1. Aluno(a) do 4º ano da Licenciatura em Imagem Médica e Radioterapia da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.

2. Co-orientadora, Professora Assistente do Departamento de Imagem Médica e Radioterapia da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.

3. Orientadora, Professora Coordenadora do Departamento de Imagem Médica e Radioterapia da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.

Correo Autor:

graciano@estescoimbra.pt

é necessária toda uma harmonia neuromuscular entre um complexo conjunto de estruturas musculares, ligamentares e ósseas que são controladas pelo sistema nervoso central. Considerando o bom funcionamento de todas estas estruturas, estas regulam toda a movimentação e oclusão mandibular necessárias à realização eficaz da mastigação. Os músculos responsáveis por estas ações (temporal, pterigóideo medial, pterigóideo lateral e masséter) funcionam como um importante indicador da capacidade funcional do sistema da mastigação de um determinado indivíduo, na qual o músculo masséter (MM) representa particular influência e importância por ser considerado a principal estrutura muscular a proporcionar força oclusiva e mastigação ⁽¹⁻³⁾.

O MM é essencial para uma mastigação adequada e localiza-se lateralmente ao ramo mandibular, tendo também por isso grande influência em toda a estética facial. Anatomicamente, apresenta-se como um músculo quadrilátero compacto e relativamente espesso, possuindo na sua superfície uma estrutura fibrosa secundária sobre as fibras do músculo. Tem origem na porção inferior profunda do arco zigomático e insere-se na porção lateral posterior do ramo mandibular ⁽⁴⁾.

A hipertrofia deste músculo, normalmente bilateral, altera vincadamente os contornos faciais através da exacerbada proeminência do ângulo mandibular e gera severo desconforto nos indivíduos. Em situações mais graves pode mesmo existir comprometimento da função muscular, levando ao aparecimento de situações clínicas como, a protusão mandibular (deslocamento frontal do maxilar), o trismo, que se refere à severa dificuldade ou impossibilidade total de uma adequada abertura da boca na amplitude desejada ^(5,6). Este pode ser causado por anquilose óssea mandibular, comprometimento de tecidos moles por fibrose ou neoplasia do sistema nervoso periférico ou do central (através da obstrução da passagem do sinal nervoso) e

o bruxismo, que consiste numa atividade parafuncional (diária ou noturna) que se traduz no ranger ou apertar dos dentes inconscientemente, levando a cefaleias frequentes e a médio-longo prazo, a um severo desgaste ortodôntico ^(7,8).

Vários estudos recentes demonstram também a relação entre a capacidade funcional do MM e a morfologia craniofacial. Indivíduos com uma configuração facial reduzida apresentam alta atividade eletromiográfica (traduzindo-se numa maior força máxima de oclusão) e vice-versa. Quanto à influência morfológica, os estudos sugerem uma relação inversa entre a espessura muscular e o comprimento facial longitudinal (indivíduos com o MM mais estreito apresentam faces mais longas longitudinalmente), sendo que tal também se verificou para os músculos temporal e pterigóideo medial. Por outro lado, existe uma relação positiva entre a espessura muscular e a amplitude facial (indivíduos com um MM de espessura maior apresentam maior amplitude craniofacial), comprovada também para o músculo temporal ⁽⁹⁾.

Para a realização destes estudos a ecografia tem sido amplamente utilizada como exame de primeira linha para obtenção de imagem com o objetivo de relacionar variações morfológicas faciais em indivíduos normais e definir padrões de normalização para futuras comparações diagnósticas ⁽¹⁰⁾. É um método de aquisição de imagem que provou ser capaz de fornecer informações sobre as alterações estruturais dos músculos e estudos recentes utilizaram a ecografia com a finalidade de medir a espessura dos músculos da cabeça e pescoço e correlacionar esses dados com a dor à palpação muscular, a disfunção temporomandibular (DTM), a morfologia facial e a força de oclusão dentária, de maneira a conseguir um diagnóstico clínico mais célere e eficaz ⁽¹⁰⁻¹²⁾. De acordo com a literatura, os valores médios de espessura para o MM em fase de oclusão são de 9,7 (\pm 1,5) mm para género masculino e de 8,7 (\pm 1,6) mm para

género feminino, em oclusão forçada os valores médios variam de 15,1 ($\pm 1,9$) mm para género masculino e de 13,0 ($\pm 1,8$) mm para o género feminino ⁽¹³⁾. Apresenta também vantagens consideráveis sobre outras modalidades de imagem na avaliação imagiológica, como a tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), o que a torna numa técnica mais apropriada na realização de estudos em larga escala: é uma técnica simples, rápida, de baixo custo, não invasiva e que não apresenta efeitos biológicos cumulativos conhecidos ^{10 12}. Contudo, a afirmação da ecografia como técnica reprodutível na avaliação do músculo masséter ainda é incerta e os índices de confiabilidade encontrados na literatura são bastante variáveis ^(10, 12).

Tendo em conta a importância do músculo masséter na capacidade funcional de todo o sistema estomatognático e a sua importante influência em toda a estética craniofacial geral, este estudo propõe-se à caracterização arquitetónica e anatómica na população selecionada para análise. Assim sendo, este estudo teve como objetivos a comparação da espessura do MM entre géneros, em oclusão e em oclusão dentária forçada, a sua correlação com a preferência do lado do processo da mastigação, a correspondência da espessura com formato facial identificado subjetivamente (alargado, redondo ou comprido) e entre os grupos saudáveis e patológicos, verificar as diferenças entre a espessura do MM.

MATERIAL E MÉTODOS

Seleção da Amostra

A amostra deste estudo classificou-se do tipo não probabilístico e quanto à técnica esta foi de conveniência para a realização deste estudo. O número de indivíduos que fizeram parte da amostra, foi com $n=59$, de ambos os géneros com idades compreendidas entre os 15-57 anos.

A população tratou-se de indivíduos sem patologias ($n=45$) e com patologia ($n=14$).

Em relação aos critérios de inclusão do referido estudo, inclui todos os indivíduos que queiram participar como voluntários e critérios de exclusão, os indivíduos que apresentem patologia do sistema músculo-esquelético, fraturas da mandíbula, antecedentes de cirurgia.

Caracterização do estudo

O estudo foi desenvolvido na Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra durante o ano letivo 2015/2016. O estudo classificou-se do tipo observacional (analítico) e de corte transversal.

O procedimento para a recolha de imagens foi efetuada no Laboratório J. J. Pedroso Lima da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra (ESTESC) e num consultório de medicina dentária, onde se efetuou a avaliação do MM e da sua relação com a morfologia facial. Durante o período de tempo do estudo foi feita a análise, o tratamento e a interpretação dos resultados obtidos.

Durante o processo de recolha de imagens, foi dado aos indivíduos que participaram no estudo o consentimento escrito para a realização deste, garantindo o anonimato e a confidencialidade dos dados. Este estudo foi apenas realizado para fins académicos e sem qualquer tipo de interesse comercial. Qualquer participante teria a liberdade de, a qualquer momento, abdicar da sua participação no estudo.

Para a medição das imagens ecográficas adquiridas foi, por questões práticas e de conveniência, utilizado o software de análise científica ImageJ v.47.0. Foi posteriormente feita a comparação estatística para a correspondência entre medições efetuadas no equipamento ecográfico e aquelas obtidas no ImageJ para confirmar a confiabilidade

e a sobreposição dos valores analíticos obtidos. Esta comparação foi efetuada em 30 indivíduos da amostra selecionados aleatoriamente (Anexo I). A taxa de correlação média entre os dois métodos de medição foi de 87%.

Para a análise estatística e tratamento dos dados foi utilizado o IBM SPSS, versão 22.0, aplicando os testes de hipótese convenientes: teste-t, ANOVA e Kruskal-Wallis.

Para a inferência estatística tivemos em conta um nível de confiança de 95% para um erro aleatório inferior ou igual a 5%.

Protocolo de aquisição de imagem

Para a recolha de amostras será utilizado um ecógrafo da marca GE, Logic e com acesso a uma sonda linear de 12 MHz, para o estudo de estruturas mais superficiais.

O protocolo para aquisição das imagens para o estudo, começou com o posicionamento do indivíduo, este manteve-se em supinação e com a cabeça lateralizada para o lado oposto daquele em estudo (providenciar bom acesso à sonda), de forma a que o plano horizontal de Frankfort fique paralelo ao chão. É feita a palpação das inserções do músculo e o varrimento longitudinal desde o bordo inferior da arcada zigomática ao ângulo da mandíbula, ajustando o ângulo da sonda de forma a obter a sua superfície fibrosa na maior extensão.

Como pontos de referência para a aquisição da imagem utilizaram-se a glândula parótida homolateral e o periosteio do ramo mandibular homolateral. Foram efetuadas imagens bilaterais e em cada imagem foram efetuadas 3 medições da espessura muscular em oclusão e oclusão dentária forçada, para obter a média da dimensão do músculo na sua maior extensão. (Figura 1) Todo o procedimento de aquisição de imagens foi efetuado bilateralmente.

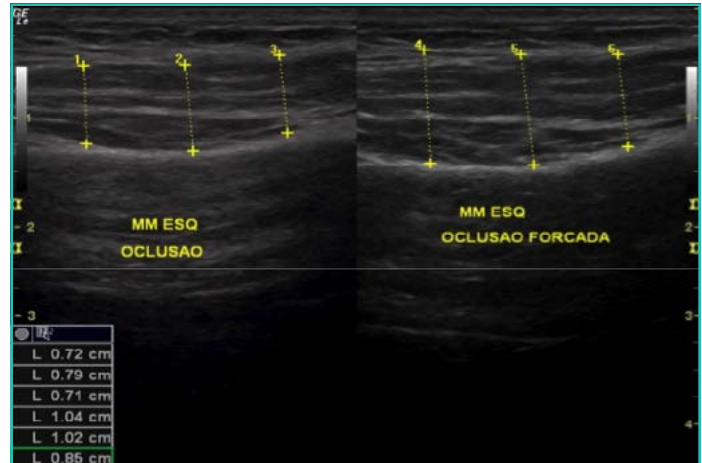


Figura 1: Distribución de la muestra según consumo de medicamentos.
CESFAM Dr. Víctor Bertrín Soto - Arica, 2015.

RESULTADOS

No geral, o estudo envolveu uma amostra de 59 indivíduos voluntários, 40 do género feminino (68%) e 19 do género masculino (32%), com uma média de idades de 25,5 anos ($\pm 10,5$). Destes 59 indivíduos, 14 apresentaram patologia com envolvimento facial (24%) e 45 sem patologia associada (76%).

Na Tabela 1 estão representados os valores médios de espessura do músculo em estudo para o género masculino e feminino em indivíduos sem patologia em oclusão em ambos os lados e em oclusão dentária forçada também para ambos os lados.

Comparando estes dois grupos foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quer na fase de oclusão quer na fase de oclusão dentária forçada para ambos os lados ($p \leq 0,05$), com os indivíduos masculinos a apresentarem valores de espessura média vincadamente mais altos em ambos os lados e fases

A Tabela 2 representa a relação entre os valores médios de espessura do MM com o lado de preferência durante a mastigação (bilateral, direito e esquerdo).

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Tabela 1: Valores médios de espessura do músculo masséter para ambos géneros, em oclusão (MME Oclusão e MMD Oclusão) e em oclusão dentária forçada. (MME Oclusão DF e MMD Oclusão DF). Teste-t (estatísticas de grupo) para a população feminina e masculina e a espessura do MM nas duas fases, para o lado esquerdo e direito.

		Género	n	Média	Desvio Padrão	p-value
Normal	MME Oclusão	Feminino	27	0,894	0,141	≤0,0001
		Masculino	18	1,114	0,190	
	MME Oclusão DF	Feminino	27	1,081	0,174	≤0,0001
		Masculino	18	1,404	0,272	
	MMD Oclusão	Feminino	27	0,907	0,120	0,010
		Masculino	18	1,116	0,298	
	MMD Oclusão DF	Feminino	27	1,116	0,144	≤0,0001
		Masculino	18	1,411	0,282	

Tabela 2: Valores médios de espessura do músculo masséter em relaxamento e em oclusão dentária forçada, de acordo com a preferência de lado durante a mastigação.

		N	Média	Desvio Padrão	I.C 95%		P-value
					Limite inferior	Limite superior	
Média MME Oclusão	Bilateral	22	0,893	0,202	0,804	0,982	0,213
	Direito	21	0,995	0,190	0,908	1,081	
	Esquerdo	16	0,923	0,176	0,829	1,016	
	Total	59	0,937	0,193	0,887	0,987	
Média MME Oclusão DF	Bilateral	22	1,106	0,292	0,976	1,235	0,269
	Direito	21	1,228	0,253	1,113	1,343	
	Esquerdo	16	1,126	0,210	1,014	1,238	
	Total	59	1,155	0,260	1,087	1,223	
Média MMD Oclusão	Bilateral	22	0,956	0,229	0,855	1,057	0,582
	Direito	21	0,959	0,281	0,831	1,087	
	Esquerdo	16	0,886	0,155	0,803	0,969	
	Total	59	0,938	0,231	0,878	0,998	
Média MMD	Bilateral	22	1,163	0,322	1,021	1,306	0,579
	Direito	21	1,200	0,275	1,075	1,325	
	Esquerdo	16	1,105	0,176	1,011	1,199	
	Total	59	1,161	0,270	1,090	1,231	

Segundo os resultados apresentados anteriormente podemos constatar que os valores médios de espessura para preferência de mastigação do lado direito revelaram ser superiores comparativamente ao esquerdo ou perante a condição bilateral. No entanto, os valores médios mais elevados ao nível do lado direito da face não foram

diferentes de forma significativos comparativamente aos restantes lados em estudo (esquerdo ou bilateral) ($p \geq 0,05$) Na Tabela 3 estão representados os valores médios de espessura do MM para indivíduos com DTM com envolvimento facial e indivíduos sem qualquer tipo de DTM facial corrente ou prévia, apenas do género feminino.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Tabela 3: Valores médios de espessura do músculo masséter em oclusão e em oclusão dentária forçada, em indivíduos do gênero feminino com e sem patologia com envolvimento facial. Teste-t (estatísticas de grupo) de comparação entre médias de espessura da população normal e DTM, para o gênero feminino.

Gênero		Normal vs Patológico	N	Média	Desvio Padrão	I.C 95%		P-value
						Limite Inferior	Limite Superior	
Feminino	Média MME Oclusão	Normal	22	0,894	0,141	0,263	0,199	0,12
		DTM	21	0,782	0,088	0,037	0,187	0,004
	Média MME Oclusão DF	Normal	16	1,081	0,174	0,009	0,207	0,042
		DTM	59	0,982	0,118	0,004	0,194	0,042
	Média MMD Oclusão	Normal	22	0,907	0,120	0,058	0,228	0,002
		DTM	21	0,765	0,134	0,052	0,233	0,004
	Média MMD Oclusão DF	Normal	16	1,116	0,144	0,083	0,294	0,001
			59	0,928	0,177	0,071	0,306	0,003

Segundo os resultados apresentados na tabela anterior no que diz respeito ao grupo feminino em função dos grupos normal e com DTM foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p \leq 0,05$), para ambas as fases (oclusão e oclusão dentária forçada). No que diz respeito às médias MME Oclusão, MME Oclusão DF, MMD Oclusão e MMD Oclusão DF o grupo que apresentava DTM expressou menores valores de espessura MM

da espessura do MM em relaxamento para os diferentes formatos de face (redonda, alargada e comprida), tanto na população saudável (normal) como na patológica.

Constata-se na população saudável para ambos os lados um aumento estaticamente significativo ($p \leq 0,05$) na espessura do MM em indivíduos com formato de face alargada em relação ao formato redondo e comprido,

Tabela 4: Teste unidirecional com os valores médios de espessura do MM para os diferentes formatos de face (redonda, alargada e comprida), em população saudável (normal). Teste-t (estatísticas de grupo) de comparação entre médias de espessura do MM e o formato facial em toda a população saudável.

Gênero		Normal vs Patológico	N	Média	Desvio Padrão	I.C 95%	
						Limite Inferior	Limite Superior
Normal	Média MME Oclusão $p=0,007$	Redonda	23	0,975	0,184	0,895	1,054
		Alargada	7	1,155	0,183	0,986	1,324
		Comprida	11	0,841	0,138	0,748	0,933
		Total	41	0,969	0,198	0,907	1,032
	Média MMD Oclusão DF $p=0,008$	Redonda	23	0,986	0,227	0,887	1,084
		Alargada	7	1,183	0,275	0,929	1,437
		Comprida	11	0,846	0,120	0,765	0,927
		Total	41	0,982	0,236	0,907	1,056

comparativamente ao grupo classificado sem patologia. Essa diferença foi de em média 0,113 cm para MME Oclusão e de 0,098 cm em MME Oclusão DF, e de 0,143 cm para MMD Oclusão e de 0,188 cm para MMD Oclusão DF. Na Tabela 4 estão representados os valores médios

sendo este último o que apresenta valores médios menores de espessura do músculo. O mesmo não se verifica para os indivíduos com DTM nos quais não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p \geq 0,05$) entre estes três grupos.

DISCUSSÃO

Após a análise estatística efetuada foram obtidos os valores médios de espessura do MM para as populações masculina e femininas saudáveis, tanto em oclusão como em oclusão dentária forçada. Com o objetivo de comparar os dados com a literatura existente foi menosprezada a diferença insignificante entre os lados (direito e esquerdo), fazendo a média de ambos os valores. Posto isto, em fase de oclusão as mulheres apresentaram uma espessura média do músculo de 0,90 ($\pm 0,13$) cm e os homens de 1,11 ($\pm 0,22$) cm. Já em oclusão dentária forçada, as mulheres apresentam um valor de 1,10 ($\pm 0,16$) cm e os homens de 1,41 ($\pm 0,28$).

Estes dados obtidos são significativamente coincidentes com o estudo de S.Kiliaridis e P.Kälebo, que obtiveram valores médios, em fase de relaxamento, de 0,87 ($\pm 0,16$) cm para mulheres e de 0,97 ($\pm 0,15$) cm para homens e em oclusão dentária forçada de 1,3 ($\pm 0,18$) cm para as mulheres e de 1,51 ($\pm 0,19$) cm para os homens ⁽¹³⁾.

A ligeira diferença média entre este estudo e o de S.Kiliaridis e P.Kälebo deve-se, sugestivamente, ao facto de a amostra utilizada por estes ser constituída por população sueca, que apresentam índices de altura e peso médio superior à população portuguesa utilizada para realizar este estudo.

Nos resultados do estudo de Ju-Young Lee et al., realizado em cadáveres, a espessura do MM em relaxamento foi de 0,58 ($\pm 0,14$) cm para o género feminino e de 0,73 ($\pm 0,31$) cm para o masculino (valores significativamente mais baixos do que aqueles encontrados neste estudo) ⁽¹⁴⁾. No entanto, neste último artigo foram utilizados 70 indivíduos de descendência coreana (estatura média mais baixa que a portuguesa) de idades médias de 70 anos, podendo a estes estar associada uma perda de massa muscular do MM devido à sua idade avançada e o estado de cadáver ⁽¹⁴⁾.

Em a relação aos dados cruzados pela Tabela 2 procurou-se uma relação estatística positiva entre o lado de preferência durante a mastigação e um aumento de espessura muscular homolateral do MM, associado a um uso mais exaustivo deste em relação ao contralateral. Verificou-se, no entanto, a ausência de diferenças estatísticas significativas para esta hipótese.

Não foram encontrados estudos na literatura que pudessem ser utilizados para proceder à comparação dos dados obtidos. No entanto, é possível que a ausência destas diferenças hipotéticas se deva ao facto de uma mais frequente contração muscular no lado da mastigação de preferência não ser suficientemente significativa para provocar hipertrofia homolateral relevante. Assim sendo, estes resultados são sugestivos de que, mesmo utilizando maioritariamente um lado em relação ao outro, determinado indivíduo acabará sempre por promover uma contração significativa de ambos os lados durante a mastigação, fazendo com que nenhum dos MM se destaque um ao outro.

Foi, também, feita a comparação da espessura do MM entre indivíduos femininos saudáveis e com DTM. A amostra dos indivíduos com DTM masculina foi menosprezada ($n=1$), não podendo ser feita uma análise estatística para uma amostra tão pequena. Posto isto, os dados da Tabela 3 demonstram uma diferença estatística francamente relevante com os indivíduos do grupo que têm DTM a apresentarem espessuras médias claramente inferiores em relação às saudáveis. Não foram encontradas referências na literatura que comprovem ou contrariem estes dados.

No que diz respeito aos dados obtidos na Tabela 4, estes referem-se à comparação do valor médio de espessura do MM para três grupos de indivíduos consoante a observação subjetiva da sua estrutura facial: face alargada, face redonda e face comprida, tanto para indivíduos saudáveis como os com DTM. No que diz respeito aos indivíduos

saudáveis, o maior valor médio é o da face alargada, seguido do de face redonda e o menor o da comprida.

Este resultado era o expectável, uma vez que a população representada pela face alargada apresenta um MM visivelmente mais proeminente do que os restantes grupos, o que se traduz numa maior espessura muscular. Pelo contrário, a população de face comprida apresenta um eixo facial longitudinal vincadamente mais proeminente do que o eixo facial transversal, possuindo MM's menos espessos do que os outros 2 grupos, como concluído em vários estudos na literatura ^(13, 15).

S.Kiliaridis e P.Kälebo concluíram que a espessura do MM está fortemente relacionada com o formato facial nas mulheres, sugerindo que as que apresentam o masséter com menor espessura média têm uma face mais comprida, embora esses resultados não se tivessem verificado para os homens. No entanto, estes autores pressupõem que para o género masculino estes resultados não se verificaram porque a amostra utilizada era composta por homens que exerciam treino físico intenso regular há vários anos, o que pode ter levado ao treino indireto do MM por oclusão dentária forçada frequente durante o desporto. Assim, sendo este facto pode ter aumentado o tamanho e espessura do MM nestes indivíduos após terem completado o seu crescimento ósseo e muscular normal ⁽¹³⁾. Além disto, Satiroglu et al. referiu também que existe uma correlação negativa entre a espessura do MM e o eixo facial vertical, fazendo com que indivíduos com masséter mais espesso apresentem faces mais alargadas ⁽¹⁵⁾. Estes dados encontram-se em concordância com os obtidos por este estudo.

Para a obtenção de comparações mais fidedignas, o próximo passo para uma melhor verificação destes dados seria a execução de cefalometria para medição de eixos faciais, de modo a estabelecer uma correspondência analítica entre determinado intervalo de espessura muscular e as

medições dos eixos faciais que são responsáveis pelo tipo de formato facial ^(13, 15).

Os erros que possam estar presentes nos dados analíticos deste estudo prendem-se com a inevitável variabilidade interoperador inerente à execução de aquisições e medições ecográficas e ao facto de a obtenção de imagem no MM em relaxamento tem um maior erro associado do que em oclusão dentária forçada devido a estar mais suscetível à compressão da sonda ⁽¹³⁾.

CONCLUSÃO

Perante este estudo pode-se concluir que existe uma diferença determinante entre a espessura muscular do masséter entre géneros masculino e feminino, tanto em fase de oclusão como em fase de oclusão dentária forçada.

Tendo em conta o lado de preferência da mastigação não foram encontradas relações relevantes entre este e a espessura muscular do masséter.

Os indivíduos do grupo feminino com DTM apresentaram valores estatisticamente mais baixo de espessura do que o grupo saudável.

Para além disto, conclui-se que os indivíduos saudáveis com o masséter mais espesso apresentam uma face mais alargada e os que têm valores médios mais baixos de espessura apresentam uma face subjetivamente mais comprida, tendo um eixo vertical facial maior.

REFERÊNCIAS

1. Nascimento, Gerlane Karla Bezerra Oliveira; Cunha, Daniele Andrade da; Lima, L. M. de. Surface electromyography of the masseter muscle during

- chewing: a sistematic review. Rev. CEFAC 33, 725–731 (2012).
2. Lecaros, A. M. C. Avaliação Ultrasonográfica da Musculatura do Sistema Estomatognático em Indivíduos com Disfunção Temporomandibular Muscular. (2012).
 3. Lee, D. H. & Yu, H. S. Masseter muscle changes following orthognathic surgery: A long-term three-dimensional computed tomography follow-up. Angle Orthod. 82, 792–798 (2012).
 4. Sannomya, E. K., Gonçalves, M. & Cavalcanti, M. P. Masseter muscle hypertrophy: case report. Braz. Dent. J. 17, 347–350 (2006).
 5. Singh, Sourav; Shivamurthy; Varghese, D. Surgical management of masseteric hypertrophy and mandibular retrognathism. Natl. J. Maxillofac. Surg. 96–99 (2011).
 6. Kebede, B. & Megersa, S. Idiopathic Masseter Muscle Hypertrophy, Case Report. Ethiop J Heal. Sci. 21, 209–212 (2011).
 7. Gonçalves, M. Prevalência e caracterização do trismo em pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço. Prevalência e caracterização do trismo em pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço. (University of São Paulo, 2014).
 8. Paesani, D. A. et al. Bruxism: Theory and Practic. Quintessence Publ. (2010). doi:Daniel A. Paesani
 9. Kiliaridis, Stavros; Georgiakaki, Ioanna; Katsaros, C. Masseter muscle thickness and maxillary dental arch width. Eur. J. Orthod. 25, 259–263 (2003).
 10. Mangilli, L. D., Sassi, F. C., Sernik, R. A., Tanaka, C. & Andrade, C. R. F. de. Caracterização eletromiográfica e ultrasonográfica da função mastigatória em indivíduos com oclusão normal. J. Soc. Bras. Fonoaudiol. 24, 211–217 (2012).
 11. Sassi, F. C., Mangilli, L. D., De Queiroz, D. P., Salomone, R. & De Andrade, C. R. F. Avaliação eletromiográfica e ultrasonográfica do músculo masseter em indivíduos com paralisia facial periférica unilateral. Int. Arch. Otorhinolaryngol. 15, 478–485 (2011).
 12. Bertram, S., Brandlmaier, I., Rudisch, A., Bodner, G. & Emshoff, R. Cross-sectional characteristics of the masseter muscle: an ultrasonographic study. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 32, 64–8 (2003).
 13. Kiliaridis, S. & Kalebo, P. Masseter Muscle Thickness Measured by Ultrasonography and its Relation to Facial Morphology. J. Dent. Res. 70, 1262–1265 (1991).
 14. Lee, Ju-Young; Kim, J.-N. Topographic Anatomy of the Masseter Muscle Focusing on the Tendinous Region. Clinical Anatomy (New York, N.Y.) 889–892 (2012). Available at: https://www.researchgate.net/publication/221723877_Topographic_anatomy_of_the_masseter_muscle_focusing_on_the_tendinous_digitation.
 15. Şatiroğlu, F., Arun, T. & Işık, F. Comparative data on facial morphology and muscle thickness using ultrasonography. Eur. J. Orthod. 27, 562–567 (2005).

ANEXOS

Anexo I

Propusemos avaliar o nível de variação entre os valores médios de MM entre os dois tipos de equipamentos utilizados para aferir a espessura do maxilar.

Ao observamos a tabela anterior podemos verificar que não se registaram diferenças médias significativas entre os valores estimados pelo Ecógrafo e pelo Image J para exatamente a mesma porção do músculo em estudo ($p > 0,05$). O que nos permite afirmar que os dois métodos revelam ser homogêneos na quantificação dos valores médios da espessura do MM.

Procuramos também avaliar o grau de concordância dos valores médios estimados pelos dois tipos de equipamentos para a mesma porção muscular. Como podemos observar

Tabela 5: Teste unidirecional com os valores médios de espessura do MM para os diferentes formatos de face (redonda, alargada e comprida), em população saudável (normal). Teste-t (estatísticas de grupo) de comparação entre médias de espessura do MM e o formato facial em toda a população saudável.

Género		Normal vs Patológico	N	Média	Desvio Padrão	I.C 95%	
						Limite Inferior	Limite Superior
Normal	Média MME Oclusão p=0,007	Redonda	23	0,975	0,184	0,895	1,054
		Alargada	7	1,155	0,183	0,986	1,324
		Comprida	11	0,841	0,138	0,748	0,933
		Total	41	0,969	0,198	0,907	1,032
	Média MMD Oclusão DF p=0,008	Redonda	23	0,986	0,227	0,887	1,084
		Alargada	7	1,183	0,275	0,929	1,437
		Comprida	11	0,846	0,120	0,765	0,927
		Total	41	0,982	0,236	0,907	1,056

na Tabela anterior os valores estimados pela estatística do CCC demonstraram muito boas concordâncias entre os métodos face às diferentes amostras medidas à exceção de uma moderada concordância ao nível do MMDO3 (CCC=0,639). Também o coeficiente de Pearson revelou estimativas que variaram entre boa a muito boa correlação entre as avaliações realizadas pelos dois métodos de medição para as mesmas condições.

Anexo II

Ainda a respeito da concordância entre os dois métodos de medição, e com recurso à análise gráfica de Bland-Altman, podemos verificar que a maioria dos valores estimados pelos dois métodos de medição revelaram estar dentro da região considerada concordante (SD: -1,96; SD: +1,96). Segue-se a representação gráfica da comparação de dois indivíduos aleatoriamente selecionados entre os dois métodos de medição.

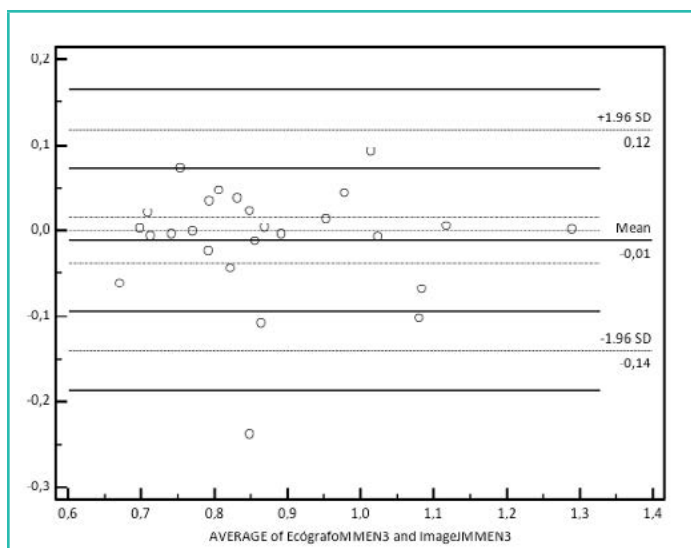


Figura 2: Imagen Anexo II - AVERAGE of EcógrafoMMEN3 and ImageJMMEN3.

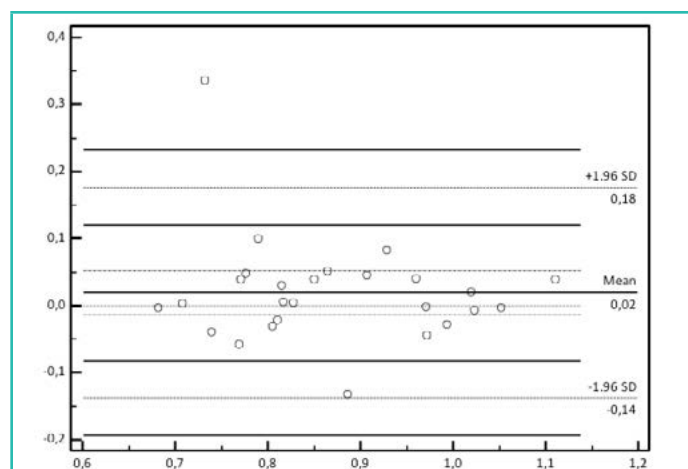


Figura 3: Imagen Anexo II - AVERAGE of EcógrafoMMDN1 and ImageJMMDN1.

O IMPACTO DOS REJEIÇÃO NA EXPOSIÇÃO DIGITAL

RESUMEN

O objetivo dos exames radiológicos é obter a informação de diagnóstico através da menor dose de radiação possível para o doente, indo de encontro ao princípio As Low as Reasonably Achievable (ALARA). Existem vários fatores que podem provocar a repetição de exames, levando ao aumento de dose de radiação para o doente. A quantificação da rejeição/repetição de imagens é um método de Controlo de Qualidade que identifica fontes de erro e falhas de qualidade permitindo assim minimizar a sua ocorrência. Objetivo: Identificar a causa da repetição da imagem e compreender o impacto da repetição na exposição do doente. Material e Métodos: Foi efetuada uma recolha de dados retrospectiva em radiologia geral, analisando radiografias repetidas. Foram recolhidos dados relativos as causas de repetição e foram utilizados os parâmetros de exposição e valores de dose disponíveis nos cabeçalhos Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM) armazenados no Picture Archiving and Communication System (PACS). Posteriormente, estabeleceram-se os Níveis de Referência de Diagnóstico (NRD's) com base nos valores do Percentil 75 (P75) dos valores de dose obtidos e foi realizada a comparação com a literatura. Resultados: Os resultados deste estudo revelaram que as principais causas de falha foram o posicionamento e a centragem, sendo as zonas anatómicas mais repetidas o abdómen, lombar e bacia. Por comparação dos NRD's é possível aferir que os valores de dose do nosso estudo em geral são ligeiramente mais elevados que os da literatura.

Palavras chave: rejeição de imagens, exposição digital, níveis de referência de diagnóstico.

ABSTRACT

An important goal in radiology is to get the diagnostic information through the lowest possible, radiation dose to the patient, being supported by the ALARP principle. There are multiple factors that can lead to image retakes, resulting in dose increase to the patient. Quantification of rejection / repeating images is a quality control method that identifies image failure, sources of error and quality failures. Purpose: The aims of this study are identify the reasons of retakes images, and compare the impact of retakes patients exposure. Materials and methods: Was made, one retrospective data collection analyzing the Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM) header stored in Picture Archiving and Communication System (PACS). Later, was established the Diagnostic Reference Levels (DRL's) based on the values of the 75th percentile (P75) obtained and compared with the literature. Results: The results of this study revealed that the main causes of failure were the positioning and centering, the most repeated anatomical areas are Abdomen, Lumbar and Pelvis. By comparison of the DRL, is possible to conclude that the dose values of our study are in general slightly higher than the literature. Conclusions: Taking into account our study, it was found that the repetition of exams, translating overplus doses, that in some situations could related to a shorter follow up.

Key words: Rejection of images, digital exposure, diagnostic reference levels.

INTRODUÇÃO

A maioria dos sistemas de Radiologia Digital (DR) oferecem uma redução nos valores de dose, contudo caso as suas potencialidades não sejam bem aproveitadas o inverso também é possível. O equilíbrio entre a qualidade da imagem necessária e a quantidade de dose de radiação debitada, é muito mais flexível para os detetores digitais, comparativamente, com os sistemas convencionais ⁽¹⁾. Em RG, a dose não pode ser medida diretamente nos órgãos,

tendo sido propostos descritores de dose específicos, nomeadamente o Dose Area Product (DAP) e Entrance Skin Dose (ESD) ⁽²⁾.

Sob o ponto de vista de proteção radiológica, considera-se, por prudência, que qualquer dose de radiação está associada a uma probabilidade de ocorrência de efeitos nocivos à saúde, não importando quão baixa seja essa

CORRESPONDENCIA

Beatriz Reis ¹

Sara Isabel ¹

Jorge Lopes ²

Graciano Paulo ³

Joana Santos ⁴

1. Alunas do 4º ano da Licenciatura em Imagem Médica e Radioterapia da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.

2. Co-orientador, Técnico de Radiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

3. Co-orientador, Professor Coordenador do Departamento de Imagem Médica e Radioterapia da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.

4. Orientadora Professora Adjunta do Departamento de Imagem Médica e Radioterapia da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.

Correo Autor:

joanasantos@estescoimbra.pt

dose ⁽³⁾. Um dos objetivos a conseguir em todas as aplicações médicas das radiações ionizantes é que o benefício resultante para o doente seja incomparavelmente superior ao risco de irradiação. Sendo a radiação ionizante a melhor alternativa, deve ser usada dentro dos limites adotados pela ICRP a que correspondem doses para as quais o risco envolvido é mínimo e aceitável ⁽⁴⁾.

A Diretiva Europeia (97/43 EURATOM) ⁽⁵⁾ enuncia que uma auditoria clínica é “uma revisão ou examinação sistémica de práticas médicas radiológicas que servem para melhorar a qualidade e outcome dos cuidados de saúde, as práticas radiológicas e os resultados são examinados de acordo com acordos predefinidos, com modificações das práticas nos casos indicados e a aplicação de novas normas, se necessário. Por outras palavras é uma atividade multidisciplinar e multiprofissional integrada no ambiente de gestão hospitalar. O processo de auditoria é instituído para assegurar que todas as instalações e profissionais estão em conformidade com as Diretivas Europeias. Através da Diretiva 97/43 EURATOM este conceito foi introduzido para procedimentos radiológicos, sendo o relatório nº 159 da European Commission (RP 159) ⁽⁶⁾ o documento que possui as diretrizes para a sua aplicação. Em Portugal as auditorias implementadas são normalmente administrativas e não analisam diretamente a exposição dos doentes pondo em causa as hipóteses de melhoria nos processos de Controlo de Qualidade.

A Diretiva EURATOM determina ainda três princípios, sendo estes a justificação clínica que está diretamente relacionada com a prescrição médica, a otimização dos valores de dose durante um exame imagiológico, estando esta sob a responsabilidade do Técnico de Radiologia (TR), e por fim, os limites de dose, uma vez que estes devem ser controlados, sendo este último aspeto relativo à exposição ocupacional.

Estão descritas na literatura um conjunto de medidas

que podem ser tomadas para reduzir a dose no doente, tais como: adaptar os parâmetros de aquisição ao equipamento, manter o princípio da minimização possível da dose, otimização da voltagem da ampola e colimação de feixe, uso de grelhas antidifusoras, avaliação do índice de exposição, uso do controlo automático de exposição ⁽¹⁾. A revolução digital da imagem potenciou a redução da percentagem de imagens rejeitadas/repetidas. No entanto o maior contributo para esta redução parece dever-se à diminuição das exposições incorretas que podem ser manipuladas por pós-processamento ⁽⁷⁾.

A redução da qualidade de imagem bem como outros fatores podem levar à necessidade de repetição de exames imagiológicos, provocando um aumento da exposição para o doente. A quantificação da rejeição/repetição de imagens faz parte de um processo de Controlo de Qualidade permitindo identificar a falha na imagem, as fontes de erro e as falhas de qualidade ⁽²⁾. Mas a análise das imagens rejeitadas ainda é crítica, visto que os erros de posicionamento continuam a ser a principal causa para a repetição do procedimento (7,9,10). A análise das imagens rejeitadas deve ser realizadas regularmente e ações corretivas devem ser tomadas quando necessário ⁽⁷⁾.

Segundo Waaler (2010) uma possível explicação para a problemática em sistemas de DR é o aumento das situações em que é realizada mais uma imagem, apenas para ter certeza que a posição está correta e garantir o diagnóstico.

Sistemas de radiologia digital já se encontram em uso em muitos hospitais e centros de saúde em Portugal. No entanto, ainda é pouco referenciado na literatura portuguesa as medidas de desempenho de qualidade, como é o caso da taxa de rejeição associada ao uso clínico deste sistema ⁽¹²⁾. Desde a implementação da imagem digital, tem existido uma contínua necessidade de um programa de análises

das rejeições no departamento de imagiologia para avaliar a performance e a qualidade, visto que o doente está a ser exposto a radiação duas ou mais vezes ⁽¹²⁾. Como há a possibilidade de repetição de imagens, estas fornecem uma ferramenta valiosa no cálculo da dose nos doentes para fins de radiobiologia, no entanto estes não são considerados para estudos de dose ⁽¹³⁾.

Jabbari et al (2012) propõem as seguintes medidas para redução das repetições: implementação de programa de análise de repetição periodicamente, evitar o uso de grelhas sempre que possível, o uso de filtro adicional e um melhor planeamento de horários da equipa de modo a reduzir o erro ⁽⁹⁾. A principal razão da repetição de exames deve-se sobretudo aos erros de posicionamento e exposição. Sendo o erro humano uma importante causa deste fator ^(7, 14).

Não existe a nível nacional nenhum estudo que tenha investigado a repetição de imagens nem a sua possível causa de repetição, relacionando com a exposição. Os objetivos deste projeto de investigação são identificar a causa da repetição da imagem, calcular e comparar os NRD's da literatura com os obtidos e perceber o impacto da repetição na exposição do doente.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo efetuou-se em Portugal, no Serviço de Radiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).

A recolha de dados foi efetuada retrospectivamente diretamente na workstation de trabalho e no Picture Archiving and Communication System (PACS) tendo por base a avaliação dos cabeçalhos Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM), em Março de 2016. A amostra foi compreendida pelo número de doentes que

efetuaram repetições de exames num período de tempo de 3 meses, devido à condicionante da memória da workstation. As informações foram recolhidas através em duas salas de RG de DR, sendo estas identificadas nestes estudo como A e B.

Foram recolhidas as seguintes informações de todos os procedimentos: o número de identificação do exame, género do doentes, data de nascimento, região anatómica, incidência, critério que levou à repetição, tensão (kV), corrente (mA), tempo de exposição (ms), DAP (Gy.cm²), Índice de Exposição (IE), sala do exame e data do exame. O estudo não teve em consideração a avaliação de um determinado exame específico, sendo analisados todas as repetições da workstation. A causa de repetição foi considerada com base na falha de critérios de qualidade descritos na guidelines European Guidelines On Quality Criteria for Diagnostic Radiographic Image (1996) ou por anotações dos Técnicos de Radiologia na aquisição final (exemplo: doente não colaborante) ⁽⁹⁾. Assim sendo, como critérios de inclusão pessoas com idade superior a 18 anos que tenham realizado exames de RG com devida repetição, na unidade hospitalar referida anteriormente durante o período indicado.

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS versão 21.0) onde foi realizada uma análise descritiva, de modo a determinar a média e o P75 para os parâmetros de aquisição para cada região anatómica. Posteriormente, foi aplicado o teste paramétrico ANOVA de modo a verificar se existiam diferenças estatisticamente significativas entre o momento 1 e o momento 2 (imagem repetida) da aquisição. O nível de significância foi definido como $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

No presente estudo foram avaliados um total de 183

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

cabeçalhos DICOM, da modalidade de RG, sendo a amostra constituída por 83 (45,4%) doentes do género masculino e 100 (54,6%) do género feminino.

A média de idades rondou os 64 anos (± 15 anos). Relativamente ao número de aquisições em cerca de 91% dos casos houve uma repetição, em 7% houve duas repetições e em 2% três repetições. Cerca de 78% dos procedimentos foram realizados na sala A, e os restantes na sala B.

Apenas foram consideradas as regiões anatómicas que possuíam no mínimo 10 exames, visto que é o número mínimo para o cálculo do NRD.

No gráfico que se segue é possível observar a percentagem

de repetição de radiografias por tipo de procedimento. As regiões anatómicas cujo número de repetições foi mais elevado foram a coluna lombar (21%), o abdómen (16%) e a bacia (11%). As causas de repetição por região anatómica são expostas na Tabela 1.

Da avaliação da Tabela 1 pode-se afirmar que a causa mais frequente para a repetição de exames é o posicionamento, seguindo-se da centragem, as causas não identificadas e colimação, Já quando se particulariza, verifica-se que no estudo da bacia e abdómen a causa de repetição mais frequente foi a centragem.

Foram analisados os parâmetros de exposição e os valores de dose na fase 1 (primeira aquisição) e a fase 2 (imagem repetida), descritos na Tabela 2.

Tabela 1: Causa da repetição dos exames no total e para os 3 exames mais repetidos.

Causas	Total	Abdómen	Lombar	Bacia
Posicionamento	40%	21%	64%	30%
Causa não identificada	14%	17%	15%	10%
Colimação	9%	7%	10%	10%
Centragem	26%	52%	8%	50%
Colimação e doente não colaborante	3%	-	3%	-
Potter-Bucky mal selecionado	2%	3%	-	-
Artefactos	5%	-	-	-
Doente não colaborante	1%	-	-	-

Tabela 2: Parâmetros de exposição e valores de dose médios utilizados nos diferentes procedimentos e NRD's obtidos para diferentes exames de RG na fase 1 e 2.

Parâmetros de exposição radiográfica							
Exame Imagiológico			Tensão (kV)	Corrente (mAs)	Tempo (ms)	DAP (dGy.cm ²)	Índice de Exposição
C. Lombar (n=39)	Fase 1	$\bar{x}(\pm\sigma)$	87,95($\pm 3,90$)	38,81($\pm 28,62$)	51,93($\pm 49,28$)	22,71($\pm 20,72$)	665,64($\pm 268,02$)
		P75	-	-	-	28,57	630,0
	Fase 2	$\bar{x}(\pm\sigma)$	88,31($\pm 3,71$)	43,96($\pm 43,22$)	76,90($\pm 122,00$)	29,99($\pm 37,63$)	614,62($\pm 161,96$)
		P75	-	-	-	35,35	630,00
Abdómen (n=29)	Fase 1	$\bar{x}(\pm\sigma)$	81,17 $\pm 0,59$	27,64($\pm 30,59$)	32,20($\pm 33,99$)	18,51($\pm 13,10$)	892,76($\pm 325,09$)
		P75	-	-	-	22,33	1000,0
	Fase 2	$\bar{x}(\pm\sigma)$	81,31 $\pm 1,67$	31,84($\pm 37,27$)	37,19($\pm 39,88$)	22,30($\pm 15,10$)	899,31($\pm 352,51$)
		P75	-	-	-	31,86	1000,0

Bacia (n=20)	Fase 1	$\bar{x}(\pm\sigma)$	77,00 \pm 0,00	39,89(\pm 42,36)	68,27(\pm 80,90)	32,01(\pm 28,77)	575,50(\pm 98,49)
		P75	-	-	-	52,63	630,00
	Fase 2	$\bar{x}(\pm\sigma)$	77,00 \pm 0,00	33,23(\pm 28,98)	55,37(\pm 52,99)	27,66(\pm 23,11)	605,50(\pm 116,00)
		P75	-	-	-	48,28	630,0
Joelho (n=18)	Fase 1	$\bar{x}(\pm\sigma)$	66,00 \pm 0,00	6,52(\pm 5,19)	6,16 (\pm 4,67)	1,17(\pm 0,89)	703,33(\pm 466,74)
		P75	-	-	-	1,49	672,50
	Fase 2	$\bar{x}(\pm\sigma)$	66,00 \pm 0,00	5,14(\pm 3,14)	5,02 (\pm 2,74)	1,00(\pm 0,61)	628,89(\pm 124,23)
		P75	-	-	-	1,03	672,50
Cervical (n=17)	Fase 1	$\bar{x}(\pm\sigma)$	66,41 \pm 1,70	13,31(\pm 10,23)	18,32(\pm 14,58)	1,61(\pm 1,21)	964,12(\pm 1844,26)
		P75	-	-	-	2,03	515,00
	Fase 2	$\bar{x}(\pm\sigma)$	67,76 \pm 4,98	9,50(\pm 4,34)	13,15(\pm 6,09)	1,76(\pm 2,15)	522,35(\pm 347,41)
		P75	-	-	-	1,78	400,00
Tórax (n=14)	Fase 1	$\bar{x}(\pm\sigma)$	117,00 \pm 0,00	9,83 (\pm 7,48)	16,41(\pm 12,63)	2,94(\pm 1,95)	326,43(\pm 482,14)
		P75	-	-	-	3,59	200,00
	Fase 2	$\bar{x}(\pm\sigma)$	117,00 \pm 0,00	8,18 (\pm 4,38)	10,96 (\pm 5,83)	2,77(\pm 1,71)	182,86(\pm 20,54)
		P75	-	-	-	3,62	200,00

* p \leq 0,05

Através do teste paramétrico ANOVA foi possível verificar que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os fatores de exposição e valores de dose entre a fase 1 e a fase 2.

DISCUSSÃO

A avaliação da quantidade de exames repetidos durante este estudo, permite perceber que existem ainda muitos procedimentos que são realizados duas vezes ou mais e que provocam a dupla, tripla ou até quádrupla exposição

de um doente, que realizaria apenas uma exposição radiográfica, indo contra o princípio ALARA.

Constatou-se que os exames mais repetidos neste estudo foram a coluna lombar (21%), abdómen (16%) e bacia (11%). Apesar da radiografia do Tórax ser realizada com elevada frequência, existe uma sala onde são realizadas a maioria das radiografias do tórax, sendo pouco frequente se efetuarem nas salas nas quais os dados foram recolhidos. Considerando as causas de repetição encontradas, foi realizada uma comparação das causas identificadas na literatura, descritas na Tabela 3.

Tabela 3: Comparação das causas de repetição deste estudo com a literatura.

Causas	Neste estudo	Jabbari N, et al. (2012) (16)	Yousef M et al. (2013) (17)	Hofmann B et al. (2015) (15)	Lin CS et al (2016)(18)	Bacia
Fase 1 Fase 2	39,90%	17,00%	23,80%	51,30%	-	-
Centragem	26,20%	-	-	31,00%	56,00%	65,00%
Colimação	9,30%	-	-	6,40%	-	-
Artefactos	4,40%	-	18,70%	2,20%	21,00%	7,00%
Doente não colaborante	1,10%	8,50%	5,70%	-	12,00%	11,50%
Outras causas	-	11,00%	2,40%	8,60%	7,00%	9,50%
Exposição errada	-	54,50%	46,00%	0,50%	4,00%	7,00%
Falha no processamento	-	9,00%	3,40%	-	-	-

Da análise da tabela 3 depreende-se que o estudo Hofmann B et al. (2015) tem resultados semelhantes a este estudo. Já relativamente ao Jabbari N, et al. (2012) e Yousef M et al. (2013) pode-se verificar que a causa mais comum da repetição de exames foi a exposição errada (subexposição ou sobreexposição). Para o estudo Lin CS et al. (2016) na fase 1 para a fase 2 é possível verificar que houve uma diminuição no caso de artefactos, mas para as restantes causas aumentaram, o que não seria espectável de acontecer.

É de referir que não foi possível comparar algumas causas de repetição obtidas neste estudo com outros estudos, por não estarem refletidas na literatura encontrada. Foram posteriormente comparados os valores de NRD obtidos, para as regiões anatómicas em estudo com os valores da literatura (Tabela 4).

repetição, sendo os resultados apresentados na tabela 5.

Esta Tabela ⁽⁵⁾, torna evidente que o doente poderia realizar duas radiografias com a exposição base para este valor de dose. Quando o médico toma a decisão da prescrição de um exame que envolve radiação ionizante, deve analisar os benefícios e riscos para o doente, considerando os efeitos estocásticos e determinísticos. Quando o doente é exposto duas ou mais vezes para a realização de apenas uma radiografia está a incrementar ainda mais estes efeitos.

E em algumas condições clinicas este valor de exposição adicional poderia corresponder a um follow-up mais curto.

Das limitações do estudo menciona-se: o facto de apenas serem obtidos os valores de DAP e os valores de ESD não

Tabela 4: Comparação dos valores de P75 do DAP (Gy.cm2) com a literatura.

DAP(Gy.cm2) por radiografia	Neste estudo	ICRP (2004) (19)	Hart D, Hillier MC, Shrimpton PC (2012) (20)	Shandiz S, Toosi BMT, Yaghobi K. (2014) (21)	European Comission (2014) (22)
C. Lombar	2,86	1,62	1,50	1,02	2,30
Bacia	5,26	2,60	2,20	1,64	3,00
Abdómen	2,23	2,30	2,50	1,64	3,00
Joelho	0,15	0,16	0,08	-	-
Cervical	0,20	0,22	0,15	0,16	-
Tórax	0,36	0,16	0,15	0,26	0,16

Da análise da Tabela 4, é possível verificar que os valores de dose do nosso estudo em geral são ligeiramente mais elevados do que os da literatura. No entanto os doentes foram selecionados pela repetição e não pelas suas medidas antropométricas, não existindo assim a informação de se tratarem de doentes considerados padrão.

Estes valores de dose são praticados para uma radiografia, no entanto há doentes que por vezes são expostos mais do que uma vez com a finalidade de apenas um único exame. É importante saber o impacto que este ato provoca. Assim, foi calculado o somatório das exposição do doente, a dose total e a percentagem de exposição adicional associada à

Tabela 5: Diferença percentual entre a média da dose de uma radiografia e média da dose total.

	x DAP (Gy.cm2)	x dose total (Gy.cm2)	Percentagem da diferença
Abdómen	18,51	40,80	54%
C. Lombar	22,71	52,70	56%
Bacia	32,01	59,68	46%

serem fornecidos na workstation; em algumas situações não ter sido possível identificar a causa da repetição do exame, e o facto da dimensão da amostra ser condicionada pelo espaço em disco da workstation de trabalho uma vez que as repetições não ficam registadas no PACS.

CONCLUSÃO

As radiografias da coluna lombar, o abdômen e a bacia foram as mais repetidas neste estudo e as duas causas de repetição encontradas mais comuns, centragem e posicionamento, são concordantes com a descrita em literatura.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os fatores de exposição e os valores de dose. Os valores de exposição associados à exposição adicional por repetição correspondem ao dobro da exposição quando não há falhas, fazendo repensar que este valor adicional de exposição poderia corresponder a um follow-up mais curto.

REFERÊNCIAS

1. Uffmann M, Cornelia, SP. Digital radiography: The balance between image quality and required radiation dose. 2009. [http://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(09\)00354-4/abstract](http://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(09)00354-4/abstract).
2. American College of Radiology.ACR-AAPM practice parameter for diagnostic reference levels and achievable doses in medical x-ray imaging.2014. Disponível em: <http://www.acr.org/~media/796DE35AA407447DB81CEB5612B4553D.pdf>.
3. Xavier AM, Moro JT, Heilbron PF. Princípios básicos de segurança e proteção radiológica. 3ª edição. 2006. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/spr-cadastro/SegurancaProtRad.pdf>.
4. Lima JJP. Técnicas de diagnóstico com raio X aspectos físicos e biofísicos. 2ª edição. Imprensa da Universidade de Coimbra. 2009.
5. Jornal Oficial da União Europeia. Diretivas.2014. Disponível em:http://art-radioterapia.org/wp-content/uploads/2013/08/DIRETIVA_2013_59_EURATOM_DO_CONSELHO_DE_05DEZ2013.pdf.
6. Radiation protection no 159 European commission guidelines on Clinical audit for medical radiological practices (diagnostic radiology, nuclear medicine and radiotherapy).2009.Disponível em: <http://www.ehrs.eu/uploads/files/54eb49f5-5608-4f82-b211-7ec250ace4bd.no%20159%20%E2%80%9494%20european%20commission%20guidelines.pdf>.
7. Waaler D, Hofmann B.Image rejects/retakes-radiographic challenges. Oxford University Press.2010.139 (1-3). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sci-hub.org/pubmed/20159914>.
8. Mahesh M. MDCT Physics. The Basics- Technology, Image Quality and Radiation Dose.2009.
9. European Comissiona. European Guidelines on Quality Criteria for Diagnostic Radiographic Images.1996. Disponível em: <ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp5-euratom/docs/eur16261.pdf>.
10. Foos DH, Sehnert WJ, Reiner B, Siegel EL, Segal A, Waldman DL. Digital Radiography Reject Analyses: Data Collection Methodology, Results, and Recommendations from an In-depth Investigation at two Hospitals.2009. 22(1).Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3043667/>.
11. American College of Radiology.ACR-AAPM practice parameter for diagnostic reference levels and achievable doses in medical x-ray imaging.2014. Disponível em: <http://www.acr.org/~media/796DE35AA407447DB81CEB5612B4553D.pdf>.
12. Gonçalves FGM. Análise do erro durante a realização de radiografias digitais em situação de urgência: estudo comparativo entre dois hospitais. Faculdade de Motricidade Humana.2009. Disponível em: <https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/1755/1/Documento%20Definitivo%20da%20Tese.pdf>.
13. Nol L, Isouard G, Mirecki LA. Digital repeat Analyses; setup and operation.Journal of Digital Imaging. Post Jun 2006. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10278-005-8733-1#page-1>.

14. Prieto C et al. Image Retake Analyses in digital Radiography Using DICOM Header Information.2009.22(4). Disponible em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3043704/>.
15. Hofmann B , Rosanowsky TB , Jensen C, Wah KHC. Image rejects in general direct digital radiography.2015. 4 (10). 1-6. Disponible em: <http://arr.sagepub.com/content/4/10/2058460115604339.full.pdf+html>.
16. Jabbari N, Zeinali A, Rahmatnezhad L. Patient dose from radiographic rejects/repeats in radiology centers of Urmia University of Medical Sciences, Iran. 2012. 4 (2). 1-7. Disponible em: http://file.scirp.org/Html/8-8201535_17487.htm.
17. Yousef M , Edward C , Ahmed H , Bushara L, Hamdan A , Elnaiem N. Films Reject Analysis for Conventional Radiography in Khartoum Hospitals. 2013. Disponible em: https://www.researchgate.net/publication/258152599_Films_Reject_Analysis_for_Conventional_Radiography_in_Khartoum_Hospitals.

IMPACTO DAS DOENÇAS DERMATOLÓGICAS NA QUALIDADE DE VIDA: DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX E EUROQOL 5D - CORRELAÇÃO

RESUMEN

A pele é o maior órgão do corpo humano, tendo a capacidade de se adaptar às variações do meio ambiente e às necessidades do organismo que protege, cobrindo-o na sua totalidade. Trata-se de um órgão multifuncional, complexo e heterogêneo, caracterizado por uma estrutura própria que se apresenta em camadas independentes. A execução deste estudo teve como objetivo a verificação da correlação entre o questionário geral para o estado de saúde, EQ-5D e o questionário específico para doenças de pele, DLQI, a fim de verificar se o EQ-5D é ou não viável no cálculo de ganhos de qualidade de vida para doenças de pele, usando a fórmula, EQ-5D utility score = $0.9297 - [0.0219 \times (\text{DLQI total score})]$. A recolha de dados que suportam o estudo foi efetuada através da pesquisa de artigos nas plataformas online Pubmed, Google Académico, b-on e SciELO. A amostra é constituída por 548 pessoas residentes em Portugal e cuja média de idades total é de 32,96 anos $\pm 12,73$. O DLQI total score médio é de 4,6953 $\pm 5,19107$, o EQ-5D utility score médio obtido através do padrão do Reino Unido é de 0,85031 $\pm 0,163310$ e o EQ-5D utility score obtido através da fórmula é 0,826874 $\pm 0,1136844$. De acordo com os resultados obtidos é viável o uso do EuroQol-5D no cálculo de ganhos de qualidade de vida para doenças de pele. O facto das patologias cutâneas se encontrarem expostas traz bastantes implicações relacionadas com a qualidade de vida dos doentes e provocam um enorme impacto psicológico na vida dos pacientes.

Palavras chave: Doenças dermatológicas, qualidade de vida, DLQI, EQ-5D.

ABSTRACT

The skin is the largest organ of the human body, having the ability to adapt to changes in the environment and the needs of the body that protects, covering it in its entirety. This is a multifunctional, complex and heterogeneous organ, characterized by a structure which is presented in independent layers. The implementation of this study aimed to check the correlation between the general questionnaire for health, EQ-5D and the specific questionnaire for skin diseases, DLQI in order to verify that the EQ-5D is or not feasible in calculating quality of life benefits for skin diseases using the formula, EQ-5D utility score = $0.9297 - [0.0219 \times (\text{DLQI total score})]$. The collection of data supporting the study was conducted by research articles on online platforms Pubmed, Google Scholar, b-on and SciELO. The sample consists of 548 living in Portugal and whose average total age is 32.96 years ± 12.73 . The DLQI average total score is 4.6953 ± 5.19107 , the EQ-5D utility average score obtained through the UK standard is 0.85031 ± 0.163310 and the EQ-5D utility score obtained by the formula is 0.826874 ± 0.1136844 . According to the results obtained using EuroQol-5D for calculating quality of life benefits for skin diseases is feasible. The fact that the skin conditions be exposed brings plenty of implications related to the quality of life of patients and causes a huge psychological impact on patient's lives.

Key words: Dermatological diseases, quality of life, DLQI, EQ-5D.

INTRODUÇÃO

A Dermatologia é a especialidade médica responsável pelo diagnóstico e tratamento das doenças da pele, dos anexos cutâneos (cabelos e unhas) e das mucosas (oral e genital) (1,2).

A pele é o maior órgão do corpo humano representando 15% do peso corporal, faz a comunicação entre o meio interno e o meio externo do corpo, e está ligada aos grandes

sistemas de regulação do corpo e da mente (3-6). Existe uma estreita relação entre a pele e o sistema nervoso, pois a pele, como via de comunicação e percepção visível com o mundo externo, exterioriza as emoções, sob a forma de rubor, arrepios, ou mesmo adoecendo (4,7).

A pele pode ser compreendida como sendo um sistema nervoso externo que comunica com o sistema nervoso

CORRESPONDENCIA

Ana Fonseca ¹

Ana Batista ¹

1. Instituto Politécnico de Coimbra, ESTESC- Coimbra Health School, Farmácia, GIAF Rua 5 de Outubro S. Martinho do Bispo Apartado 7006, 3040 - 854 Coimbra, Portugal.

Correo Autor:

paula_fonseca@estescoimbra.pt

interno, uma vez que ambos são formados pela ectoderme e têm em comum neuromoduladores, péptidos e sistemas bioquímicos de informação interna. Uma das funções da pele é representar o indivíduo como ser único, por exemplo, através das impressões digitais, que são diferentes em todos os indivíduos, tendo por isso um papel importante no processo de desenvolvimento da identidade ^(4, 8).

A sociedade em que vivemos impõe padrões de estética e beleza bem demarcados, sendo o objetivo da maioria das pessoas alcançá-los. Em pacientes com problemas dermatológicos, o sentimento de inadequação e o estigma vivenciado são evidentes diante de tais exigências externas relativamente ao padrão estético criado. Há por isso, por parte do portador, uma sensação de discriminação quanto à aparência física, o que provoca uma grande insatisfação consigo mesmo. O processo de adaptação à doença de pele pode tornar-se um foco causador de stress, assim como, a própria doença pode agravar-se ou ser consequência desses mesmos episódios ^(4, 9).

Muitas vezes, ter uma doença de pele, é interpretado pelos outros como ter falta de higiene, ser feio e contagioso, o que provoca influências negativas na relação com o outro. Neste contexto, ocorre um afastamento bilateral, ou seja, não só o doente é repudiado pela sociedade, como também ele próprio se sente rejeitado, com vergonha e isola-se devido à baixa auto-estima ^(5, 10).

O impacto psicossocial das patologias cutâneas pode levar a um decréscimo significativo no bem-estar emocional, social, escolar ou laboral, e influenciar negativamente na evolução da doença e na resposta aos tratamentos. O facto das patologias e lesões cutâneas possuírem baixo nível de mortalidade, leva a que se subestime a sua morbilidade e importância como problema de saúde pública ^(1, 2, 5).

O fato das doenças de pele serem visíveis a outras pessoas implica que os pacientes não sofram somente dos efeitos

da própria doença, como também da reação que a doença de pele pode provocar nos outros indivíduos ⁽¹¹⁾.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define qualidade de vida como “a percepção do indivíduo acerca da sua posição na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. A qualidade de vida compreende múltiplas dimensões da vida humana como, a dimensão física, psicológica e social, devido ao seu carácter integrador, inter-relacional e multidimensional. São muitos os fatores que influenciam o grau de impacto que as doenças têm na QoL (Quality of Life) do doente, nomeadamente, características individuais, história natural da doença, região corporal afetada e duração da doença. Para além disso, fornece informações acerca do bem-estar do paciente, sendo essencial para a avaliação do benefício das intervenções médicas, fornecendo evidências sobre o impacto da doença e do tratamento da vida do paciente. Para medir a QoL recorre-se ao uso de questionários específicos e validados que abrangem a forma como a vida dos pacientes pode ser afetada pela doença ⁽⁵⁾⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

O Dermatology Life Quality Index (DLQI), criado em 1994, foi o primeiro questionário validado a avaliar especificamente o impacto das doenças Dermatológicas na Qualidade de Vida dos seus portadores ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

O EuroQol-5D (EQ-5D), desenvolvido em 1987 pelo EuroQol Group, é um questionário validado, aplicável a uma ampla gama de condições de saúde e tratamentos, fornecendo um perfil descritivo simples e um valor de índice único para o estado de saúde que pode ser usado na avaliação clínica e económica dos cuidados de saúde, bem como, em inquéritos de saúde da população ⁽¹⁸⁻²⁶⁾.

A execução deste estudo teve como objetivo principal a verificação da correlação entre o questionário geral para o estado de saúde, EQ-5D21 e o questionário específico

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

para doenças de pele, DLQI16, a fim de verificar se o EQ-5D é ou não viável no cálculo de ganhos de qualidade de vida para doenças de pele, utilizando a fórmula:

$$\text{EQ-5D utility score} = 0.9297 - [0.0219 \times (\text{DLQI total score})]$$

27

As Hipóteses de Investigação que foram utilizadas foram as seguintes:

- H1- EQ-5D utility score = $0.9297 - [0.0219 \times (\text{DLQI total score})]$.
- H2- EQ-5D utility score $\neq 0.9297 - [0.0219 \times (\text{DLQI total score})]$.

Onde:

- EQ-5D utility score – Variável dependente
- DLQI total score – Variável independente

MATERIAL E MÉTODO

O presente trabalho apresenta um tipo de estudo observacional, descritivo, correlacional e transversal.

Para a elaboração do presente trabalho, foi efetuada uma recolha de dados que suportam o estudo através da pesquisa de artigos nas plataformas online Pubmed (US National Library of Medicine National Institutes of Health), Google Académico, b-on (biblioteca do conhecimento online) e SciELO (Scientific Electronic Library Online), tendo-se utilizado para isso as palavras-chave “Doenças dermatológicas; Qualidade de Vida; DLQI; EQ-5D” e o correspondente em inglês “Dermatological diseases; Quality of Life; DLQI; EQ-5D” e ainda foram consultados manuais e publicações periódicas de referência na área.

A recolha dos dados estatísticos foi realizada com a consentida colaboração dos pacientes com doenças de pele, através do preenchimento dos questionários DLQI

(Forma Experimental Portuguesa, Lisboa, 2004)¹⁶ e EQ-5D-5L (versão portuguesa)²¹ em suporte físico e online durante o período de Setembro de 2015 a Abril de 2016. Apesar dos questionários estarem disponíveis online, a sua aplicação para fins académicos requer autorização das instituições por eles responsáveis. O uso do DLQI foi autorizado pela Universidade de Cardiff e o do EuroQol-5D pelo EuroQol Group.

O DLQI é constituído por 10 questões de escolha múltipla, cujas hipóteses de resposta são «Muito; Bastante; Um pouco; Nada; Não aplicável; Sim e Não» e analisa parâmetros em seis áreas «Sintomas e Sensações; Atividades Habituais; Lazer; Trabalho e Escola; Relações Pessoais e Tratamento» ^(16, 28).

Neste estudo, foi usada a versão EQ-5D-5L do EuroQol Group, que, ao contrário da versão inicialmente lançada, usa 5 níveis de resposta, o que aumenta significativamente a sensibilidade e fiabilidade do questionário ⁽²³⁾.

O EQ-5D-5L é formado por 5 questões de escolha múltipla, abordando as áreas de «Mobilidade; Cuidados Pessoais; Atividades Habituais; Dor/Mal-Estar e Ansiedade/Depressão», e por uma régua escalada numericamente de 0 a 100 (EQ VAS – EuroQol Visual Analogue Scale), de forma a poder-se quantificar o estado de saúde, variando da “pior saúde que se possa imaginar (0)” e a “melhor saúde que possa imaginar (100)”. Cada uma das questões tem como hipóteses de resposta «Não tenho problemas; Tenho problemas ligeiros; Tenho problemas moderados; Tenho problemas graves e Tenho problemas extremos». O estado de saúde é classificado, respetivamente, de 1 a 5, consoante a hipótese escolhida ^{(18–26)(29)}.

A amostra é então constituída por 548 pacientes de diferentes faixas etárias (>18 anos), com diferentes doenças de pele e, que tenham preenchido ambos os inquéritos aplicados.

Os critérios de inclusão abrangem todos os indivíduos portadores de doenças de pele que tenham preenchido ambos os questionários no mesmo espaço temporal.

Excluíram-se os indivíduos menores de 18 anos e não portadores de doenças de pele.

Após o preenchimento dos questionários, os dados foram introduzidos e tratados em Microsoft Office Excel 2007 e IBM SPSS Statistics 23 tendo posteriormente sido calculados os valores do DLQI e do EQ-5D-5L para saber a diferença entre o valor real e o valor obtido pela fórmula (16, 21). O valor real do EQ-5D-5L foi calculado inserindo os valores associados ao estado de saúde no EQ-5D-5L Crosswalk Index Value Calculator Version 1.1, usando como valores padrão, os value sets utilizados no Reino Unido (EQ-UK) (26).

Para o cálculo dos valores do DLQI, os scores atribuídos a cada resposta, tal como mostra a Tabela 1, foram:

Tabela 1: Score atribuído a cada resposta do DLQI (16, 28).			
Resposta		Score	
Muito		3	
Bastante		2	
Um pouco		1	
Nada		0	
Não aplicável		0	
Não respondeu		0	
Questão nº7	Sim		3
	Não	Bastante	2
		Um pouco	1
		Nada	0

O total do score das 10 questões varia entre 0 e 30, conforme a Tabela 2, onde:

Tabela 2: Score total do DLQI (16, 28).	
0-1	Sem efeitos na vida do paciente
2-5	Poucos efeitos na vida do paciente
6-10	Efeitos moderados na vida do paciente
11-20	Efeitos graves na vida do paciente
21-30	Efeitos extremos na vida do paciente

Tal como foi referido, a estatística utilizada foi a descritiva. Foi imprescindível o recurso ao uso do computador, internet, do Mendeley Desktop 1.16.1, Microsoft Office Word e Excel 2007, IBM SPSS Statistics 23 e uma impressora. Foi também necessário a utilização da rede wireless da ESTeSC para ter acesso ao full text de alguns artigos utilizados.

Os dados obtidos são confidenciais e destinam-se exclusivamente para fins académicos. Por isso, serão garantidos todos os princípios de confidencialidade, sigilo e anonimato. Foi também cumprido o consentimento informado dos inquiridos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra total é constituída então por 548 pessoas residentes em Portugal, sendo 128 do sexo masculino e 420 do sexo feminino, e cuja média de idades total é de 32,96 anos $\pm 12,73$ (36,27 anos para o sexo masculino e 31,95 para o feminino).

O estado civil predominante é o de "solteiro", com 57,5%, seguido de "casado/união de facto" com 34,5% e, por fim, "separado/divorciado/viúvo", com 8,0%.

O nível de escolaridade adquirido pelos inquiridos, assim como, a sua área e situação profissional estão indicados na Tabela 3. Como se observa na Tabela 3, a maioria dos inquiridos apresenta um nível de ensino superior (56,6%), é estudante (32,5%) e trabalha por conta de outrem (49,6%).

Não se verificaram relações causais entre a profissão e a patologia enumerada.

As patologias mais frequentemente referidas pelos inquiridos, correspondendo ao diagnóstico principal, estão indicadas na Tabela 4. Destas, as que mais se destacam

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Tabela 3: Características profissionais dos inquiridos.

		Frequência	%
Nível de Ensino	Primário	3	0,5
	Básico	24	4,4
	Secundário	211	38,5
	Superior	310	56,6
Área Profissional	Estudante	178	32,5
	Saúde	78	14,2
	Educação	56	10,2
	Comercial	22	4,0
	Administrativa	61	11,1
	Engenharia	23	4,2
	Contabilidade/Finanças/Banca	31	5,7
	Outras áreas de ensino superior	33	6,0
	Outras áreas	35	6,4
	n.r	31	5,7
Situação Profissional	Reformado	13	2,4
	Desempregado	71	13,0
	Trabalhador por conta de outrem	272	49,6
	Trabalhador por conta própria	44	8,0
	Estudante	147	26,8
	n.r	1	0,2

* n.r = não respondeu

são a Acne (9,9%), a Celulite (7,3%), a Dermatite Atópica (5,3%), a Dermatite de Contacto (4,2%), as Estrias (10,0%), o Herpes (5,7%), a Psoríase (16,6%), a Rosácea (4,0%), Varizes/Derrames (4,7%) e Vitiligo (4,0%).

No conjunto de Outros diagnósticos menos frequentes, incluem-se patologias como: Pitiríase simples e Verrugas (1,1%); Candidíase, Fotoenvelhecimento, Hiperidrose e Micose (0,7%); Acanthose nigricans, Hiperpigmentação, Quisto e Urticária (0,5%); Cancros de pele e dermatoses pré-cancerosas, Cicatrizes/Quelóides hipertróficos e Prurigo Estrófulo (0,4%); Melasma, Ictiose Lamelar, Hidrosadenite Supurativa, Hipomelanose macular progressiva, Dermografismo, Tinea Corporis, Aftas, Necrobiose lipoídica e Piebaldismo (0,2%). A percentagem apresentada refere-se a cada uma das doenças enumeradas (Tabela 4).

O perfil dos inquiridos, relativamente à idade e ao sexo em função da patologia referida, está descrito na Tabela 5.

Tabela 4: Patologias mais frequentes.

Patologia	Frequência	%
Acne	54	9,9
Calvície/Outras alopecias	12	2,2
Celulite	40	7,3
Dermatite atópica	29	5,3
Dermatite de contacto	23	4,2
Dermatite Seborreica	11	2,0
Estrias	55	10,0
Fotossensibilidade	13	2,4
Frieiras	10	1,8
Herpes	31	5,7
Lúpus eritematoso	10	1,8
Pé de atleta	16	2,9
Pelos encravados	12	2,2
Psoríase	91	16,6
Rosácea	22	4,0
Sardas	16	2,9
Varizes/Derrames	26	4,7
Vitiligo	22	4,0
Outros diagnósticos menos frequentes	55	10,0

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Tabela 5: Patologias mais frequentes.

Patologia	Idade média	Sexo	
		M	F
Acne	23,28	10	44
Calvície/Outras alopecias	40,58	12	0
Celulite	30,08	3	37
Dermatite atópica	28,45	5	24
Dermatite de contacto	35,26	3	20
Dermatite Seborreica	34,18	3	8
Estrias	26,82	8	47
Fotossensibilidade	32,00	0	13
Frieiras	26,20	5	5
Herpes	34,68	10	21
Lúpus eritematoso	40,30	0	10
Pé de atleta	35,06	11	5
Pelos encravados	25,17	2	10
Psoríase	38,97	18	73
Rosácea	33,27	4	18
Sardas	31,31	3	13
Varizes/Derrames	39,12	2	24
Vitiligo	37,68	8	14

É importante referir que, 68,5% dos que referem ter Acne são estudantes, o que seria de esperar, uma vez que a doença se manifesta maioritariamente na adolescência 30,31. O mesmo se passa quanto à Celulite e às Estrias, respetivamente, 42,5% e 49,1% dos inquiridos, são estudantes. As outras patologias encontram-se distribuídas uniformemente, não se encontrando aglomerados significativos, como os acima referidos (Tabela 5).

A duração das patologias está representada na Tabela 6. Os valores apresentados encontram-se em percentagem, sendo que, para cada patologia, está destacado o valor correspondente à maior percentagem.

Como se pode observar na Tabela 6, a maioria das patologias dura há mais de 10 anos, tendo como fator comum, tratem-se de doenças crónicas. Outro fator importante é que quanto maior a duração da doença, maior se espera que seja o seu impacto na QoL ⁽¹³⁾.

Tabela 6: Duração das patologias.

Patologia	Duração				
	<6 meses	6 meses-1 ano	1-5 anos	5-10 anos	>10 anos
Acne	0	3,7	46,3	31,5	18,5
Calvície/Outras alopecias	0	8,3	33,3	16,7	41,7
Celulite	0	7,5	35,0	30,0	27,5
Dermatite atópica	3,4	3,4	13,8	20,7	58,6
Dermatite de contacto	13,0	17,4	21,7	8,7	39,1
Dermatite Seborreica	9,1	9,1	27,3	9,1	45,5
Estrias	0	3,6	25,5	34,5	36,4
Fotossensibilidade	23,1	0	38,5	15,4	23,1
Frieiras	40,0	20,0	0	10,0	30,0
Herpes	30,0	6,7	3,3	16,7	43,3
Lúpus eritematoso	0	0	0	30,0	70,0
Pé de atleta	43,8	6,3	12,5	18,8	18,8
Pelos encravados	16,7	0	33,3	33,3	16,7
Psoríase	1,1	1,1	15,4	14,3	68,1
Rosácea	0	0	31,8	22,7	45,5
Sardas	0	0	0	12,5	87,5
Varizes/Derrames	0	0	36,0	12,0	52,0
Vitiligo	0	0	13,6	18,2	68,2

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Dos 23 inquiridos que referiram como patologia principal a Dermatite de Contacto, apenas 18 apontaram o alergénio responsável pela manifestação da doença. A Tabela 7 apresenta os alergénios indicados em função da frequência com que foram referidos.

Tabela 7: Alergénio responsável pela manifestação da Dermatite de Contacto.

Alergénio	Frequência
Dermocosméticos	6
Metais	10
Alimentos	2
Látex	1
Têxteis	3
Químicos	4

Estima-se que estejam identificados mais de 3000 compostos alergénicos, que quando em contacto com o organismo de um paciente alérgico causa uma reação alérgica, entre os quais se destacam os metais, cosméticos, alimentos, látex, têxteis e produtos químicos. Na classe dos metais os mais comuns são o níquel, presente em bijutarias, fivelas, moedas, relógios; o crómio presente no cimento, corantes têxteis e pigmentos para maquilhagem e o cobalto, que se encontra maioritariamente em tintas, têxteis, vernizes e maquilhagem. Cosméticos como maquilhagem, produtos de higiene, perfumes e outros produtos de aplicação cutânea, têm na sua constituição compostos que podem causar alergias. Desses constituintes fazem parte as fragrâncias, presentes na grande maioria dos cosméticos; conservantes como Euxil K 400, Kathon CG, Quaternium e o Bálsamos do Peru ⁽³²⁾.

Segundo o Comité Científico de Segurança dos Consumidores, da Comissão Europeia, algumas substâncias presentes nas fragrâncias causam alergias cutâneas a cerca de 1-3% da população europeia. Considerou-se que os alergénios (HICC “Hydroxyl- Isohexylcyclohexene Carboxaldehyde”, atranol e cloroatranol) são proibidos na composição de produtos dermocosméticos e que, outros compostos alergénicos sejam devidamente identificados

nos rótulos, bem como tenham limite de concentrações ^(33, 34).

Alimentos como os mariscos, lacticínios, frutos secos e ovo podem causar alergias alimentares com exacerbações cutâneas, como urticária e edemas. A borracha, o N-isopropil-N’fenil-parafenileno-diamina, corantes têxteis, tecidos sintéticos e a resina butilfenolformaldeído são compostos alergénicos presentes em vestuário e calçado; também o látex presente em algum vestuário e anticoncecionais é alergizante. Por fim, químicos como o amoníaco e o formaldeído, presentes nomeadamente em produtos de limpeza e outros pesticidas são alergizantes (Tabela 7) ⁽³²⁾.

A Tabela 8 apresenta os valores de frequência e percentagem dos principais locais de predominância das lesões, assim como, a patologia com maior predominância

Tabela 8: Principais locais de predominância das patologias.

Local de Predominância das Lesões	Frequência	%	Patologia Prevalente
Pés	34	4,9	Pé de Atleta (100%)
Mãos	45	6,6	Frieiras (60,0%)
Pernas	99	14,4	Varizes/Derrames (84,0%)
Glúteos	47	6,8	Celulite (47,5%)
Todo Corpo	31	4,5	Psoríase e Vitiligo (18,3%)
Costas	22	3,2	Acne (13,2%)
Abdómen	30	4,4	Estrias (20,0%)
Rosto	119	17,3	Rosácea (100%)
Couro Cabeludo	71	10,3	Calvície (100%)
Lábios	30	4,4	Herpes Labial (100%)
Braços	24	3,5	Fotossensibilidade (23,1%)
Cotovelos	32	4,7	Psoríase (26,2%)
Joelhos	15	2,2	Psoríase (13,1%)
Genitais	13	1,9	Vitiligo (23,8%)
Outros locais menos frequentes	75	10,9	

nesse local.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

O local da lesão tem um grande impacto na QoL, isto porque, caso as lesões se encontrem em áreas da pele descobertas, causa vergonha, ansiedade e tristeza, assim como, condiciona a roupa que vestem e muitas vezes as relações sociais.^{6,10,13} O local com maior percentagem de resposta foi o rosto (17,3%). O fato da aparência facial ter um papel importante na percepção de si mesmo e na interação com os outros, faz com que as lesões na face tenham um impacto significativo na QoL ⁽³⁵⁾. As lesões nas mãos, mesmo que não contagiosas, são vistas com desconfiança e aversão pelos outros ⁽³⁶⁾.

Outros locais indicados pelos inquiridos são as unhas (4,8% Psoríase), o nariz (10,0% Dermatite Seborreica), o peito (23,1% Fotossensibilidade), o pescoço (15,4% Fotossensibilidade), as mamas (10,9% Estrias), o pulso (13,6% Dermatite de Contacto), as pregas cutâneas (14,8% Dermatite Atópica) e as virilhas (25,0% Pelos Encravados) (Tabela 8).

Das 305 pessoas que indicaram ter outras patologias, para além daquela que consideram como principal, as mais apontadas são Acne (5,1%), Celulite (14,9%), Estrias (15,4%), Frieiras (5,1%), Herpes Labial (6,2%), Pelos

Hirsutismo	10	1,5
Micose	16	2,5
Pelos encravados	42	6,5
Prurigo Estrófulo	10	1,5
Rosácea	13	2,0
Sardas	24	3,7
Varizes e Derrames	35	5,4
Outras doenças menos frequentes	78	12,1

Encravados (6,5%) e Varizes/Derrames (5,4%) (Tabela 9). No grupo designado de outras doenças menos frequentes, incluem-se, entre outras patologias, a Neurofibromatose Tipo 1, Pioderma Gangrenosa, Eritema Nodoso, Pitiríase Rósea, Eczema Disidrótico, Grânulos de Fordyce, com uma prevalência de 0,2% (Tabela 9).

Os resultados obtidos em cada questão do DLQI estão representados na Tabela 10, apresentando os valores de frequência e percentagem e, a patologia com maior representação para cada opção de resposta.

Como se pode observar na Tabela 10, a psoríase é a patologia que mais dimensões afeta e, por isso, que causa um maior impacto na QoL, seguindo-se o Lupus Eritematoso e a Dermatite Seborreica.

A psoríase destaca-se nos sintomas cutâneos (33,0%), uma vez que causa prurido, ardor e descamação da pele; na roupa que vestem, isto porque a doença afeta grande parte do corpo, especialmente zonas visíveis, como os joelhos e cotovelos; as relações sociais (11,0%) e o trabalho e estudo, devido ao impacto psicológico da doença, que causa ansiedade, depressão, nervosismo, vergonha e isolamento; no desporto (13,3%), por vezes devido ao isolamento e medo do estigma social; na vida sexual (9,9%), ou por vergonha de exibir as lesões ao parceiro, ou devido à disfunção sexual que a doença pode provocar e nos tratamentos, que podem ser tópicos, sistémicos, de fototerapia, ou uma combinação de todos ⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Tabela 9: Outras patologias enunciadas.

Outras Patologias	Frequência	%
Acne	33	5,1
Dermatite de Contacto	21	3,2
Fotossensibilidade	21	3,2
Calvície/Outras alopecias	9	1,4
Candidíase	10	1,5
Celulite	97	14,9
Cicatrizes/Quelóides hipertróficos	13	2,0
Dermatite Atópica	20	3,1
Dermatite Seborreica	10	1,5
Estrias	100	15,4
Fotoenvelhecimento	14	2,2
Frieiras	33	5,1
Herpes Labial	40	6,2

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Tabela 10: Resultados do preenchimento do DLQI ¹⁶.

		Frequência	%	Patologia Prevalente
1. No último mês sentiu a pele irritada e mais sensível, comichão ou sensação de picadas?	Muito	58	10,6	Psoríase (33,0%)
	Bastante	90	16,4	D.S. (36,4%)
	Um Pouco	206	37,6	P.E. (83,3%)
	Nada	194	35,4	Herpes (71,0%)
2. No último mês sentiu-se embaraçado ou incomodado por causa do estado da sua pele?	Muito	55	10,0	D.S. (27,3%)
	Bastante	74	13,5	L.E. (30,0%)
	Um Pouco	223	40,7	D.A. (72,4%)
	Nada	196	35,8	Calvície (83,3%)
3. No último mês até que ponto o seu problema de pele prejudicou a sua vida normal (fazer compras, cuidar da casa, tratar das plantas, etc.)?	Muito	8	1,5	Fotoss. (7,7%)
	Bastante	29	5,3	L.E. (30,0%)
	Um Pouco	108	19,7	Frieiras (50,0%)
	Nada	403	73,5	Calvície e Sardas (100%)
4. No último mês a escolha da roupa que usou teve que ver com o estado da sua pele?	Muito	31	5,7	Psoríase (16,5%)
	Bastante	47	8,6	Psoríase (33,0%)
	Um Pouco	99	18,1	D.A. (41,4%)
	Nada	371	67,7	Calvície e Herpes (100%)
5. No último mês até que ponto o seu problema de pele afetou o convívio com outras pessoas ou mesmo os seus tempos livres?	Muito	12	2,2	Psoríase (11,0%)
	Bastante	29	5,3	Frieiras (20,0%)
	Um Pouco	99	18,1	P.E. (33,3%)
	Nada	408	74,5	Calvície (100%)
6. No último mês até que ponto o seu problema de pele o impediu de praticar desporto?	Muito	9	1,6	P.A (6,3%)
	Bastante	17	3,1	Psoríase (13,2%)
	Um Pouco	54	9,9	L.E. (30,0%)
	Nada	373	68,1	Calvície (91,7%)
	n.a	95	17,3	
7. No último mês o seu problema de pele impediu-o de trabalhar ou estudar?	Sim	11	2,0	L.E. (20,0%)
	Não	529	96,5	D.C, D.S, D.A, Calvície, Celulite, Herpes, P.A, P.E, Rosácea, Sardas e Varizes (100%)
	n.a	8	1,5	
Se a sua resposta foi NÃO, até que ponto a sua pele foi problema no trabalho ou na escola?	Bastante	18	3,3	Psoríase (11,0%)
	Um Pouco	144	26,3	Psoríase (50,0%)
	Nada	344	62,8	Calvície (100%)
	n.r	23	4,2	
8. No último mês, o estado da sua pele criou-lhe problemas no relacionamento com colegas de trabalho, o/a seu/sua companheiro(a), alguns amigos próximos ou familiares	Muito	6	1,1	L.E (10,0%)
	Bastante	15	2,7	D.S (9,1%)
	Um Pouco	73	13,3	P.E (25,0%)
	Nada	454	82,8	Calvície e D.A (100%)
9. No último mês até que ponto o seu problema de pele afetou a sua vida sexual?	Muito	13	2,4	L.E (10,0%)
	Bastante	19	3,5	Psoríase (9,9%)
	Um Pouco	58	10,6	Vitiligo (22,7%)
	Nada	378	69,0	Calvície (91,7%)
	n.a	80	14,6	

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

10. No último mês até que ponto os tratamentos para a sua pele lhe criaram problemas, por exemplo de sujar a casa ou lhe tomarem demasiado tempo?	Muito	10	1,8	Psoríase (9,9%)
	Bastante	40	7,3	Psoríase (20,9%)
	Um Pouco	114	20,8	D.S (63,6%)
	Nada	291	53,1	Calvície (83,3%)
	n.a	93	17,0	

O Lupus Eritematoso sobressai no estado da pele (30,0%), uma vez que pode provocar que pode provocar fotossensibilidade, rash malar e lesão discoide; nas atividades habituais (30%) e no trabalho ou estudo (20,0%), devido à sua capacidade física diminuída, o que impede a manutenção do mesmo ritmo precedente de vida e gera um conflito entre a vontade de fazer e a sua impossibilidade; nas relações sociais (10,0%), pois há tendência para o isolamento e sentimento de rejeição e na vida sexual (10,0%), uma vez que os movimentos reduzidos levam estas pessoas a preferir relacionamentos afetivos ^(40, 41). A Dermatite Seborreica tem impacto nos sintomas cutâneos (36,4%), devido ao prurido, irritação e descamação; no estado da pele (27,3%), que afeta maioritariamente o couro cabeludo, o nariz e as orelhas, com a formação e acumulação de placas descamativas ou crostas e nas relações sociais (9,1%), devido ao estigma e vergonha do aspeto das lesões ^(42, 43).

Após o preenchimento do DLQI e aplicado o score atribuído a cada resposta apresentada, obtém-se o score total,

Tabela 11: Frequência relativamente ao Score total do DLQI.		
Score Total	Frequência	%
0-1	161	29,4
2-5	226	41,2
6-10	88	16,1
11-20	62	11,3
21-30	11	2,0

resultante da soma dos scores das 10 questões. A Tabela 11 apresenta a frequência e percentagem do score total.

O valor médio do score total é de $4,6953 \pm 5,19107$, o que significa que se encontra no intervalo entre 2 e 5. Como se pode observar na Tabela 11, a maioria dos inquiridos

(41,2%) apresenta um score total entre 2 e 5, o que significa que a patologia apresenta “Poucos efeitos na vida do paciente”. No que se refere aos restantes intervalos de score total, 29,4% não sente efeitos da patologia na sua vida; 16,1% sente efeitos moderados; 11,3% sente efeitos graves e 2,0% sente efeitos extremos (o que significa que necessitam de uma intervenção urgente).⁴⁴ É importante referir, que os três intervalos de score mais graves apresentam uma percentagem significativa, relativamente ao impacto das patologias na sua vida. As patologias com maior score médio total são a Psoríase (9,90), o Lúpus Eritematoso (7,50), a Dermatite Seborreica (6,09) e o Vitiligo (5,55). Zachariae et al (2004), quando comparou os scores do DLQI dos diferentes diagnósticos, constatou que a psoríase era das que tinha um score mais elevado 45.

Comparando o valor médio do score total obtido neste estudo (4,6953), com os resultados obtidos noutros estudos, indica que estamos abaixo da média, o que evidencia que a qualidade de vida parece estar pouco afetada. No estudo brasileiro de validação para o Sul do Brasil realizado por Zogbi (2004) a média encontrada foi de 7,12; nos Estados Unidos foi 6,5 (Hahn et al, 2001); na Dinamarca de 7,9 (Zachariae et al, 2004) e, no estudo de validação do instrumento no Reino Unido, de Finlay e Khan (1994) foi de 7,3. ^{(7, 15)(45-47)}.

Os resultados do EuroQol-5D-5L estão representados na Tabela 12, mostrando para cada uma das cinco áreas abordadas, o número de indivíduos e a percentagem de resposta em função dos problemas.

Como se observa na Tabela 12, na área de Mobilidade e Cuidados Pessoais, 90,7 e 95,3% dos inquiridos,

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Tabela 12: Resultados do preenchimento do EuroQol-5D-5L ^{18,21,23,26,48}.

		Mobilidade		Cuidados Pessoais		Atividades Habituais		Dor/Mal-Estar		Ansiedade/ Depressão	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Problemas	Não Tenho	497	90,7	522	95,3	486	88,7	314	57,3	288	52,6
	Ligeiros	30	5,5	12	2,2	43	7,8	175	31,9	171	31,2
	Moderados	17	3,1	12	2,2	11	2,0	43	7,8	76	13,9
	Graves	4	0,7	2	0,4	7	1,3	14	2,6	10	1,8
	Extremos					1	0,2	2	0,4	3	0,5

respetivamente, não apresentam problemas, o que representa a grande maioria. Já nas áreas das Atividades Habituais, 7,8% apresenta problemas ligeiros; Dor/Mal-Estar, 31,9% têm problemas ligeiros, e, 7,8% problemas moderados, por último, na Ansiedade/Depressão, 31,2% têm problemas ligeiros e 13,9% problemas moderados. O valor médio do EQ-VAS, que se refere ao estado de saúde geral é de $76,4818 \pm 21,06223$. Tendo em conta que os valores do EQ-VAS variam entre 0 e 100, e que, 0 corresponde à “pior saúde que se possa imaginar” e 100 a “melhor saúde que possa imaginar”, podemos considerar que o estado de saúde geral dos inquiridos é consideravelmente bom.

Na Tabela 13 estão apresentadas as patologias com maior percentagem em cada uma das opções de resposta do EuroQol, no que se refere aos problemas em função das

cinco áreas. Observando a Tabela 13, conclui-se que a patologia que apresenta problemas mais graves nas cinco dimensões é o Lupus Eritematoso, seguindo-se as Varizes (3,8%), a Psoríase (2,2%) as Frieiras (20,0%), o Cancro de pele (50,0%), a Hiperidrose (25,0%) a Dermatite de Contacto (8,7%) e o Pé de Atleta (6,3%).

O valor médio do EuroQol utility score calculado a partir do valor padrão do EQ-UK é de $0,85031 \pm 0,163310$, enquanto que, o valor médio do EuroQol utility score calculado a partir da fórmula é $0,826874 \pm 0,1136844$.

A Tabela 14 apresenta um extrato dos valores obtidos pela fórmula e o seu correspondente obtido pelo valor padrão, como forma de mostrar a proximidade dos valores obtidos em ambos os cálculos.

Tabela 13: Patologias prevalentes relativamente aos resultados do EuroQol ^{18,21,23,26,48}.

		Mobilidade	Cuidados Pessoais	Atividades Habituais	Dor/Mal-Estar	Ansiedade/ Depressão
Problemas	Não Tenho	Fotoss./ Calvície/D.A/ D.S/Herpes/ Sardas/ Vitiligo (100%)	Acne/Calvície/D.A/ Estrias/Frieiras/ Herpes/P.E/Rosácea/ Sardas/Vitiligo (100%)	Calvície/D.A/Herpes/ P.E/Rosácea (100%)	Vitiligo (81,8%)	Calvície (75,0%)
	Ligeiros	L.E (40,0%)	L.E (20,0%)	Psoríase (23,1%)	D.A (51,7%)	P.E (50,0%)
	Moderados	L.E (20,0%)	L.E (10,0%)	L.E (20,0%)	L.E (40,0%)	L.E (30,0%)
	Graves	Varizes (3,8%)	Psoríase (2,2%)	L.E/Frieiras (20,0%)	L.E (20,0%)	D.C (8,7%)
	Extremos			Cancro de pele (50,0%)	Hiperidrose (25,0%)	P.A (6,3%)

Fotoss.=Fotossensibilidade; D.A=Dermatite Atópica; D.S=Dermatite Seborreica; L.E=Lupus Eritematoso; P.E=Pelos Encravados; D.C=Dermatite de Contacto; P.A=Pé de Atleta

Tabela 14: Extrato de valores adquiridos através da fórmula e do correspondente valor padrão.

EuroQol utility score-Fórmula	EuroQol utility score-EQ-UK
0,3603	0,311
0,7764	0,796
0,8421	0,848
0,9297	0,906

Observando os valores médios obtidos do EuroQol utility score-Fórmula e do EuroQol utility score-UK, assim como os valores obtidos através do extrato, pode concluir-se que existe uma correlação entre os valores e que, o EuroQol-5D é viável no cálculo de ganhos de qualidade de vida para doenças de pele.

CONCLUSÃO

Apesar das doenças dermatológicas apresentarem um índice de mortalidade bastante reduzido, causam um impacto psicológico grave e devem ser consideradas um problema de saúde pública. A pele é o nosso “cartão de visita” e o que nos apresenta ao mundo, sendo que muitas vezes o primeiro impacto ou imagem que temos do outro, erradamente ou não, é transmitido através do estado da nossa pele. A área da dermatologia encontra-se bastante negligenciada e esquecida. São poucos os estudos clínicos comparativos que comprovem a eficácia da terapêutica quando aplicada ao ser humano e a informação existente é muito genérica, não se aplicando a casos concretos. O facto das patologias desta especialidade clínica se encontrarem expostas, pois afetam o maior órgão do corpo humano, traz bastantes implicações relacionadas com a qualidade de vida dos doentes. É por isso de extrema importância e urgência que se encontrem estratégias eficazes e seguras que minimizem o sofrimento e impacto psicológico desta doença na vida dos afetados. Neste aspeto, os questionários validados específicos para doenças de pele e para o estado de saúde em geral, têm um papel fundamental, pois permitem a medição da qualidade de

vida através de parâmetros específicos, e auxiliam quer o médico, quer o paciente acerca da melhor estratégia a seguir.

É notável e ao mesmo tempo incompreensível a falta de informação ainda existente acerca das patologias dermatológicas, o que leva na maior parte das vezes a injustiças e estigmas na forma como os outros lidam com os pacientes. A verdade é que, na maioria das vezes, é esta falta de informação que leva a que estas doenças tomem proporções bastante graves.

Hoje em dia, e devido ao estado da economia do país, cada vez mais as pessoas se vêem obrigadas a estabelecer prioridades, mesmo ao nível da saúde, e obrigatoriamente alguns aspetos são descurados. Dá-se mais prioridade ao tratamento de patologias com maior impacto físico e debilitante, do que propriamente àquelas que só acarretam alterações visuais e psicológicas. Trata-se de um problema de saúde pública que pode colocar em risco um número elevado de doentes. Tal facto levanta mais um grande problema na área da dermatologia, pois esta não possibilita a igualdade de acesso ao tratamento a todos os doentes.

REFERÊNCIAS

1. Bernardes CA, Magalhães RF, Franca AFE da C, Morcillo AM, Velho PENF. Diagnóstico e Condutas Dermatológicas em uma Unidade Básica de Saúde. Rev Bras Educ Med. 2015;39(1):88-94. doi:10.1590/1981-52712015v39n1e02782013.
2. Weber M, Mazzotti N, Prati C, Cestari T. Aferição da qualidade de vida na avaliação global do paciente dermatológico. Rev do Hosp Clínicas Porto Alegre. 2006;26(2):35-44.
3. Azambuja R. Dermatologia integrativa: a pele em novo contexto. An Bras Dermatol. 2000;75(4):393-420.
4. Silva JDT da, Müller MC. Uma integração teórica entre

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

- psicossomática, stress e doenças crônicas de pele. *Estud Psicol.* 2007;24(2):247-256. doi:10.1590/S0103-166X2007000200011.
5. Ribeiro de Jesus PB, Santos I dos, Brandão E da S. A autoimagem e a autoestima das pessoas com transtornos de pele: uma revisão integrativa da literatura baseada no modelo de Callista Roy. *Aquichan.* 2015;15(1):75-89. doi:10.5294/aqui.2015.15.1.8.
 6. Ludwig MWB, Oliveira M da S, Muller MC, Moraes JFD de. Qualidade de vida e localização da lesão em pacientes dermatológicos. *An Bras Dermatol.* 2009;84(2):143-150. doi:10.1590/S0365-05962009000200007.
 7. Ludwig M, Redivo L, Zogbi H, Hauber L, Facchin T, Müller M. Aspectos psicológicos em dermatologia: avaliação de índices de ansiedade, depressão, estresse e qualidade de vida. *Psic.* 2006;7(2):69-76.
 8. Oliveira G. Pacientes difíceis en dermatología. *Rev Argentina Dermatologia.* 2015;96(4):1-30.
 9. Cavalcanti J, Cerdeira D, Nunes T, Costa S. Bem estar: a visão feminina sobre o fibro edema gelóide. *Fisioter Bras.* 2013;14(2):93-98.
 10. Ludwig M. O adoecimento da pele: um estudo de qualidade de vida, estresse e localização da lesão dermatológica. 2007.
 11. Boza JC. Qualidade de vida em pacientes adultos e pediátricos com vitiligo: estudo baseado em questionários de qualidade de vida genéricos e específicos. 2016.
 12. Dias ALP, Silva LD da. Perfil do portador de lesão crônica de pele: fundamento a autopercepção de qualidade de vida. *Esc Anna Nery.* 2006;10(2):280-285. doi:10.1590/S1414-81452006000200016.
 13. Taborda M, Weber M, Teixeira K, Lisboa A, Welter E. Avaliação da qualidade de vida e do sofrimento psíquico de pacientes com diferentes dermatoses em um centro de referência em dermatologia no sul do país. *An Bras Dermatol.* 2010;81(1):52-56.
 14. Coghi SL. Avaliação da qualidade de vida dos pacientes adultos com dermatite atópica. August 2005. doi:10.11606/D.5.2005.tde-02092005-152844.
 15. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-216. doi:10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.
 16. Finlay A, Khan G. © A Dermatology Life Quality Index. 1992. www.dermatology.org.uk.
 17. Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data. *Dermatology.* 2015;230(1):27-33. doi:10.1159/000365390.
 18. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Elsevier Sci Intl.* 1996;37:53-72.
 19. Devlin NJ, Krabbe PFM. The development of new research methods for the valuation of EQ-5D-5L. *Eur J Heal Econ.* 2013;14(S1):1-3. doi:10.1007/s10198-013-0502-3.
 20. Dolan P. Modeling Valuations for EuroQol Health States. *Lippincott-Raven Publ.* 1997;35(11):1095-1108.
 21. EuroQol Group. Portugal (Portuguese) © EuroQol Group EQ-5DTM. 2009.
 22. Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M, et al. A single European currency for EQ-5D health states. *Eur J Heal Econ.* 2003;4(3):222-231. doi:10.1007/s10198-003-0182-5.
 23. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011;20(10):1727-1736. doi:10.1007/s11136-011-9903-x.
 24. Roset M, Badia X, Mayo N. Sample size calculations in studies using the EuroQol 5D. *Kluwer Acad Publ.* 1999;8:539-549.
 25. Shaw J, Johnson J, Coons S. US Valuation of the EQ-5D Health States. *Lippincott Williams & Wilkins.* 2005;43(3):203-220.
 26. van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, et al. Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to

- EQ-5D-3L Value Sets. *Value Heal.* 2012;15(5):708-715. doi:10.1016/j.jval.2012.02.008.
27. Basra, Mohamed K. A., Cruz, P., Finlay, Andrew Yule, Piguet, Vincent and Salek M. The Dermatology Life Quality Index (DLQI) and EuroQol-5D (EQ-5D): is there a correlation between these two measures? [Abstract]. *J Invest Dermatol.* 2012;132:S72. doi:10.1038/jid.2012.300.
 28. Basra MKA, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol.* September 2008. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08832.x.
 29. Rogers KD, Pilling M, Davies L, Belk R, Nassimi-Green C, Young A. Translation, validity and reliability of the British Sign Language (BSL) version of the EQ-5D-5L. *Qual Life Res.* February 2016. doi:10.1007/s11136-016-1235-4.
 30. Webster G. Acne vulgaris. *Br Med J.* 2002;325(7362):475-479.
 31. Brenner FM, Rosas FMB, Gadens GA, Sulzbach ML, Carvalho VG, Tamashiro V. Acne: um tratamento para cada paciente. *Rev Ciências Médicas.* 2006;15(3):257-266. <http://periodicos.puc-campinas.edu.br/seer/index.php/cienciasmedicas/article/view/1117>.
 32. Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. *Dermatite de Contacto Alérgica.*; 2007. [www.spaic.pt/download_publicacoes.php?file=66](http://spaic.pt/download_publicacoes.php?file=66).
 33. Comité Científico da Segurança dos Consumidores - Comissão Europeia. Perguntas E Respostas: Comissão Lança Consulta Sobre as Fragrâncias Alergénicas.; 2014. http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-14-108_pt.htm.
 34. Carvalho R, Maio P, Amaro C, Santos R, Cardoso J. Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyrál) as allergen: experience from a Contact Dermatitis Unit. *Cutan Ocul Toxicol.* 2011;30(3):249-250. doi:10.3109/15569527.2011.554484.
 35. Balkrishnan R, McMichael AJ, Hu JY, et al. Correlates of health-related quality of life in women with severe facial blemishes. *Int J Dermatol.* 2006;45(2):111-115. doi:10.1111/j.1365-4632.2004.02371.x.
 36. Kadyk DL, McCarter K, Achen F, Belsito D V. Quality of life in patients with allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(6):1037-1048. doi:10.1016/S0190-9622(03)02112-1.
 37. Moreira F, Fernandes M, Magalhães E. A influência do estresse no desencadeamento e evolução da psoríase. *Brazilian J Surg Clin Res.* 2016;15(1):87-90.
 38. Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):861-867. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06502.x.
 39. Brito L, Pereira M da G. Variáveis individuais e familiares na psoríase: um estudo com doentes e parceiros. *Psicol Teor e Pesqui.* 2012;28(2):171-180. doi:10.1590/S0102-37722012000200005.
 40. Mattje GD, Turato ER. Life experiences with Systemic Lupus Erythematosus as reported in outpatients' perspective: a clinical-qualitative study in Brazil. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2006;14(4):475-482. doi:10.1590/S0104-11692006000400002.
 41. Bezerra E, Vilar M, Barbosa O, et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): Perfil Clínico-Laboratorial dos Pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e Índice de Dano nos Pacientes com Diagnóstico Recente. *Rev Bras Reumatol.* 2005;45(6):339-342.
 42. Formariz T, Spera L, Urban M, Cinto P, Gremião M. *Dermatite Seborreica: Causas, diagnóstico e tratamento.* *Infarma.* 2005;16(13-14):77-80.
 43. Sampaio ALSB, Mameri ÁCA, Vargas TJ de S, Ramos-e-Silva M, Nunes AP, Carneiro SC da S. *Dermatite seborreica.* *An Bras Dermatol.* 2011;86(6):1061-1074. doi:10.1590/S0365-05962011000600002.
 44. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Sam Salek M, Finlay AY. Translating the Science of Quality of Life into Practice: What Do Dermatology Life Quality Index Scores Mean? *J Invest Dermatol.* 2005;125(4):659-

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

664. doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23621.x.
45. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen H, Mortensen JT, Wulf HC. Dermatology Life Quality Index: Data from Danish Inpatients and Outpatients. *Acta Dermato-Venereologica* - Stock. 2000;80(4):272-276.
46. Zogbi H. Avaliação de qualidade de vida em pacientes com dermatoses: estudo de adaptação e validação do Dermatology Life Quality Index (DLQI) para uma amostra sul-brasileira. 2004.
47. Hahn HB, Melfi CA, Chuang T-Y, et al. Use of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in a midwestern US urban clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(1):44-48. doi:10.1067/mjd.2001.110880.
48. Janssen MF, Pickard AS, Golicki D, et al. Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study. *Qual Life Res*. 2013;22(7):1717-1727. doi:10.1007/s11136-012-0322-4.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS

ANTIMICROBIAL RESISTANCE MECHANISMS

RESUMEN

Os microrganismos que causam infecções e doenças sempre representaram um problema para o homem. Os antibióticos são os fármacos de maior sucesso implementados nos últimos 100 anos. A resistência a antibióticos reduz drasticamente a probabilidade de tratar eficazmente infecções e aumenta a morbidade e mortalidade associada a doenças bacterianas comuns, tendo sido considerada uma das maiores ameaças à saúde humana. O objetivo deste artigo de revisão consiste em descrever quais os mecanismos de resistência, conhecidos até ao momento, que estão associados a cada classe de antimicrobianos. Para exercer a sua função, o antibiótico tem de passar por diversas fases, qualquer alteração numa ou mais fases pode tornar a célula resistente ao antibiótico. Devido ao uso generalizado de antibióticos, a pressão evolutiva para o surgimento de resistência aos antibióticos é grande. Há uma crescente necessidade de otimizar o uso de antigos e novos antibióticos para o tratamento de diferentes patologias. O principal problema que se enfrenta com a terapia antimicrobiana é que depois de um novo medicamento ser introduzido, a resistência, mais cedo ou mais tarde, surge.

Palavras chave: Antimicrobianos, resistência, mecanismo de ação, mecanismo de resistência.

ABSTRACT

The microorganisms that cause infection and disease have always been a problem for humans. Antibiotics are the most successful drugs implemented in the last 100 years. Resistance to antibiotics drastically reduces the probability of effectively treating infections and increases the morbidity and mortality associated with common bacterial diseases, having been considered one of the greatest threats to human health. The purpose of this review article consists in describing the mechanism of resistance, known so far, that are associated to each class of antimicrobials. To perform its function, the antibiotic has to go through various stages, any change in one or more stages can make the cell resistant to the antibiotic. Due to the widespread use of antibiotics, evolutionary pressure for the emergence of antibiotic resistance is large. There is a growing need to optimize the use of old and new antibiotics for the treatment of different pathologies. The main problem that is faced with antimicrobial therapy is that after a new drug is introduced, the resistance sooner or later arises.

Key words: Antimicrobial, resistance, action mechanism, resistance mechanism.

INTRODUÇÃO

Os microrganismos que causam infeções e doenças sempre representaram um problema para o homem ⁽¹⁾. Foi por volta do início do século XX que se observaram grandes avanços no desenvolvimento de medicamentos antibacterianos ⁽¹⁾. Segundo a literatura encontrada, não existe consenso de quando e qual o primeiro antibiótico a surgir na história. Para alguns autores, Alexander Fleming ⁽²⁻⁴⁾ descobriu o primeiro antibiótico, a penicilina ⁽⁵⁾. Para esta descoberta são apontadas duas datas, uma vez que não existem certezas absolutas em que ano ocorreu: 1928 ^(3, 4, 6) e 1929 ^(2, 5) enquanto outros autores sugerem que foi o Salvarsan, (um arsénico) ⁽⁷⁻⁹⁾ descoberto por Ehrlich no início do século XX ⁽⁷⁻¹⁰⁾ e, mais tarde, o Prontosil (uma

sulfonamida) desenvolvido por Domag na década de 1930 ⁽⁷⁻⁹⁾.

Inicialmente, os antibióticos foram vistos como fármacos verdadeiramente milagrosos, contudo, por serem bastante caros e escassos, o acesso ao público em geral não foi imediato, tendo sido reservado apenas a militares durante a II Guerra Mundial ⁽¹¹⁾. O seu uso como quimioterápicos na prática clínica foi apenas em 1940 ⁽¹⁾⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Após o sucesso clínico da penicilina, a intensa pesquisa levou à descoberta de novos antimicrobianos, entre 1940 e 1960: “A era dos antibióticos” ⁽¹⁵⁾. Estes levaram à cura

CORRESPONDENCIA

Zelia Moreira ¹
Ana Pereira ²

1. Professora Instituto Politécnico de Coimbra, ESTESC-Coimbra Health School, Farmácia, Portugal.

2. Aluna Instituto Politécnico de Coimbra, ESTESC-Coimbra Health School, Farmácia, Portugal.

Correo Autor:

zeliabarbosa@estescoimbra.pt

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

de muitas doenças bacterianas e fúngicas ⁽⁵⁾. No entanto, a resistência não tardou a aparecer ^(1, 5, 11, 14, 16, 17).

Os antibióticos são os fármacos de maior sucesso implementados nos últimos 100 anos ⁽⁹⁾, tendo sido responsáveis pela redução da mortalidade infantil ^(18, 19) e aumento da esperança média de vida ⁽¹⁸⁾.

Contudo, o uso em massa de agentes antimicrobianos acarreta o problema da resistência, o qual se traduz na evolução rápida de estirpes bacterianas resistentes ^(3, 5). A resistência a antibióticos reduz drasticamente a probabilidade de tratar eficazmente infeções ^(6, 8, 19) e aumenta a morbilidade e mortalidade associada a doenças bacterianas comuns ^(6, 19), sendo considerada uma das maiores ameaças à saúde humana ^(6, 18). O número de infeções por bactérias multirresistentes está a aumentar globalmente ⁽¹⁸⁾. Estima-se que na Europa 25000 pessoas por ano faleçam devido a este tipo de infeções, custando 1,5 biliões de euros por ano à economia da União Europeia ⁽¹⁸⁾.

Existem inúmeras razões pelas quais a resistência bacteriana deve ser uma preocupação, entre as quais o facto das bactérias resistentes estarem a tornar-se cada vez mais comuns nas instituições de saúde; o tratamento geralmente falhar quando existe a presença de resistência, podendo haver graves consequências; bem como as bactérias resistentes poderem propagar-se e atingir a população em geral e não apenas as instituições de saúde, tornando-se um problema mais amplo ⁽¹⁾.

Ao longo dos anos, várias revisões sobre o tema da resistência antimicrobiana têm sido redigidas, como exemplos temos revisões de Lipsitch e Samore ⁽²⁰⁾; H. Normark e S. Normark ⁽²¹⁾; Levy e Marshall ⁽¹⁴⁾; Wright ⁽¹⁰⁾; Jayaraman ⁽⁸⁾; Andersson e Hughes ⁽¹⁹⁾; entre muitas outras. Apesar disso, nenhuma revisão abordou por completo todas as classes de antimicrobianos e os

mecanismos de resistência associados a cada uma.

Desta forma, o objetivo deste artigo de revisão consiste em descrever quais os mecanismos de resistência, conhecidos até ao momento, que estão associados a cada classe de antimicrobianos.

MATERIAL E MÉTODO

Tendo em conta o objetivo proposto anteriormente, optou-se por se executar um estudo do tipo descritivo. Para a escrita deste artigo foi realizada uma revisão de literatura que decorreu entre 10 de Outubro de 2014 e 22 de Junho de 2015, durante a qual se procedeu à pesquisa de artigos científicos sem intervalo temporal (pois pretendeu-se obter toda a informação possível), através dos motores de busca: Biblioteca do Conhecimento Online (B-On), National Library of Medicine (PubMed) e Google Scholar.

Com vista a seleccionar documentos com informações úteis para a elaboração do artigo foram utilizados termos de pesquisa específicos como: “antimicrobial resistance”, “antimicrobial drug resistance”, “selection and evolution of resistance to antimicrobial drugs”, “antimicrobial drug discovery”, “antimicrobial resistance mechanisms”, tendo sido estes combinados com os operadores booleanos “AND” e “OR”. Seguindo a metodologia descrita anteriormente, foram encontrados 135 artigos científicos publicados entre 1993 e 2015. Após a aplicação dos critérios estabelecidos e da leitura dos títulos e resumos, foram seleccionados artigos. Destes 135 artigos 41 foram excluídos por não estarem de acordo com o objetivo deste estudo, tendo-se utilizado para a escrita deste artigo os restantes.

RESULTADOS

Para exercer a sua função, o antibiótico tem de passar por

diversas fases ⁽⁸⁾. Primeiro é necessário que este entre na célula (influxo), sendo que entrando tem de permanecer estável e acumular-se nas concentrações inibitórias ⁽⁸⁾. Além disso, em alguns casos, é preciso que este seja convertido na sua forma ativa ⁽⁸⁾. Por último, o antibiótico tem de localizar e interagir com o(s) seu(s) alvo(s) de forma a desempenhar a sua função ⁽⁸⁾. Qualquer alteração numa ou mais fases pode tornar a célula resistente ao antibiótico ⁽⁸⁾. Nos próximos tópicos serão abordadas as diferentes classes de antimicrobianos e os mecanismos de resistência a elas associados.

Aminoglicosídeos

A história dos aminoglicosídeos começa com a estreptomicina ^(17, 22) em 1944, sendo posteriormente marcada pela introdução sucessiva de vários compostos pertencentes a esta classe de antibióticos (canamicina, gentamicina e tobramicina), os quais estabeleceram a utilidade da mesma ⁽²²⁾. Contudo, embora a família de aminoglicosídeos seja constituída por um número variado de compostos ⁽¹⁷⁾, o seu uso e abuso, tal como acontece com outros antimicrobianos, pode levar ao desenvolvimento de resistência ⁽²²⁾.

Apesar do desenvolvimento de novos antibióticos, os aminoglicosídeos continuam a ser muito utilizados no tratamento de infeções severas ⁽²²⁻²⁴⁾ por bactérias Gram-negativas ⁽²³⁾. O seu mecanismo de ação consiste em provocar erros na tradução ^(3, 23), uma vez que o aminoglicosídeo liga-se ao 16S rRNA ^{(17, 22, 23) (25 - 27)} do fragmento 30S ribossomal ^(1, 28, 29) o que provoca uma leitura errada do mRNA ⁽²⁸⁾, interferindo, assim, na síntese proteica ^{(1, 8, 14, 22, 25) (27 - 29)}.

Desde a introdução destes antibióticos na prática clínica, têm sido descritos cinco mecanismos de resistência, os quais se encontram descritos no Tabela 1.

Tabela 1: Mecanismos de resistência aos aminoglicosídeos.

Mecanismo de Resistência Geral	Mecanismo de Resistência Específico
Diminuição da acumulação intracelular do antibiótico ^{(17) (22 - 24)}	Alteração da permeabilidade da membrana exterior ^{(22-24)(28, 29)}
	Diminuição do transporte da membrana interna ^(22 - 24)
	Efluxo activo ^(3, 8, 17, 22, 23, 28, 29)
Alteração do fármaco por via enzimática ^{(8, 10) (16 - 18) (22 - 24) (28, 29)}	N-acetiltransferase ^{(17, 18, 22, 26) (28 - 30)}
	O-nucleotidiltransferase ^{(17, 18, 22, 26) (28 - 30)}
	O-fosfotransferase ^{(17, 18, 22, 26) (28 - 30)}
Modificação do alvo ^{(8, 17, 18) (23 - 25) (28)}	Mutação nas proteínas ribossomais ^{(8, 17) (23 - 25) (27, 28)}
	Mutação na 16S rRNA ^{(8, 17) (23 - 25) (27, 28)}
Aprisionamento do fármaco ^(22, 23)	
Metilação pós-transcrição do RNA ribossómico ^(8, 22, 23)	S-adenosil-metionina como co-factor ⁽²³⁾

A diminuição da acumulação intracelular do antibiótico afeta a suscetibilidade da estirpe para toda a classe de aminoglicosídeos ⁽¹⁷⁾. A bomba de efluxo bacteriana é dependente de energia (adenosina trifosfato (ATP)) e é reconhecida como uma das principais causas de resistência aos antibióticos ^(17, 22). Os aminoglicosídeos funcionam como substratos de várias bombas de efluxo multi-fármaco, as quais incluem membros das cinco superfamílias de transportadores bacterianos ^(17, 22). A superfamília de transportadores resistência-nodulação-divisão (RND, do inglês “resistance-nodulation-division”) desempenha um papel importante nas bactérias Gram-negativas ^(17, 22), estes interagem com uma proteína de fusão da membrana, localizada no espaço periplasmático, e com uma proteína da membrana externa de modo a formar um canal contínuo tripartido capaz de expelir substratos para fora da célula ^(17, 22, 31). Os transportadores RND encontram-se na membrana citoplasmática das bactérias Gram-negativas e utilizam como fonte de energia a força motriz protónica da

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

membrana ^(17, 22). Várias proteínas RND foram associadas a um envolvimento na resistência intrínseca e/ou adquirida contra os aminoglicosídeos em vários agentes patogénicos Gram-negativos, como, por exemplo, *P. aeruginosa*, *Burkholderia pseudomallei*, *Acinetobacter baumannii* e *E. coli* ⁽²²⁾.

A modificação enzimática consiste na desativação dos aminoglicosídeos através de acetilação, adenilação ou fosforilação ^(3, 9, 10, 16, 22, 24, 26, 29, 32), resultando na perda da atividade antimicrobiana devido à reduzida afinidade para o alvo ^(22, 24). São três as enzimas responsáveis por estas modificações, mais concretamente as enzimas N-acetiltransferase ^(17, 18, 22, 26, 28, 30), a qual utiliza a acetil-coenzima A como dador ^(22, 28); a O-nucleotidiltransferase e a O-fosfotransferase ^(17, 18, 22, 26, 28, 30), as quais usam o ATP como dador ⁽²²⁾. Estas três classes modificam aminoglicosídeos diferentes ou, quando iguais, modificam locais diferentes da molécula ⁽¹⁸⁾. As acetiltransferases conseguem alterar a tobramicina, gentamicina, netilmicina e amicacina, enquanto as nucleotidiltransferases modificam a actividade da tobramicina e as fosfotransferases afectam a susceptibilidade da amicacina ⁽²⁶⁾.

A mutação no alvo ribossomal apenas é relevante para a resistência à estreptomicina no *Mycobacterium tuberculosis*, uma vez que este organismo é o único género de eubactérias com espécies que contêm uma única cópia do operão ribossomal, o que implica que uma única mutação pode levar à produção de uma população de ribossomas mutantes homogénea, podendo resultar, então, em resistência, independentemente da natureza recessiva da mutação envolvida ⁽¹⁷⁾.

Um modo de resistência comum na *Pseudomonas aeruginosa* e em muitos outros organismos Gram-negativos para os aminoglicosídeos (estreptomicina, neomicina, amicacina, tobramicina, etc.) é a inibição da absorção do fármaco ⁽⁸⁾. Esta forma de resistência é um mecanismo

cromossómico, o qual fornece resistência cruzada a muitos aminoglicosídeos ⁽⁸⁾.

β-Lactâmicos

Os β-lactâmicos são uma classe importante de antibióticos ⁽¹⁸⁾. Os membros desta classe são constituídos por um anel β-lactâmico e têm como mecanismo de ação a inibição da síntese de peptidoglicanos ^(1, 3, 4, 13, 18, 21, 33), ou seja, inibem a síntese da parede celular bacteriana ^(1, 8, 11, 14, 21, 34) através da ligação covalente ao local ativo Ser ^(18, 25) das proteínas ligantes penicilina (PBPs, do inglês “Penicilin Binding Proteins”) ^{(4, 12, 18, 25) (33 - 35)}. A interação entre um β-lactâmico e uma PBP envolve a formação rápida e reversível de um complexo não-covalente seguida de um ataque nucleofílico ao anel β-lactâmico pelo átomo de oxigénio de cadeia lateral de um resíduo de serina no local activo da enzima, formando-se um complexo covalente relativamente estável, no qual a serina é acilada pelo β-lactâmico hidrolisado ⁽²⁵⁾.

As subclasses β-lactâmicas estão divididas em: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactams ^(9, 18, 29).

A combinação entre cefalosporinas, carbapenemos e penicilinas/inibidores de β-lactamases têm tido sucesso no tratamento de agentes patogénicos Gram-negativos ⁽³⁵⁾, contudo, mecanismos de resistência têm sido identificados ao longo dos anos (Tabela 2).

Tabela 2: Mecanismos de resistência aos β-lactâmicos.

Mecanismo de Resistência Geral	Mecanismo de Resistência Específico
Diminuição da acumulação intracelular do antibiótico ^(3, 36, 37) ou acesso limitado ao alvo ⁽⁴⁾ .	Efluxo ^(3, 4, 27, 29, 36, 37) .
	Porinas ^(4, 27, 29, 36, 37) .
Inactivação enzimática do fármaco ^(12, 15, 26, 32, 33) .	β-lactamases ^(4, 8, 10, 12, 15, 26, 27, 29, 30, 32, 33, 38) .
PBPs ^(4, 8, 15, 21, 25, 29, 30) .	Alteração ou mutação ^(3, 4, 8, 15, 21, 25, 29, 30) .
	Aquisição ^(15, 29, 30) .

Nas bactérias Gram-negativas a resistência aos β -lactâmicos observa-se através de três mecanismos: acesso limitado ao alvo, produção de β -lactamases e alteração das PBPs⁽⁴⁾. Nestas bactérias, ao contrário do que acontece nas Gram-positivas, as PBPs estão localizadas no espaço periplasmático, tendo os antibióticos β -lactâmicos de atravessar a membrana externa bacteriana para chegar aos seus locais de acção-alvo⁽⁴⁾. Deste modo, qualquer modulação que restrinja a entrada (porinas) ou que resulta na extrusão (bombas de efluxo) dos β -lactâmicos irá conferir resistência aos mesmos⁽⁴⁾.

Os β -lactâmicos são transportados para o espaço periplasmático através das porinas⁽³⁷⁾. Desta forma, alterações no número, tamanho ou selectividade das porinas vão modificar a taxa de difusão do antibiótico^(29, 36) e, conseqüentemente, o acesso às PBPs fica diminuído⁽³⁷⁾.

A inactivação enzimática pode ocorrer por hidrólise^(3, 10, 15, 32). Esta inactivação ocorre através da clivagem do anel β -lactâmico pelas β -lactamases⁽¹²⁾.

As β -lactamases são classificadas através de dois sistemas, um baseia-se na sua função enquanto o outro se baseia na estrutura (classificação de Ambler)^(26, 39). Na classificação de Ambler, são separadas em enzimas com um local ativo de serina (classes A, C e D) e em enzimas que necessitam de um ião metálico como cofactor (classe B)^{(26) (38 - 40)}. São conhecidos dois mecanismos químicos: a formação de um intermediário covalente enzimático seguido de hidrólise; e a metal-ativação de uma molécula de água nucleofílica⁽⁹⁾. As enzimas pertencentes às classes A, C e D atuam através do primeiro mecanismo, ou seja, usam o seu local reativo de Serina^(9, 39) para atacar o carbono do carboníol electrofílico do anel β -lactâmico, o que resulta num intermediário covalente enzimático, imitando, assim, a modificação das peptidoglicano-transpeptidases que são os alvos desta classe de antibióticos⁽⁹⁾. De seguida, ocorre uma

hidrólise, o que deixa o anel aberto e, conseqüentemente, o antibiótico inativo⁽⁹⁾. A classe B necessita de iões de zinco para a sua atividade^(34, 39, 40), isto é, utiliza um ou dois catiões divalentes (Zn^{2+}) para ativar uma molécula de água nucleofílica e, desta forma, atacar diretamente o centro do anel β -lactâmico^(9, 39). A cada classe pertencem diferentes enzimas, ou seja, na classe A encontram-se as β -lactamases de espectro alargado (ESBLs, do inglês "Extended-spectrum β -lactamase")⁽³⁴⁾, as quais conferem resistência à maioria das penicilinas, bem como às cefalosporinas de segunda geração e gerações seguintes, e monobactamas⁽⁴¹⁾; a classe B consiste nas metalo- β -lactamases; a classe C em cefalosporinases (AmpC) e a classe D em oxacilinases (OXA)⁽³⁴⁾.

As β -lactamases são estruturalmente semelhantes às PBPs⁽¹²⁾. As PBPs são transpeptidases que catalizam uma reação de "crosslinking" entre peptídeos "stem"^(8, 21) no peptidoglicano⁽²¹⁾, desempenhando um papel importante no ciclo celular bacteriano⁽¹²⁾ (confere rigidez à parede celular bacteriana)⁽⁸⁾. A resistência aos β -lactâmicos também pode ser causada pela alteração ou mutação destas enzimas^(8, 15, 25, 29), bem como pela aquisição de novas PBPs com baixa afinidade para estes antibióticos⁽¹⁵⁾. A alteração das PBPs é um mecanismo de resistência menos frequente nas bactérias Gram-negativas⁽⁴⁾, contrastando com o que acontece nas bactérias Gram-positivas uma vez que é o mecanismo de resistência primordial nestas^(4, 33).

Penicilinas

As penicilinas são agentes bactericidas, e, como tal, provocam a morte das bactérias⁽¹⁵⁾.

O composto mais usado é a amoxicilina, a qual liga o seu anel β -lactâmico às proteínas ligantes de penicilina, impedindo a divisão celular⁽⁴²⁾. A sua atividade antibacteriana é bastante semelhante à das outras penicilinas, contudo liberta-se melhor no suco gástrico

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

e possui maior estabilidade em meios ácidos do que as outras penicilinas ⁽⁴²⁾. O mecanismo de resistência à amoxicilina consiste na diminuição da sua ligação às PBPs por tolerância ⁽⁴²⁾, mutação ^(30, 42), expressão de novas PBPs com baixa afinidade para o antibiótico ou expressão de β -lactamases ⁽³⁰⁾; e/ou redução da permeabilidade da membrana ⁽⁴²⁾.

O ácido clavulânico foi considerado um substrato suicida para a lactamase, uma vez que a inativa através da formação de um intermediário enzimático acilo lentamente hidrolizado, contudo, por si só, não era um antibiótico eficaz ⁽³⁰⁾. Desta forma, foi associado à amoxicilina, inibiu a enzima, restabelecendo a potência antimicrobiana da amoxicilina e tornou-se uma associação antibiótica de primeira linha ⁽³⁰⁾.

Carbapenemos

Os carbapenemos têm um espectro amplo, são os agentes antimicrobianos mais eficazes contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas ⁽³⁴⁾, sendo considerados um dos antibióticos mais potentes terapeuticamente ⁽¹²⁾. São utilizados como último recurso no tratamento de infecções causadas por isolados multirresistentes de *P. aeruginosa* ⁽³⁴⁾.

Os carbapenemos são altamente estáveis à hidrólise pelas β -lactamases e a sua penetração através de porinas é facilitada pelo seu tamanho e estrutura ⁽⁴³⁾. Esta classe é sintetizada através de uma via metabólica diferente da utilizada na biossíntese dos β -lactâmicos clássicos (penicilinas e cefalosporinas) ⁽¹²⁾.

A família dos carbapenemos é constituída por sete antibióticos, nomeadamente, imipenem, meropenem, panipenem, biapenem, ertapenem, doripenem, tebipenem ⁽³⁴⁾.

Os mecanismos de resistência aos carbapenemos podem ser classificados como enzimáticos (mediados por carbapenemases) e não-enzimáticos ⁽³⁴⁾.

Cefalosporinas

As cefalosporinas são antibióticos de largo espectro ⁽⁴⁴⁾ e têm sido bem-sucedidas no tratamento de microrganismos Gram-negativos ⁽³⁵⁾. São exemplos de fármacos pertencentes a esta classe de antibióticos: a ceftriaxona, a ceftazidima ^(4, 29, 43, 45) e a cefotaxima ^(4, 29, 37, 43).

Os mecanismos de resistência às cefalosporinas mais usuais são as bombas de efluxo e as cefalosporinases ⁽⁴⁶⁾.

Monobactamas

As metalo- β -lactamases conseguem degradar todos os β -lactâmicos excepto as monobactamas (aztreonam)^(4, 39, 40, 47). A resistência a estes antibióticos deve-se às ESBLs ^(1, 48).

Macrólidos

Os macrólidos são amplamente utilizados no tratamento de infecções por bactérias Gram-positivas ⁽³⁾, sendo o seu espectro de ação maioritariamente cocos e bacilos Gram-positivos ⁽⁴⁹⁾. Estes antibióticos inibem a síntese proteica ^(1, 14, 15, 25, 27, 30, 42, 49, 50), através da ligação à 23S rRNA ^(15, 38, 42, 49) da subunidade 50S do ribossoma ^{(1, 3, 15, 25, 27, 38) (49 - 51)}, ou seja, o antibiótico liga-se ao loop da peptidiltransferase ^(38, 42) perto da adenina da 23S rRNA ⁽³⁸⁾. A eritromicina é um dos fármacos pertencentes a esta classe ^(3, 9, 15, 16, 25, 32, 38, 42, 50, 52, 53).

No Tabela 3 estão identificados os mecanismos de resistência desta classe de antibióticos.

Tabela 3: Mecanismos de resistência aos Macrólidos.

Mecanismo de Resistência Geral	Mecanismo de Resistência Específico
Diminuição da acumulação intracelular do antibiótico	Efluxo (1, 3, 9, 29, 30, 38, 42) (49 - 51) (53 - 57).
Alteração do Alvo (3, 9, 15, 38, 42) (49 - 51) (54, 55).	Metilação da 23S rRNA (9, 15, 16, 25, 27, 29, 30, 38, 42, 49, 51, 57).
	Mutações em nucleótidos da 23S ribossomal (9, 25, 29, 42) (49 - 51).
Modificações químicas no fármaco (9, 49, 50, 55).	Hidrólise - Esterase (3, 9, 32, 49).
	Fosforilação - Cinase (3, 9, 32, 49).
	Glicosilação (3, 32, 49).

As bombas de efluxo presentes nas bactérias Gram-negativas conferem-lhes resistência intrínseca aos macrólidos ⁽⁴⁹⁾. Normalmente, estas bombas pertencem à família RNA, enquanto nas bactérias Gram-positivas pertencem à superfamília de transportadores ABC (do inglês “ATP-binding-cassette”) e à superfamília dos facilitadores major (MFS, do inglês “Major Facilitator Superfamily”)⁽⁴⁹⁾.

A alteração enzimática dos alvos resulta na redução da afinidade dos macrólidos para os seus alvos ⁽³⁸⁾. Mono ou dimetilação do grupo amino no resíduo de adenina da 23S rRNA, mediada por uma metiltransferase ^(15, 25, 38, 49, 55), origina uma redução na afinidade do antibiótico para o seu local-alvo ^(15, 38) e, consequentemente, resistência aos macrólidos ^(15, 51). As substituições de nucleótidos causam uma redução da afinidade dos ribossomas para os macrólidos, o que resulta no aumento da resistência ⁽⁴²⁾.

Os macrólidos têm ligações químicas hidroliticamente sensíveis (ésteres), cuja integridade é fundamental para a sua atividade biológica ⁽³²⁾. As esterases são enzimas que clivam estas ligações, ocorrendo uma hidrólise e, assim, a destruição da atividade do antibiótico ⁽³²⁾. Outro mecanismo de resistência existente é a modificação covalente por fosforilação através de cinases ⁽³²⁾. A glicosilação de macrólidos é um mecanismo de resistência que não está

muito generalizado ⁽³²⁾.

Quinolonas

As quinolonas são usadas para tratar uma grande variedade de infeções provocadas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas ⁽⁵⁸⁾. Os seus alvos celulares são duas topoisomerases do tipo II: DNA girase e topoisomerase IV ^{(8, 23, 25, 29, 38, 41, 42) (58 - 68)}, as quais são enzimas bacterianas que estão envolvidas na replicação, transcrição e reparação do DNA ^(23, 29, 61, 64, 66). Desta forma, as quinolonas bloqueiam a replicação do DNA ^(1, 8, 21, 42, 59, 63), inibindo a síntese e divisão celular ⁽⁵⁹⁾. São exemplos de fármacos pertencentes a esta classe de antibióticos a ciprofloxacina ^{(8, 9, 12, 30, 38, 41, 45) (58 - 60) (62 - 65) (69, 70)}, a norfloxacina ^(8, 58, 60, 70) e a ofloxacina ^(8, 58, 60).

Os mecanismos de resistência desta classe de antibióticos estão identificados no Tabela 4.

Tabela 3: Mecanismos de resistência às Quinolonas.

Mecanismo de Resistência Geral	Mecanismo de Resistência Específico
Diminuição da acumulação intracelular do antibiótico ^(23, 59, 61, 67, 68, 70) .	Efluxo (1, 3, 8, 14, 23, 29, 38, 41, 43, 45) (58 - 68) (70, 71).
	Porinas (23, 29, 43, 59, 61) (63 - 65) (67).
	Permeabilidade da Membrana Externa (29, 63).
Alteração do Alvo ^(3, 23, 29, 38, 65, 67) .	Mutações nas topoisomerases (8, 14, 25, 26, 29, 33, 38) (41 - 43) (45, 48, 55) (58 - 66) (70).
Resistência transmitida ⁽⁵⁹⁾ .	Aminoglicosido acetiltransferase ^(9, 23, 26, 59) .
Protecção do alvo ^(23, 59, 61, 64, 70) .	Qnr (8, 23, 26, 45, 58, 59, 61) (63 - 65) (67, 70).

As mutações ocorrem principalmente nas regiões determinantes de resistência às quinolonas, isto é, ocorrem nas áreas das topoisomerases envolvidas na ligação à quinolona e normalmente resultam na substituição de aminoácidos ^{(23, 29, 33, 41, 61) (63 - 65) (67)}. Estas mutações reduzem a afinidade de ligação de quinolona à enzima ⁽²⁹⁾.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

⁶³⁾ e estão frequentemente combinadas com a diminuição da expressão de porinas da membrana externa e a sobre-expressão de bombas de efluxo ⁽⁶³⁾.

A enzima aminoglicosido acetiltransferase tem a capacidade de acetilar algumas quinolonas que contêm um anel piperazínico não modificado, inativando estes fármacos ^(9, 59).

A Qnr pertence a uma família de proteínas ligantes de DNA ⁽³⁾. In vitro, a Qnr protege a DNA girase da inibição por quinolonas ^(59, 64, 65), sendo que esta proteção é dependente da concentração de Qnr e é inversamente proporcional à concentração de antibiótico ^(59, 65). A expressão dos péptidos Qnr resulta num baixo nível de resistência às quinolonas ^(26, 59).

Sulfonamidas

As sulfonamidas inibem a síntese de DNA através do bloqueio da via de síntese do ácido fólico ^(1, 11, 14, 27, 72), o qual é fundamental para produção de purinas, pirimidinas e aminoácidos ⁽⁷²⁾. O bloqueio da via de síntese do ácido fólico resulta da inibição da enzima dihidropteroato sintetase (DHPS, do inglês “dihydropteroate synthase”) ⁽⁷³⁾. Actualmente, utiliza-se maioritariamente uma associação de sulfametoxazol com trimetoprim ⁽¹⁵⁾ (Cotrimoxazol) ⁽²⁷⁾.

No Tabela 5 estão identificados os mecanismos de resistência às sulfonamidas.

Tabela 5: Mecanismos de resistência às Sulfonamidas.

Mecanismo de Resistência Geral	Mecanismo de Resistência Específico
Diminuição da acumulação intracelular do antibiótico	Efluxo ^(3, 48) .
Alteração do Alvo ⁽³⁾ .	
Aquisição de Genes ⁽⁷²⁾ .	DHPS ⁽⁷²⁾ .

Na maioria das bactérias Gram-negativas, a resistência às sulfonamidas deve-se à aquisição de um gene DHPS adicional, o qual produz uma enzima que não é inibida por estes antibióticos ⁽⁷²⁾.

Tetraciclinas

As tetraciclinas são antibióticos bacteriostáticos ⁽⁴²⁾ que têm como alvo os ribossomas, mais concretamente a 16S rRNA ^(1, 26, 42, 74), interferindo com a ligação do aminoacil-tRNA ao ribossoma ^(42, 74), inibindo desta forma a tradução ^(3, 8) e, consequentemente, a síntese proteica ^(1, 14, 25, 30, 42, 74) e crescimento celular ^(1, 42). Esta classe de antibióticos apresenta-se como agente de largo espectro, demonstrando atividade contra várias bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, organismos atípicos como clamídias, micoplasmas e riquetsias, e parasitas protozoários ⁽⁷⁴⁾. A doxiciclina ^(12, 26, 29, 42) e minociclina são exemplos de fármacos pertencente à classe das tetraciclinas ^(12, 26, 29).

Os mecanismos de resistência desta classe de antibióticos estão identificados no Tabela 6.

Tabela 6: Mecanismos de resistência às Tetraciclinas.

Mecanismo de Resistência Geral	Mecanismo de Resistência Específico
Diminuição da acumulação intracelular do antibiótico	Efluxo ^(1, 3, 8, 12, 14, 26, 30, 42, 48, 74, 75) .
Alteração do alvo ^(3,12) .	Mutações na 16S rRNA ^(26, 42, 74) .
Alteração do fármaco por via enzimática ^(12, 74) .	Monooxigenase ^(3, 12, 26) .
Protecção Ribossomal ^(12, 14, 26, 42, 74) .	Proteínas ⁽⁷⁴⁾ .

A monooxigenase dependente de flavina é uma enzima que necessita de oxigénio ⁽¹²⁾ e catalisa a hidroxilação regio-selectiva das tetraciclinas ^(12, 26).

Algumas tetraciclinas (B) envolvem-se em reações de troca em que um quelato Mg-tetraciclina sai da célula e

entra um protão ⁽²⁶⁾.

As tetraciclins foram perdendo gradualmente a sua eficiência devido à resistência generalizada conferida por mecanismos de proteção ribossomal e efluxo ⁽¹²⁾.

A proteção ribossomal consiste em proteínas citoplasmáticas que se ligam aos ribossomas, alteram a sua conformação prevenindo a ligação das tetraciclins ao ribossoma, sem alterar ou parar a síntese proteica, protegendo, desta forma, os ribossomas da ação das tetraciclins ⁽⁷⁴⁾.

Oxazolidinonas

O mecanismo de ação das oxazolidinonas consiste na inibição da formação do complexo de iniciação ribossomal 70S ^(8, 21, 25, 41), mais concretamente, interagindo com a 23S rRNA ^(18, 25, 30), impedindo, consequentemente, a síntese proteica ^(1, 8, 11, 14, 25, 26, 29, 30, 41). A esta classe pertence o Linezolid ^(3, 8, 10, 11, 15, 18, 25, 30, 38, 41, 76, 77), o qual é utilizado contra muitas bactérias Gram-positivas ^(6, 8, 18, 78, 79). As oxazolidinonas são fármacos tipicamente bacteriostáticos ^(29, 80).

No Tabela 7 estão identificados os mecanismos de resistência às oxazolidinonas.

Tabela 7: Mecanismos de resistência às Oxazolidinonas.	
Mecanismo de Resistência Geral	Mecanismo de Resistência Específico
Diminuição da acumulação intracelular do antibiótico	Efluxo ⁽³⁾ .
Alteração do alvo ^(3, 8, 10, 29, 78) .	Mutações nos genes da 23S rRNA ^(8, 10, 19, 25, 26, 29, 41, 45, 79) .

POLIPÉPTIDOS

Glicopéptidos

Um glicopéptido é uma cadeia peptídica ligada a amino açúcar natural ou sintético ⁽¹⁸⁾ e apresenta como alvo as transglicosilases ^(25, 77), ou seja, intervêm na biossíntese

de peptidoglicano ^(3, 13, 21, 27, 77), e consequentemente, tal como os antibióticos β -lactâmicos, interferem na síntese da parede celular ^(1, 8, 11, 14, 15, 21, 25, 27, 29).

A vancomicina é um glicopéptido que tem como alvo os dipéptidos do terminal D-Ala-D-Ala de precursores de peptidoglicano, inibindo a síntese de peptidoglicano ^(1, 9, 15, 16, 18, 25, 27, 29, 33, 38, 77). Uma vez que inibe a síntese de peptidoglicano, vai afetar a biossíntese da parede celular, provocando modificações na pressão osmótica e tornando a célula bacteriana suscetível à lise ⁽²⁷⁾.

Os glicopéptidos são mais eficazes em bactérias Gram-positivas ^(5, 16, 18, 33) uma vez que nas bactérias Gram-negativas, devido ao seu tamanho, não conseguem atravessar a membrana externa ^(18, 29, 33, 41, 77), considerando-se, por isso, estas bactérias, intrinsecamente resistentes ^(10, 16, 29, 41). Os glicopéptidos são antibióticos fundamentais no tratamento de infeções graves causadas por bactérias Gram-positivas como, por exemplo, Streptococcus, Staphylococcus, e Enterococcus ^(27, 77).

Outro fármaco pertencente a esta classe é a teicoplanina ^(1, 3, 4, 16, 19) ^(25 - 27) ^(29, 77, 78).

Os mecanismos de resistência desta classe de antibióticos estão identificados no Tabela 8.

Tabela 8: Mecanismos de resistência aos Glicopéptidos.	
Mecanismo de Resistência Geral	Mecanismo de Resistência Específico
Diminuição da acumulação intracelular do antibiótico	Efluxo ⁽⁸⁾ .
Alteração do alvo ^(3, 8, 10, 16, 18, 26, 27, 32, 81) .	Alteração do precursor de peptidoglicano ^(3, 16, 19, 27, 30, 32, 45, 77) .
Aprisionamento do fármaco ^(25, 29, 81) .	Espessamento da parede celular ^(1, 8, 25, 29, 81) .

A resistência a estes antibióticos consiste, normalmente, na reprogramação da via biossintética ^(3, 32), isto é, resulta da biossíntese de peptidoglicano com locais de

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

reconhecimento para glicopeptídeos alterados ⁽¹⁶⁾, assim a produção de peptidoglicano continua apesar da presença do antibiótico ⁽⁹⁾.

A alteração do alvo consiste na modificação do terminal dos precursores de peptidoglicano de D-Ala-D-Ala para D-Ala-D-Lac ou D-Ser ^{(9, 10, 19, 21) (25 - 27) (29, 30, 33, 38, 77, 82)}.

O mecanismo de resistência em *S. aureus* com um nível de resistência médio, mais recentemente, bastante elevado à vancomicina tem sido associado ao espessamento da parede celular ^(1, 25, 81), o que pode causar o aprisionamento das moléculas de vancomicina nas camadas exteriores da parede da célula, limitando o acesso à membrana citoplasmática, local onde se encontram os seus alvos ^(25, 81).

Lipopéptidos

Um lipopéptido é uma cadeia peptídica ligada a um ácido gordo natural ou sintético que tem como alvo a membrana celular ⁽¹⁸⁾. A daptomicina é um lipopéptido ^(1, 3, 10, 15, 18, 27, 29, 38, 76) que tem como alvo fosfolípidos aniônicos presentes na membrana citoplasmática e, na presença de íons de cálcio, insere-os na membrana, causando despolarização e perda de conteúdo intracelular ⁽¹⁸⁾. A daptomicina é ativa contra organismos Gram-positivos mas não contra Gram-negativos, isto porque as bactérias Gram-negativas têm uma proporção mais baixa de fosfolípidos aniônicos na membrana citoplasmática do que as bactérias Gram-positivas ⁽¹⁸⁾.

O mecanismo de resistência aos lipopéptidos identificado é a alteração do alvo ^(3, 38) através de mutações ⁽¹⁸⁾. As mutações provocam a remodelação do conteúdo fosfolipídico da membrana, alterando a carga e composição fosfolipídica da mesma, reduzindo, consequentemente, a ligação à daptomicina ⁽¹⁸⁾.

O mecanismo de resistência à daptomicina não é totalmente conhecido, mas envolve alterações que afetam a composição lipídica da membrana celular, fluidez e carga da superfície ⁽²⁹⁾.

Péptidos Antimicrobianos

Os péptidos antimicrobianos são um grande número de compostos proteicos ⁽²⁷⁾ carregados positivamente ^(83 - 85), que pertencem à resposta imunitária inata ^(83, 85, 86) e cujo mecanismo de ação está relacionado com a permeação da parede celular bacteriana ⁽²⁷⁾. Estes antimicrobianos podem ser classificados segundo o enrolamento da sua estrutura ^(27, 83). As variantes sintéticas também se dividem nestas classes de estrutura ⁽⁸³⁾. Os péptidos antimicrobianos catiónicos têm um largo espectro, possuindo atividade potente contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, fungos, alguns protozoários parasitas ^(83, 84, 87) e vírus com invólucro ^(84, 87). São exemplos desta classe as magaininas, protegrinas ^(83 - 85) e polimixinas ^(83, 84).

Os mecanismos de resistência desta classe de antibióticos estão identificados no Tabela 9.

Tabela 9: Mecanismos de resistência aos Péptidos Antimicrobianos.

Mecanismo de Resistência Geral	Mecanismo de Resistência Específico
Diminuição da acumulação intracelular do antibiótico.	Efluxo ^(87, 88) .
Alteração do alvo.	Modificação da carga aniônica dos constituintes da superfície celular ^(83, 87) .
Aprisionamento externo do fármaco ⁽⁸⁷⁾ .	
Degradação Proteolítica ^(83, 87) .	Proteases ^(83, 87, 88) .
Regulação bacteriana da produção de péptidos antimicrobianos pela célula hospedeira ⁽⁸⁷⁾ .	

Os constituintes da superfície celular podem ser alterados de forma a conferir menos carga negativa e

consequentemente repelir os péptidos antimicrobianos carregados positivamente antes de poderem chegar à membrana citoplasmática e perturbar a sua integridade ⁽⁸⁷⁾. Estas alterações podem ser observadas nos ácidos teicóicos, fosfatidilglicerol e lípido A ^(87, 88).

O aprisionamento externo do fármaco consiste na ligação ou neutralização dos péptidos antimicrobianos, podendo ser conseguido diretamente através de uma proteína bacteriana associada à superfície ou secretada, ou indiretamente pela libertação de moléculas ligantes de péptidos antimicrobianos da superfície da célula hospedeira ⁽⁸⁷⁾. Assim, chegam quantidades insuficientes dos péptidos antimicrobianos à membrana celular bacteriana e, portanto, não conseguem exercer o seu efeito ⁽⁸⁷⁾.

Alguns agentes patogénicos secretam ou expressam na sua superfície proteases que reconhecem e clivam péptidos antimicrobianos catiónicos, permitindo evitar a ação microbica do péptido ⁽⁸⁷⁾.

OUTROS

Anfenicois (Cloranfenicol)

O cloranfenicol produz o seu efeito através da ligação à subunidade ribossomal 50S, impedindo a tradução e, consequentemente, inibindo a síntese proteica ^(1, 3, 27, 80). O seu espectro de atividade é amplo, incluindo bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, anaeróbias, espiroquetas, riquetsias, clamídias e micoplasmas ⁽⁶⁾. Este fármaco é comumente utilizado no tratamento de meningites ^(26, 27).

No Tabela 10 estão identificados os mecanismos de resistência ao cloranfenicol.

Tabela 10: Mecanismos de resistência ao Cloranfenicol.

Mecanismo de Resistência Geral	Mecanismo de Resistência Específico

Diminuição da acumulação intracelular do antibiótico.	Efluxo ^(1, 3, 27, 37, 48, 59, 65, 89, 90) .
Alteração do fármaco por via enzimática ^(8, 89) .	Acetiltransferase ^(3, 26, 32, 41, 89, 90) .
	Fosforilação ⁽⁸⁹⁾ .
Alteração do alvo ⁽³⁾ .	Mutações ^(26, 63) .
	Metilação da 23S rRNA pela Metiltransferase ^(18, 90) .

As acetiltransferases são o mecanismo mais comum de resistência e são responsáveis por desprotonar o grupo nucleofílico hidroxilo do cloranfenicol ^(26, 32).

Fusidanas (Ácido Fusídico)

O ácido fusídico inibe a elongação da cadeia polipeptídica por se ligar ao fator de alongamento G no ribossoma com guanosina difosfato (GDP) ^{(6, 21, 25) (91 - 93)}, interferindo, assim, com a síntese proteica ^(25, 91, 93, 94).

Os mecanismos de resistência desta classe de antibióticos estão identificados na Tabela 11.

Tabela 11: Mecanismos de resistência ao Ácido Fusídico.

Mecanismo de Resistência Geral	Mecanismo de Resistência Específico
Diminuição da acumulação intracelular do antibiótico.	Efluxo ^(59, 75, 89, 94) .
Alteração do fármaco por via enzimática.	Acetiltransferase ^(92, 94) .
Alteração do alvo ^(25, 94) .	Mutações ^{(19, 25, 41) (92 - 94)} .

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Devido ao uso generalizado de antibióticos, quer na medicina humana quer no tratamento e produção de animais, horticultura, apicultura, entre outros, a pressão evolutiva para o surgimento de resistência aos antibióticos é grande ⁽¹⁸⁾.

Por todo o mundo, muitas unidades de saúde têm a presença constante de agentes patogénicos com mecanismos de resistência múltiplos, complicando o tratamento e aumentando a morbilidade e custos financeiros ⁽¹⁾.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Existem vários mecanismos bioquímicos e fisiológicos que podem ser responsáveis pela resistência, não devendo a complexidade dos processos que contribuem para o surgimento e disseminação da resistência ser subestimada ⁽³⁾. A falta de conhecimentos sobre estes temas é uma das principais razões pelas quais não houve um grande avanço na preservação e controlo efetivos do desenvolvimento da resistência ⁽³⁾. Conhecer bem a base molecular para o desenvolvimento de resistência é importante pois vai permitir o desenvolvimento de novas abordagens para gerir as patologias causadas por organismos resistentes e criar novas estratégias para o desenvolvimento de novos tratamentos ⁽¹¹⁾.

Há uma crescente necessidade de otimizar o uso de antigos e novos antibióticos para o tratamento de diferentes patologias ⁽⁶⁾. Avanços na genómica, sistemas biológicos e biologia estrutural permitiram entender muitos dos eventos relacionados com a resistência ⁽¹⁸⁾. Esta informação, se usada corretamente, pode ajudar na descoberta e desenvolvimento de novos agentes para contornar ou neutralizar os mecanismos de resistência ⁽¹⁸⁾.

Uma das sugestões para melhorar o problema da resistência está relacionada com a administração de antibióticos e consiste na redução do consumo desnecessário dos mesmos tanto na medicina como na agricultura ^(3, 7, 33, 38). Além disso, o uso prudente de antibióticos (fármaco, dose e duração apropriados) é uma forma importante de reduzir a pressão seletiva ⁽¹⁾, devendo-se também repensar estratégias para preservar e aumentar a vida útil dos antibióticos como, por exemplo, a rotação do uso de antibióticos e a terapia de combinação de antibióticos ⁽¹⁵⁾.

Os antibióticos revolucionaram a medicina em vários aspetos, inúmeras vidas foram salvas e a sua descoberta foi um ponto de viragem na história da humanidade ⁽³⁾. O principal problema que se enfrenta com a terapia antimicrobiana é que depois de um novo medicamento ser

introduzido, a resistência, mais cedo ou mais tarde, surge ⁽⁷⁾. Contudo, novos agentes antibacterianos com diferentes mecanismos de ação são necessários ^(1, 15, 79).

REFERÊNCIAS

1. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med.* 2006 Jun;119(6A):3–10.
2. Hannigan NS, Tolman DR, Larson EL. Resisting resistance: Practical decision tools for choosing antimicrobials safely. *J Am Acad Nurse Pract.* 2012 May;24(5):324–30.
3. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010 Sep;74(3):417–33.
4. Tang SS, Apisarnthanarak A, Hsu LY. Mechanisms of β -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;78:3–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2014.08.003>.
5. Scheffler RJ, Colmer S, Tynan H, Demain AL, Gullo VP. Antimicrobials, drug discovery, and genome mining. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2013 Feb;97:969–78.
6. Cassir N, Rolain J-M, Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. *Front Microbiol.* 2014 Oct 20;5:1–15.
7. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Jul 14];1(134):1–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3109405&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
8. Jayaraman R. Antibiotic resistance: An overview of mechanisms and a paradigm shift. *Curr Sci.* 2009;96(11):1475–84.
9. Wright GD. Molecular mechanisms of antibiotic

- resistance. *R Soc Chem.* 2011 Apr 14;47:4055–61.
10. Wright GD. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5:175–86.
 11. Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch Med Res.* 2005;36(6):697–705.
 12. Aminov RI. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environ Microbiol.* 2009 Dec;11(12):2970–88.
 13. Falconer SB, Brown ED. New screens and targets in antibacterial drug discovery. *Curr Opin Microbiol.* 2009 Oct;12(5):497–504.
 14. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med.* 2004 Dec;10(12):122–9.
 15. Yoneyama H, Katsumata R. Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2006;70(5):1060–75.
 16. Wright G. Mechanisms of resistance to antibiotics. *Curr Opin Chem Biol.* 2003 Oct;7:563–9.
 17. Magnet S, Blanchard JS. Molecular Insights into Aminoglycoside Action and Resistance. *Chem Rev.* 2005;105(2):477–97.
 18. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ V. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature.* Nature Publishing Group; 2015;13:42–51.
 19. Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat Rev Microbiol.* Nature Publishing Group; 2010;8(4):260–71.
 20. Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: A population perspective. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(4):347–54.
 21. Normark BH, Normark S. Evolution and spread of antibiotic resistance. *J Intern Med.* 2002;252:91–106.
 22. Shakil S, Khan R, Zarrilli R, Khan AU. Aminoglycosides versus bacteria - A description of the action, resistance mechanism, and nosocomial battleground. *J Biomed Sci.* 2008;15(1):5–14.
 23. Courvalin P. New plasmid-mediated resistances to antimicrobial agents. *Arch Microbiol.* 2008;189:289–91.
 24. Magnet S, Smith TA, Zheng R, Nordmann P, Blanchard JS. Aminoglycoside resistance resulting from tight drug binding to an altered aminoglycoside acetyltransferase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(5):1577–83.
 25. Lambert P a. Bacterial resistance to antibiotics: modified target sites. *Adv Drug Deliv Rev [Internet].* 2005 Jul 29 [cited 2014 Nov 7];57(10):1471–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15964098>
 26. Alekshun MN, Levy SB. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell [Internet].* 2007 Mar 23 [cited 2014 Jul 15];128(6):1037–50. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009286740700311X>.
 27. Lima TB, Pinto MFS, Ribeiro SM, Lima LA De, Viana JC, Júnior NG, et al. Bacterial resistance mechanism: What proteomics can elucidate. *FASEB J.* 2013;27(4):1291–303.
 28. Azucena E, Mobashery S. Aminoglycoside-modifying enzymes: mechanisms of catalytic processes and inhibition. *Drug Resist Updat.* 2001;4:106–17.
 29. Fraimow HS, Tsigrelis C. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: Mechanisms, Epidemiology, and Management of Specific Resistant Pathogens. *Crit Care Clin [Internet].* Elsevier Ltd; 2011;27:163–205. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2010.11.002>.
 30. Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature.* 2000;406:775–81.
 31. Schweizer HP. Efflux as a mechanism of resistance to antimicrobials in *Pseudomonas aeruginosa* and related bacteria: unanswered questions. *Genet Mol Res.* 2003;2(1):48–62.
 32. Wright GD. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Adv Drug*

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

- Deliv Rev [Internet]. 2005 Jul 29 [cited 2014 Aug 5];57:1451–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950313>.
33. Rice LB. Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to β -lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. Mayo Clin Proc [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;87(2):198–208. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.12.003>.
 34. Meletis G, Exindari M, Vavatsi N, Sofianou D, Diza E. Mechanisms responsible for the emergence of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Hippokratia. 2012;16(4):303–7.
 35. Page MG, Walsh CT. Antimicrobials. Curr Opin Microbiol [Internet]. 2005 Oct [cited 2014 Nov 24];8:495–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369527405001335>.
 36. Kumar A, Schweizer HP. Bacterial resistance to antibiotics: active efflux and reduced uptake. Adv Drug Deliv Rev [Internet]. 2005 Jul 29 [cited 2014 Sep 9];57(10):1486–513. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939505>.
 37. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis. 2006;43(Suppl 2):49–56.
 38. Debabov D. Antibiotic resistance: Origins, mechanisms, approaches to counter. Appl Biochem Microbiol [Internet]. 2013;49(8):665–71. Available from: <http://link.springer.com/10.1134/S0003683813080024>
 39. Sacha P, Wiczorek P, Hauschild T, Zórawski M, Olszańska D, Tryniszewska E. Metallo-beta-lactamases of *Pseudomonas aeruginosa* - a novel mechanism resistance to beta-lactam antibiotics. Folia Histochem Cytobiol [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Oct 27];46(2):137–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18519228>.
 40. Prosperi-meys C, Seny D De, Llabres G, Galleni M, Lamotte-brasseur J. Active-site mutants of class B β -lactamases: substrate binding and mechanistic study. Cell Mol Life Sci. 2002;59:2136–43.
 41. Woodford N, Ellington MJ. The emergence of antibiotic resistance by mutation. Clin Microbiol Infect. 2007;13(1):5–18.
 42. Gerrits MM, van Vliet AHM, Kuipers EJ, Kusters JG. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. Lancet Infect Dis [Internet]. 2006 Nov [cited 2014 Oct 27];6(11):699–709. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309906706272>.
 43. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. Am J Infect Control [Internet]. 2006 Jun [cited 2014 Oct 22];34(5):20–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813978>
 44. Barbosa TM, Levy SB. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. Drug Resist Updat. 2000 Oct;3(5):303–11.
 45. Rice LB. The clinical consequences of antimicrobial resistance. Curr Opin Microbiol [Internet]. 2009 Oct [cited 2014 Nov 9];12:476–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19716760>.
 46. Nicasio AM, Kuti JL, Nicolau DP. The current state of multidrug-resistant gram-negative bacilli in North America: Insights from the society of infectious diseases pharmacists. Pharmacotherapy [Internet]. 2008;28(2):235–49. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-38849186031&partnerID=40&md5=c5ee279d9ba088919e9234c19e39a422>.
 47. Pitout JDD. The latest threat in the war on antimicrobial resistance. Lancet Infect Dis [Internet]. 2010 Sep [cited 2014 Oct 27];10(9):578–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309910701687>.
 48. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? Clin Infect Dis. 2002;34:634–40.
 49. Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. J

- Antimicrob Chemother. 2006;58:243–55.
50. Gibreel A, Kos VN, Keelan M, Trieber C a, Levesque S, Michaud S, et al. Macrolide Resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*: Molecular Mechanism and Stability of the Resistance Phenotype. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(7):2753–9.
 51. Vester B, Douthwaite S. Macrolide Resistance Conferred by Base Substitutions in 23S rRNA. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(1):1–12.
 52. Xin D, Mi Z, Han X, Qin L, Li J, Wei T, et al. Molecular mechanisms of macrolide resistance in clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* from China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(5):2158–9.
 53. Caldwell DB, Wang Y, Lin J. Development, stability, and molecular mechanisms of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(11):3947–54.
 54. Wolter N, Smith AM, Farrell DJ, Schaffner W, Moore M, Whitney CG, et al. Novel mechanism of resistance to oxazolidinones, macrolides, and chloramphenicol in ribosomal protein L4 of the pneumococcus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(8):3554–7.
 55. Engberg J, Aarestrup FM, Taylor DE, Gerner-Smidt P, Nachamkin I. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: Resistance mechanisms and trends in human isolates. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(1):24–34.
 56. Mamelli L, Prouzet-Mauléon V, Pagès JM, Mégraud F, Bolla JM. Molecular basis of macrolide resistance in *Campylobacter*: Role of efflux pumps and target mutations. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(3):491–7.
 57. Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum PC, Depardieu F, Courvalin P, Petitpas J, et al. Two New Mechanisms of Macrolide Resistance in Clinical Strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America Two New Mechanisms of Macrolide Resistance in Clinical Strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North Ameri. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(12):3395–401.
 58. Aldred KJ, Kerns RJ, Oshero N. Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Am Chem Soc*. 2014;53:1565–1574.
 59. Fàbrega A, Madurga S, Giralt E, Vila J. Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Microb Biotechnol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Nov 17];2(1):40–61. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3815421&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 60. Intorre L, Vanni M, Di Bello D, Pretti C, Meucci V, Tognetti R, et al. Antimicrobial susceptibility and mechanism of resistance to fluoroquinolones in *Staphylococcus intermedius* and *Staphylococcus schleiferi*. *J Vet Pharmacol Ther*. 2007;30:464–9.
 61. Robicsek A, Jacoby G a, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2006 Oct;6:629–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008172>.
 62. Andriole VT. The Quinolones: Past, Present, and Future. *Clin Infect Dis*. 2005;41:113–20.
 63. Hopkins KL, Davies RH, Threlfall EJ. Mechanisms of quinolone resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella*: recent developments. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2005 May [cited 2014 Nov 24];25(5):358–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15848289>.
 64. Jacoby GA. Mechanisms of Resistance to Quinolones. *Clin Infect Dis*. 2005;41(Suppl 2):120–6.
 65. Li X-Z. Quinolone resistance in bacteria: emphasis on plasmid-mediated mechanisms. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2005 Jun [cited 2014 Nov 17];25:453–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890498>.
 66. Eliopoulos GM. Quinolone Resistance Mechanisms in *Pneumococci*. *Clin Infect Dis*. 2004;38(Suppl 4):350–6.
 67. Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones: Target alterations, decreased accumulation and

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

- DNA gyrase protection. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(5):1109–17.
68. Rybak MJ. Resistance to antimicrobial agents: an update. *Pharmacotherapy.* 2004;24(12):203–15.
 69. Medvedeva ES, Baranova NB, Mouzykantov a. a., Grigoreva TY, Davydova MN, Chernova O a., et al. Extracellular vesicles of mycoplasmas and development of resistance to quinolones in bacteria. *Dokl Biochem Biophys.* 2014;454:34–7.
 70. Kim K-Y, Park J-H, Kwak H-S, Woo G-J. Characterization of the quinolone resistance mechanism in foodborne *Salmonella* isolates with high nalidixic acid resistance. *Int J Food Microbiol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011 Mar 15 [cited 2014 Nov 24];146:52–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354645>.
 71. Livermore DM. Fourteen years in resistance. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012;39:283–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.12.012>.
 72. Maskell JP, Sefton a M, Hall LM. Mechanism of sulfonamide resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(10):2121–6.
 73. Triglia T, Menting JG, Wilson C, Cowman a F. Mutations in dihydropteroate synthase are responsible for sulfone and sulfonamide resistance in *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(25):13944–9.
 74. Chopra I, Roberts M. Tetracycline Antibiotics : Mode of Action , Applications , Molecular Biology , and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 2001;65(2):232–60. Available from: <http://www.facm.ucl.ac.be/Full-texts-FACM/Vanbambeke-2006-4.pdf>.
 75. Cloete TE. Resistance mechanisms of bacteria to antimicrobial compounds. *Int Biodeterior Biodegrad.* 2003;51:277–82.
 76. Beović B. The issue of antimicrobial resistance in human medicine. *Int J Food Microbiol* [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2014 Nov 24];112(3):280–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16815582>.
 77. Pootoolal J, Neu J, Wright GD. Lycopetide antibiotic resistance. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2002;42:381–408.
 78. Marinelli F, Tomasz A. Antimicrobials. *Curr Opin Microbiol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2014 Nov 24];13:547–50. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527410001372>.
 79. Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(7):450–9.
 80. Kohanski M a, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(6):423–35.
 81. Rice LB. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am J Infect Control* [Internet]. 2006 Jun [cited 2014 Nov 12];34(5):11–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813977>.
 82. D’Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WWL, Schwarz C, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011 Sep 22 [cited 2014 Jul 11];477(7365):457–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21881561>.
 83. Giuliani A, Pirri G, Nicoletto SF. Antimicrobial peptides: an overview of a promising class of therapeutics. *Central European Journal of Biology.* 2007. 1-33 p.
 84. Hancock REW, Sahl H-G. Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. *Nat Biotechnol.* 2006;24(12):1551–7.
 85. Jenssen H, Hamill P, Hancock REW. Peptide antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):491–511.
 86. Zhang L, Parente J, Harris SM, Donald E, Hancock REW, Falla TJ, et al. Antimicrobial Peptide Therapeutics for Cystic Fibrosis Antimicrobial Peptide Therapeutics for Cystic Fibrosis. *Society.* 2005;49(7):2921–7.
 87. Nizet V. Antimicrobial peptide resistance

- mechanisms of human bacterial pathogens. *Curr Issues Mol Biol* [Internet]. 2006;8:11–26. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16450883.
88. Yeaman MR, Yount NY. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. *Pharmacol Rev*. 2003;55(1):27–55.
 89. Wilson DN. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;12(1):35–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24336183>.
 90. Li J, Shao B, Shen J, Wang S, Wu Y. Occurrence of chloramphenicol-resistance genes as environmental pollutants from swine feedlots. *Environ Sci Technol*. 2013;47(6):2892–7.
 91. Koripella RK, Chen Y, Peisker K, Koh CS, Selmer M, Sanyal S. Mechanism of elongation factor-G-mediated fusidic acid resistance and fitness compensation in *Staphylococcus aureus*. *J Biol Chem*. 2012;287(36):30257–67.
 92. Farrell DJ, Castanheira M, Chopra I. Characterization of global patterns and the genetics of fusidic acid resistance. *Clin Infect Dis*. 2011;52(SUPPL. 7).
 93. Chen C-M, Huang M, Chen H-F, Ke S-C, Li C-R, Wang J-H, et al. Fusidic acid resistance among clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Taiwanese hospital. *BMC Microbiol*. 2011;11:98.
 94. Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilonis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2011;47(3):137–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822035>.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

CARACTERIZACIÓN EN TÉRMINOS DE DOSIS Y CALIDAD DE IMAGEN EN UN EQUIPO DE CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA PEDIÁTRICA

RESUMEN

Se realizó una nueva caracterización en términos de dosis y calidad de imagen en un angiógrafo biplano perteneciente al departamento de Hemodinamia del Hospital pediátrico Dr. Luis Calvo Mackenna. La caracterización fue realizada según los protocolos europeos DIMOND Y SENTINEL adaptados para los procedimientos pediátricos. Se midió el Kerma aire en la superficie de entrada (ESAK) y la calidad de imagen usando un objeto de prueba y un fantoma de polimetilmetacrilato (PMMA) que simula espesores típicos de pacientes pediátricos (4 a 16 cm). Las imágenes obtenidas en los modos de fluoroscopia (bajo, medio y alto) y modo Cine fueron archivadas en un formato DICOM y posteriormente analizadas para calcular los siguientes parámetros de calidad de imagen: Relación Señal-Ruido (SNR), Contraste (CO), Relación Contraste-Ruido (CNR), Resolución Espacial de Alto Contraste (HCRS) y Figura de Mérito (FOM). Los valores del ESAK para los modos fluoroscópicos fueron entre 0,2 y 9,5 $\mu\text{Gy}/\text{cuadros}$ al pasar de 4 a 16 cm de PMMA. Para Cine variaron en 3,2 a 32,9 $\mu\text{Gy}/\text{cuadros}$. Los valores de los parámetros de calidad si bien fueron variados estos nos ayudan a realizar un buen manejo de la dosis al paciente. Las diferencias encontradas con las evaluaciones previas pueden ser explicadas por el propio deterioro del sistema y el cambio de uno de los tubos de rayos X.

Palabras Clave: Índice de radiación, protección radiológica, radiación ionizante, tomografía multidetector.

ABSTRACT

A new characterization was carried out in terms of dose and image quality in a Hemodynamics from the department of Children's Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna biplane angiography. The characterization was performed according to the protocols European DIMOND AND SENTINEL adapted for pediatric procedures. Kerma air was measured at the inlet surface (ESAK) and the image quality using a test object and phantom polimetilmetacrilato (PMMA) simulating typical thicknesses of pediatric patients (4-16 cm). The images obtained in modes of fluoroscopy (low, medium and high) and Movie mode were filed in a DICOM format and then analyzed to calculate the following parameters of image quality: Signal to Noise Ratio (SNR), Contrast (CO) Contrast-Noise ratio (CNR), High Contrast Spatial Resolution (HCRS) and Figure of Merit (FOM) relationship. ESAK values for fluoroscopic modes were between 0.2 and 9.5 $\mu\text{Gy} / \text{boxes}$ going from 4-16 cm of PMMA. For Film ranged from 3.2 to 32.9 $\mu\text{Gy} / \text{pictures}$. The values of the quality parameters were varied but these help us to make good management of patient dose. The differences with previous assessments can be explained by the deterioration of the system itself and changing one of the X-ray tubes.

Key words: Index of radiation, radiation protection, ionizing radiation, multidecorative tomography.

INTRODUCCIÓN

En nuestros días los procedimientos de Radiología Intervencionista son procedimientos diagnósticos y terapéuticos muy solicitados, pero también son considerados como procedimientos imagenológicos que pueden entregar elevados niveles de dosis de radiación tanto al paciente como al personal médico involucrado. Esta situación se debe principalmente a que el proceso puede incluir gran cantidad de imágenes o series y, procedimientos reiterados que pueden provocar lesiones en la superficie de la piel ⁽¹⁾. Según estudios publicados el año 2011 por

Vaño y col ⁽²⁾ señalan que los valores del producto dosis por área (PDA) y las dosis efectivas ⁽³⁾, para la Radiología Intervencionista son considerablemente mayores a los que comúnmente se utilizan en la radiología convencional, tal es la preocupación que al comparar los valores que provocan una lesión en el cristalino en el accidente de Chernóbil con las dosis recibidas por los médicos intervencionistas son muy similares y hasta mayores. Además, debemos tener en cuenta que dentro de los procedimientos intervencionismo se tratan pacientes pediátricos, los cuales son mucho más

CORRESPONDENCIA

Rosa Rojas ¹

Patricia Miranda ¹

1. Tecnóloga Médica, Hospital del trabajador sección exámenes, Santiago - Chile.

2. Tecnóloga Médica, Depto de Hemodinamia, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Arica - Chile.

Correo Autor:

iramisor@yahoo.com

sensibles a las radiaciones ionizantes que un paciente adulto. Esta situación se puede explicar en parte, ya que la población pediátrica sometida a estos procedimientos tiene una expectativa de vida mayor para desarrollar un cáncer radioinducido, sumado a que tiene una probabilidad de estudios radiológicos a futuro ⁽⁴⁾. Por lo anterior, se vuelve prioritario revisar si las dosis de radiación entregadas son las adecuadas para éste tipo de pacientes. En Chile existe una serie de estudios realizados sobre estos temas ^(5, 9).

Para disminuir los riesgos asociados a las radiaciones ionizantes, tanto a los pacientes como al personal médico durante los procedimientos bajo control fluoroscópico con rayos X, se recomienda una formación adecuada en protección y la aplicación de programas de garantía de Calidad ^(10, 11).

Por lo anterior el presente trabajo entrega la metodología optimizada y resultados de la nueva caracterización realizada el año 2015 en términos de dosis y calidad de imagen del sistema de rayos X utilizado en el principal servicio de hemodinamia pediátrica de Chile.

MATERIAL Y MÉTODO

Se caracterizó un angiógrafo biplano Siemens Axiom Artis BC12 equipado con intensificador de imagen (Siemens AG, Alemania) perteneciente al Departamento de Hemodinamia del Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile. El angiógrafo estaba equipado con un generador de 100kW a 100kV, instalado el año 2006 y adaptado para los procedimientos pediátricos, con una rejilla antidifusora (Simiens 05660217) ⁽¹²⁾ con una razón rejilla 17:1, 70 líneas / cm y 100 cm de distancia focal. En el año 2012 se cambió el tubo de rayoso X del arco C vertical. Los intensificadores imagen tenían un diámetro máximo de 33 cm y permiten tres tamaños de campo (33, 22, y 17 cm). El sistema ha sido configurado por el

servicio local de Siemens con tres protocolos de examen (recién nacido, lactante y niño), tres modos de fluoroscopia (baja (FL), media (FM), alta dosis (FH)) con 10 imágenes (pulsos)/s, y un solo modo de adquisición o cine (CI) con 30 imágenes/s. adicionalmente filtros desde 0,1 a 0,9 mm de Cu y colimación virtual también estaba disponibles. La distancia desde el piso al isocentro fue de 107 cm y la distancia foco isocentro fue de 76 cm.

La metodología para este tipo de evaluación ha sido desarrollada en el marco de programas de investigación de la Comisión Europea, tales como: "Dosis y Calidad de Imagen en Imágenes digitales y radiología intervencionista" (DIMOND) ⁽¹³⁾ y "Seguridad y eficacia para nuevas técnicas de imágenes usando nuevo equipamiento para apoyar la legislación Europea" (SENTINEL) ⁽¹¹⁾. Desde el 2008 en Chile se viene trabajando para optimizar esta propuesta a través de una serie de publicaciones ^(19, 20, 29).

Las mediciones se efectuaron utilizando láminas de polimetacrilato (PMMA) de 25X25X1 cm, construyendo espesores de 4, 8, 12 y 16 cm. La razón entre el PMMA y el espesor del tórax de los pacientes puede ser considerada como $\approx 1,5$ ⁽¹⁴⁾. Se utilizó un detector sólido Unfors Xi (modelo 8201010-A) ⁽¹⁵⁾ con una sonda de medición para poder determinar tasa de dosis a la entrada. El instrumento fue calibrado en los laboratorios Unfors RaySafe en 2013.

Se utilizó un objeto de prueba marca Leeds TOR 18-FG (Leeds Test Objects Inc. Boroughbridge, RU) ⁽¹⁶⁾ para poder evaluar aspectos de la calidad de imagen. El objeto contiene un set de 14 grupos de pares de líneas para resolución espacial de alto contraste (con un límite de 5 pares de líneas /mm) y 18 círculos (11 mm de diámetro para evaluación de umbral de bajo contraste. Este objeto de prueba está diseñado para proporcionar una verificación continua del desempeño de las imágenes en sistemas fluoroscópicos. El objeto de prueba fue posicionado en el isocentro y en el centro del espesor de PMMA durante

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

todas las mediciones.

Dosis de entrada

La magnitud dosimétrica medida en contacto con los espesores de PMMA fue el Kerma aire incidente (KAI) ⁽¹⁷⁾, sin embargo para facilitar las comparaciones de nuestros resultados estos valores fueron expresados en términos de Kerma aire en superficie de entrada (KASE), para lo cual se multiplico el KAI por el factor de retrodispersión de 1,317.

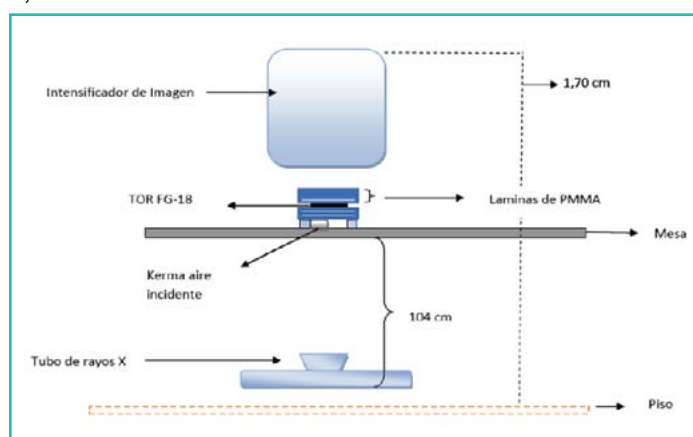


Figura 1: Esquema con los detalles de la caracterización.

Para un espesor de 4 cm de PMMA (Figura 1) y con el objeto de prueba en el isocentro, la distancia de la mesa (medida desde su cara superior) al suelo, fue de 104 cm. La distancia de la mesa al detector Unfors Xi fue de 1 cm. La distancia de la mesa al isocentro fue de 3 cm y la distancia del foco al detector de rayos X (Unfors xi) fue de 74 cm. Para 8, 12 y 16 cm de PMMA, esta distancia fue reducida a 71, 70 y 68, respectivamente, a fin de mantener el objeto de prueba en el isocentro (la mesa se desplazó 2 cm hacia abajo cuando se añadieron los 4 cm de PMMA). El intensificador de imagen se mantuvo siempre a 5 cm de la parte superior de las placas de PMMA (también para simular condiciones clínicas típicas).

Debido a las numerosas mediciones realizadas (4, 8, 12 y 16 cm de PMMA) para todos los modos de adquisición,

fue utilizado un tamaño de campo de 22 cm, y para evitar errores en las estimaciones de dosis, las imágenes del objeto de prueba fueron grabadas simultáneamente (Figura 2).

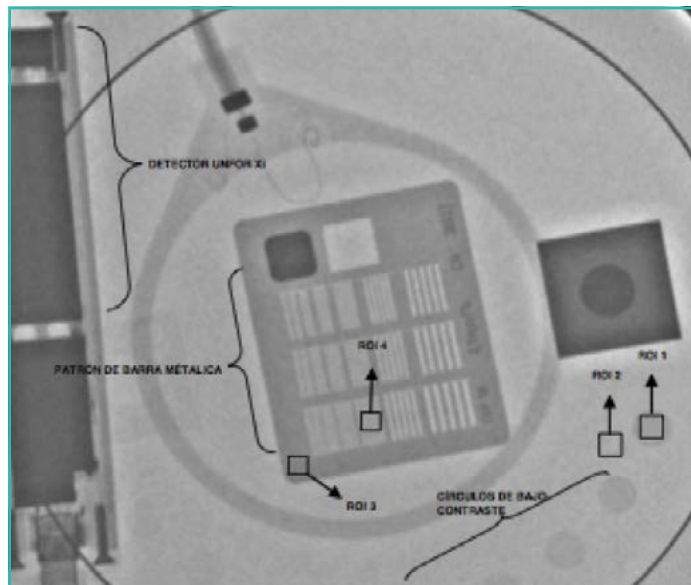


Figura 2: Imagen que muestra las regiones de interés, medidas a través de los diferentes ROI para la evaluación de la calidad de imagen.

Calidad de Imagen

Las imágenes DICOM obtenidas fueron almacenadas en formato 1024X 1024 pixeles y 8 bits de profundidad (serie de fluoroscopia) y 512x512 pixeles y 8 bits de profundidad (serie de Cine) en la estación de trabajo del sistema de rayos X y grabadas en CD-ROMs para su posterior análisis. Las imágenes fueron evaluadas a través del software Osiris18 versión 4.0. La calidad de imagen fue evaluada analizando los círculos de bajo contraste, en las imágenes 10, 12 y 15 de cada serie guardada. La Figura 2 muestra la selección del ROIs (rectangular) para el análisis numérico, a través de los siguientes parámetros ^(19, 20).

(1) La relación Señal – Ruido (SNR),

$$SNR = \frac{[BG - ROI]}{\sqrt{\frac{(SD_{ROI}^2 + SD_{BG}^2)}{2}}} \quad (1)$$

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

(2) Contraste (CO),

$$CO = \frac{[BG - ROI]}{BG} \quad (2)$$

(3) Relación Contraste-Ruido (CNR),

$$CNR = \frac{[BG - ROI]}{\sqrt{BG}} \quad (3)$$

- BG. Al valor de fondo obtenido en el ROI 1.
- SD: valor de la desviación estándar para el contenido de los pixeles del ROI 1.
- SDBG : valor de la desviación estándar para el contenido de los pixeles ROI 2.
-

(4) Resolución Espacial de Alto Contraste (HCSR),

$$HCSR = SD_1 - SD_2 \quad (4)$$

(5) Figura de Mérito 1 (FOM1)

$$FOM_1 = \frac{SNR^2}{ESAK} \quad (5)$$

- FOM1 representa la Figura de Mérito relacionada con la SNR.
- ESAK: Kerma en aire en la superficie de entrada en el punto donde el eje del haz de rayos x incidente en el PMMA.
- SD1: desviación estándar para el contenido del ROI 3.
- SD: desviación estándar para el contenido del ROI 4.

RESULTADOS

La Tabla 1 se muestra los valores del KASE para los distintos modos de adquisición del equipo, protocolos disponibles, espesores de PMMA y número de imágenes por segundo. Además se pueden observar los factores de exposición de cada una de las mediciones y sus respectivos filtros añadidos.

Tabla 1: Kerma aire en la superficie de entrada por cuadro (ESAK), número de cuadros por segundos (NC), potencia del tubo (PT), corriente del tubo (CT) y filtro adherido, para modo de adquisición (MA) de fluoroscopia baja (FL), fluoroscopia media (FM), fluoroscopia alta (FH) y modo Cine (CI) y todos los espesores de polimetilmetacrilato (PMMA).

MA	Protocolo	PMMA	ESAK	NC	PT	CT	Filtros
	de Examen	(cm)	(μGy/cuadro)	(s ⁻¹)	(kVp)	(mAs)	(mmCu)
FL	Recién Nacido	4	0,21	10	77	20	0,9
FM	Recién Nacido	4	0,33	10	77	20	0,9
FH	Recién Nacido	4	0,64	10	58	88	0,9
CI	Recién Nacido	4	3,22	30	52	115	0,2
FL	Lactante	8	0,46	10	77	22	0,9
FM	Lactante	8	1,82	10	77	228	0,9
FH	Lactante	8	1,78	10	58	158	0,9
CI	Lactante	8	9,15	30	61	274	0,3
FL	Niño	12	1,05	10	77	32	0,9
FM	Niño	12	2,37	10	77	40	0,9
FH	Niño	12	3,87	10	62	87	0,6
CI	Niño	12	11,91	30	72	403	0,6
FL	Niño	16	2,52	10	77	46	0,9
FM	Niño	16	4,32	10	77	59	0,9
FH	Niño	16	9,45	10	66	149	0,6

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Las Figuras 3, 4, 5, 6 y 7 muestran los valores alcanzados para los parámetros numéricos SNR, CO, CNR, HCSR y FOM para los distintos modos de adquisición del equipo y espesores de PMMA.

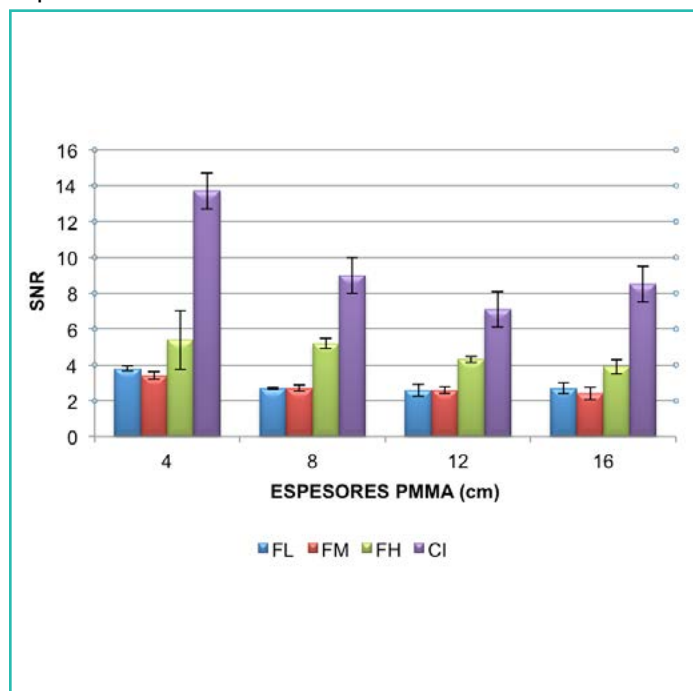


Figura 3: Señal Ruido (SNR) obtenido para los distintos espesores de PMMA y los diferentes modos de adquisición de fluoroscopia baja (FL), fluoroscopia media (FM), fluoroscopia alta (FH) y el modo Cine (CI).

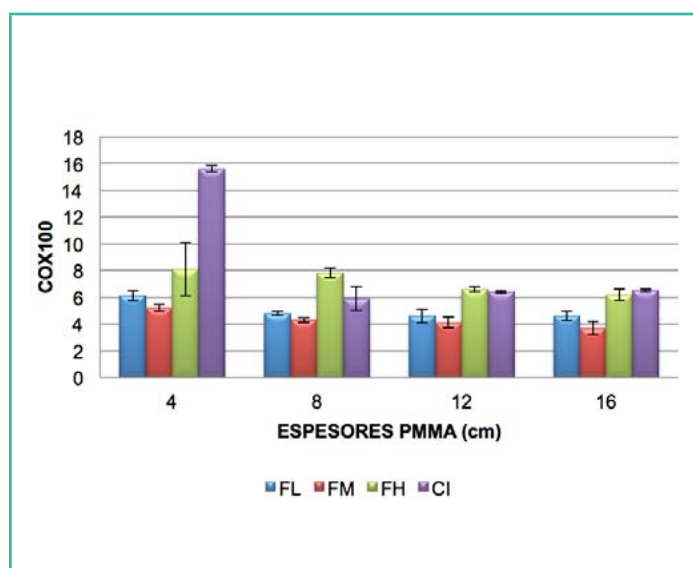


Figura 4: Parámetro de Contraste (CO) para los distintos espesores de PMMA y los diferentes modos de adquisición como fluoroscopia baja (FL), fluoroscopia media (FM), fluoroscopia alta (FH) y el modo Cine (CI).

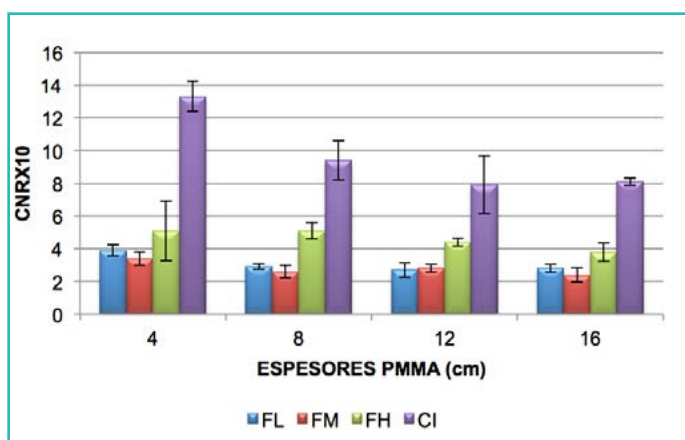


Figura 5: Contraste Ruido (CNR) para los modos de fluoroscopia baja (FL), fluoroscopia media (FM), fluoroscopia alta (FH) y el modo Cine (CI) para los diferentes espesores de PMMA.

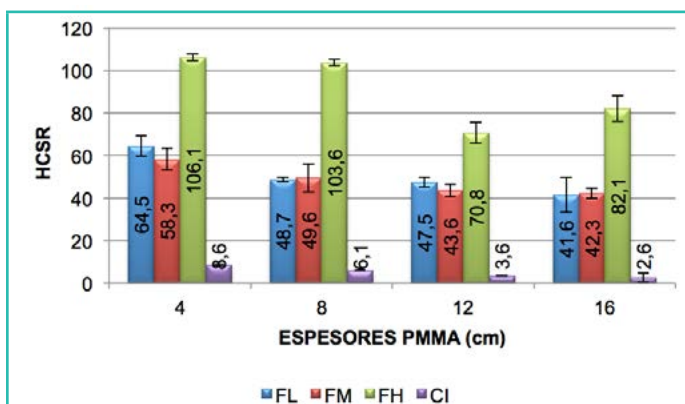


Figura 6: Parámetro relativo a la resolución espacial y al alto contraste (HCSR) para los diferentes espesores de PMMA y distintos modos de adquisición como fluoroscopia baja (FL), fluoroscopia media (FM), fluoroscopia alta (FH) y el modo Cine (CI).

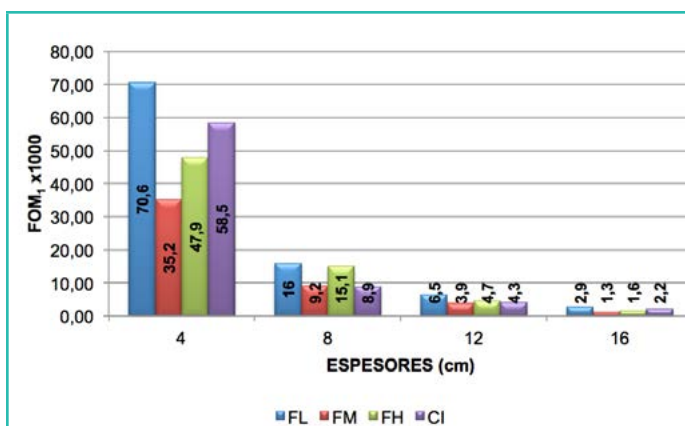


Figura 7: Figura de Mérito 1 (FOM1) para los modos de fluoroscopia baja (FL), fluoroscopia media (FM), fluoroscopia alta (FH) y el modo Cine (CI) para los diferentes espesores de PMMA.

DISCUSIÓN

A diferencia de lo que sucede en Europa, en Chile no existe una normativa tan depurada que regule el uso seguro de las radiaciones ionizantes en el ámbito médico ^(21, 22, 23).

En América Latina y el Caribe los procedimientos de cardiología intervencionista pediátrica son realizados por médicos especialistas en cardiología pediátrica, los cuales, en algunos casos no poseen un entrenamiento específico en imagen radiológica y especialmente en protección radiológica. Además no se llevan a cabo controles de calidad en forma permanente, ni menos se tiene implementado programas de garantías de calidad, según los datos del Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) para la región ⁽²⁴⁾.

La OIEA, consciente de esta situación en América Latina y el Caribe, ha implementado dos proyectos de cooperación técnica, titulados “Protección radiológica de los pacientes en las exposiciones médicas (TSA3), RLA/057” ⁽²⁵⁾ y “Garantizar la protección radiológica de los pacientes durante las exposiciones medicas (TSA3); RLA/9/067” ⁽²⁴⁾. En ambos proyectos, Chile ha liderado el estudio en los campos de la caracterización en términos de dosis y calidad de imagen en los sistemas de rayos X ^(19, 26, 27), así como la dosimetría y protección radiológica para los pacientes pediátricos ^(27, 29) y el personal médico ^(7, 27, 28) que ha participado en los procedimientos de cardiología intervencionista, razón por la cual está siendo considerado como un modelo para extender su experiencia a otros países.

Existen diferentes modelos de equipos para procedimientos intervencionistas pediátricos, los cuales, difieren en las tecnologías disponibles del mercado, por lo que se hace difícil la evaluación de estos equipos por sus múltiples configuraciones y sus diferentes modos de adquisición. Por tanto la caracterización o el análisis de los sistemas

de rayos X utilizados en el intervencionismo pediátrico en términos de dosis y calidad de imagen sobre un objeto de prueba permite que los médicos especialistas puedan comprender y utilizar las características de los diferentes angiógrafos, tales como los protocolos y modos de adquisición más apropiados para los diferentes tamaños y procedimientos del paciente.

Dosis de entrada

El KASE para el modo de adquisición FL varió desde 0,2 a 2,5 $\mu\text{Gy}/\text{cuadros}$, cuando el espesor de PMMA fue incrementado de 4 a 16 cm. Para el modo de adquisición de FM el KASE varió entre 0,3 a 4,3 $\mu\text{Gy}/\text{cuadros}$, para los mismos espesores de PMMA. En el caso del modo FH los valores del KASE variaron entre 0,6 a 9,5 $\mu\text{Gy}/\text{cuadros}$. Para el modo de adquisición CI, el rango fue entre 3,2 y 32,9 $\mu\text{Gy}/\text{cuadros}$ (ver Tabla 1).

En general, estos valores de dosis fueron similares a los descritos en los trabajos previos donde este sistema fue evaluado (2008, 2010 y 2012) ^(19, 20, 29) lo cual demuestra una constancia en el tiempo a pesar del cambio del tubo de rayos X efectuado el año 2012.

Es también relevante indicar desde el análisis de la tabla 1, que el aumento en la dosis a la entrada del PMMA producto del tamaño en nuestros pacientes simulados fue entre 40 a 50 veces para los modos de fluoroscopia y Cine, respectivamente. Además podemos indicar que el ahorro de dosis que se puede generar para el paciente, si se utiliza el modo fluoroscópico de menor dosis (FL) en lugar del modo CI para archivar nuestros exámenes, sería de 13 a 20 veces.

Calidad de Imagen

El parámetro numérico SNR debería ser mayor al cambiar desde el menor modo de dosis (FL) al modo de mayor dosis

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

(CI) en todos los espesores de PMMA analizados, situación que de acuerdo a la Figura 3 sucede para todos los modos de adquisición, a excepción del modo fluoroscópico intermedio (FM). Este comportamiento también se presentó en la caracterización realizada el año 2012⁽³⁰⁾. Otra variable a considerar en este análisis es la influencia del espesor del PMMA y como el sistema de rayos X en su conjunto, a través del control automático de exposición, ajusta los parámetros de potencial, corriente del tubo y los filtros de cobre (ver Tabla 1). En comparación a lo realizado el año 2008¹⁹ y 2010²⁰ los valores de SNR para el año 2012³⁰ y 2015 en el modo CI fueron reduciéndose constantemente al ir aumentando de espesor de PMMA.

Los valores para el parámetro del CNR fueron bastante similares a los de la SNR como lo muestra la Figura 4. Es importante destacar que los valores obtenidos en la caracterización del 2015 fueron mayores a los obtenidos en el análisis del año 2012.

El análisis para el parámetro de CO mostrado en la figura 5 se puede observar que cuando existe un bajo kVp el valor es mayor en comparación a cuando existe un kVp muy alto generalmente en los modos FH y CI. Además cuando se aumenta el espesor de PMMA el CO tiende a disminuir, posiblemente por el aumento de ESAK que contribuye con mayor radiación dispersa que también influye en la disminución del CO.

Los valores de HCSR según la figura 6 fueron mayores para el modo de adquisición de alta dosis (FH), (para un mismo espesor de PMMA) debido al incremento del KASE /cuadros y la correspondiente reducción del ruido. Al aumentar el espesor de PMMA este parámetro numérico disminuye debido a la influencia de la radiación dispersa. Debemos mencionar que las imágenes de los modos fluoroscópicos FL, FM y FH fueron grabadas en una matriz de 1024 x 1024 píxeles y con una profundidad de 8 bits, y las imágenes del modo Cine fueron grabadas en una

matriz de 512 x 512 y con una profundidad de 8 bits. Por esta razón, las imágenes fluoroscópicas y de Cine no son comparables entre sí en términos de los valores de HCSR, ya que, la diferencia de las matrices en las imágenes inciden significativamente en la resolución de las imágenes^(19, 20). Debido a esto los valores del modo Cine son considerablemente más bajos en comparación a los obtenidos el año 2010 los cuales fueron similares a los obtenidos a los del modo de adquisición de alta dosis (FH)⁽²⁰⁾.

De acuerdo a la Figura 7 es altamente recomendable la utilización del modo FL por sobre las otras opciones toda vez que entrega los mayores valores del FOM. El parámetro FOM ha sido utilizado por otros autores⁽³¹⁾ para optimizar la detectabilidad de la señal en imágenes digitales. Este parámetro permite relacionar la calidad de imagen y la dosis necesaria para obtener esa imagen. Lo que da una indicación objetiva de la relación costo/ beneficio para el paciente al ser expuesto a la radiación.

CONCLUSIÓN

Se caracterizó nuevamente en términos de dosis y calidad de imagen el principal sistema de rayos X utilizado exclusivamente para el desarrollar procedimientos intervencionistas cardiológicos pediátricos de Chile. Los resultados alcanzados en esta evaluación fueron relativamente similares a los obtenidos previamente, sin embargo el deterioro propio del sistema en su conjunto puede explicar en parte las variaciones obtenidas. Por otro lado los ajustes realizados en las evaluaciones anteriores han permitido realizar cambios positivos en la optimización de la dosis y en parte en los parámetros de calidad de imagen.

Finalmente, es importante recalcar la urgencia en actualizar el marco jurídico chileno para que este tipo de procedimientos se vuelva obligatorio.

REFERENCIAS

1. msdsalud.es, Lesiones causadas por radiación [Internet]. Madrid: msdsalud.es; 2012 [consulta 31 de Noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.msdsalud.es/lesionescausadas-radiación>.
2. Vano E. Protección Radiológica en Radiología Intervencionista. Revista Latinoamericana de Protección Radiológica. Lima. 2012; 1: 13-22.
3. Ubeda C, Miranda P, Vano E, Nocetti D. Protección Radiológica en Cardiología intervencionista pediátrica. Avances y desafíos para Chile. Rev. Chil. Cardiol. 2013; 32: 223-29.
4. Mondaca R. Por qué reducir las dosis de radiación en pediatría. Rev.Chil Radiol. 2006; 12: 28-32.
5. Ubeda C, Vano E, Miranda P, Leyton F, Martínez LC, and Oyarzun C. Radiation dose and image quality for paediatric interventional cardiology systems. A national Survey. Radiat. Prot. Dosim. 2015.
6. Vano E, Ubeda C, Martínez LC, Leyton F, Miranda P. Paediatric interventional cardiology: Flat detector versus image intensifiere using test object. Phys. Med. 2010; 55: 7287-97.
7. Vano E, Ubeda C, Leyton L, Miranda and Gonzalez L. Staff radiation doses in interventional cardiology: correlation with patient exposure. Pediatr. Cardiol. 2009; 30: 409-13.
8. Ubeda C, Vano E, González L, Miranda P, Valenzuela E, Leyton F and Oyarzun C. Scatter and staff dose levels in paediatric interventional cardiology. A multicentre study. Radiat. Prot. Dosim. 2010; 140: 67-74.
9. Ubeda C, Miranda P, Dalmazzo D. Dosis de radiación y calidad de imagen en un equipo de cardiología intervencionista. Interciencia. 2014; 39: 518-523.
10. Directive 84/466/Euratom30/06/1997 [Internet]. Europeam comission. Luxemburgo. 1997 [consulta 31 de Noviembre de 2015]. Disponible http://ec.europa.eu/energy/nuclear/radioprotection/doc/legislation/9743_en.pdf(consultado).
11. Faulkner K, Malone J, Vano E, Padovani R, Busch HP, Zoetelief JH, Bosmans H. The Sentinel Project Radiat.Prot. Dosim. 2008; 129: 3-5.
12. Interventional cardiology-Siemens healthineers global. [internet] 2012 [consulta 31 de Noviembre de 2015]. Disponible www.healthcare.siemens.com/.../Interventional-cardiology.
13. Measures for optimising radiological information and dose in digital imaging and interventional radiology. [Internet] (DIMOND) European Commission. Fifth Framework Programme. Programme Acronym: FP5-EAECTP C. Project Reference: FIGM-2000-00061. Project Acronym: DIMOND III. 1998-200. [Internet] [consulta 6 de Enero del 2016] Disponible en: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp5-euratom/docs/fp5-euratom_dimondiii_projsu_en.pdf.
14. Rassow J, Schmaltz A, Hentrich F and Streffer C. Effective doses to patients from paediatric cardiac catheterization. Br. J Radiol; 2000; 73: 172-83.
15. Unfors.Xi[Internet].2015[consulta31 de Noviembre de 2015]. Disponible en: www.mediscientific.co.uk/.../xi_platinum_plus_short_version_lea.
16. Leeds Test Objects. [Internet]. 2015 [consulta 31 de Noviembre de 2015]. Disponible en: www.leedstestobjects.com.
17. International Commission on Radiation Units and measurements. Patient dosimetry for x rays used in medical imaging. ICRU Report 74. J ICRU 2006.
18. Osiris4. [Internet] 2014 [consulta 31 de Noviembre de 2015]. Disponible en: http://www.sim.hcuge.ch/osiris/01_osiris_Presentation_EN.htm.
19. Vano E, Ubeda C, Géiser B, Martínez L C, Balter S. Influence of Image Metrics When Assessing Image Quality from a Test Object in Cardiac X-ray Systems. A J. Digital Imaging; 2010.
20. Sánchez R, Vano E, Ubeda C, Fernandez JM, Balter S, Hoornaert B. Influence of Image Metrics When Assessing Image Quality from a Test Object in Cardiac

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

- X-ray Systems: Part II. A J. Digital Imaging; 2012.
21. Reglamento de Protección Radiológica Chileno [Internet] 1985 [consulta 11 Septiembre 2016] Disponible www.dt.gob.cl/legislacion/1611/articles-79239_recurso_1.pdf.
 22. Decreto N 1 133. Instituto de Salud Pública [Internet] [consulta 11 Septiembre 2016] Disponible www.ispch.cl/salud_ocup/doc/decreto-133.pdf?trk=profile_certification_title.
 23. Marco Normativo- Comisión Chilena de Energía Nuclear [Internet] 2008 [consulta 11 Septiembre 2016] Disponible www.cchen.cl/transparencia/transparencia 2006 a 2008/MarcoNormativo.htm.
 24. International Atomic Energy Agency. Building Partnerships to Fight Cancer. Viena Australia. [Internet] 2009 [consulta 12 de Diciembre de 2015]. Disponible <http://tc.iaea.org/teweb/regional/sites/latinamerica/lists/regionaprojects/>.
 25. International Atomic Energy Agency. Informe Anual para el año 2007. Viena Australia. [Internet] 2007 [consulta 12 de Diciembre de 2015]. Disponible en www.iaea.org/~/media/Publications/Reports/Anrep2007/index.html.
 26. Vano E, Ubeda C, Leyton L, Miranda P, Gonzalez L. Staff radiation doses in interventional cardiology: correlation with patient exposure. *Pediatr. Cardiol.* 2009; 30: 409-413.
 27. Vano E, Ubeda C, Leyton L, Miranda P. Paediatric interventional cardiology: flat detector versus image intensifier using a test object. *Hys. Med. Biol.* 2010; 55: 7287-7297.
 28. Ubeda C, Vano E, Gonzalez L, Miranda P, Valenzuela E, Vergara F, Guarda E. Evaluation of patient doses and lens radiation doses to interventional cardiologist in a nationwide survey in Chile. *Radiat. Prot. Dosim.* 2013; 157: 36-43.
 29. Vano E, Ubeda C, Miranda P. Radiation and dose and image quality for paediatric interventional cardiology. *Phys. Med. Biol.* 2008; 53 :4049-4062.
 30. Ubeda C, Miranda P, Dalmazzo D. Dosis de radiación y calidad de imagen en un equipo de cardiología intervencionista. *Interciencia.* 2014; 39: 518-523.
 31. Zamenhof G. The optimization of signal detectability in digital fluoroscopy. *Med. Phys.* 1982; 9: 688-94.

RELAÇÃO ENTRE O SÍNDROME DA APNEIA DO SONO E A DIABETES MELLITUS TIPO I

RESUMEN

Esta investigação tem como objetivo estudar a relação entre a gravidade da Síndrome da Apneia do Sono (SAS) e a Diabetes Mellitus (DM). A amostra é composta por 30 indivíduos com SAS que foram divididos em 2 grupos, um com 20 pacientes com diabetes mellitus tipo II e outro com 10 indivíduos não diabéticos. Foi realizado uma Polissonografia (PSG) classe I ou uma PSG classe III para diagnóstico da SAS. Os dados antropométricos e a medicação foram obtidos através de um questionário e a Glicémia foi medida em jejum. Obteve-se uma média Índice de Apneia/ Hipopneia (IAH) nos indivíduos diabéticos de 23,93 ev/h e nos não diabéticos de 25,81 ev/h. Ao nível da Saturação de Oxigénio mínima, obteve-se uma média em indivíduos diabéticos de 76,9% e em indivíduos não diabéticos de 79,9%. Em relação à glicémia em jejum, os indivíduos não diabéticos tinham valores normais e 55% dos diabéticos tinham hiperglicémia. Não se constatou qualquer relação relevante na amostra estudada entre a DM tipo II e a SAS. Verificou-se, no entanto, uma tendência para o aumento do IAH associado ao aumento do valor da Glicémia em jejum, bem como uma média de Saturação mínima de O₂ inferior no grupo de indivíduos diabéticos.

Palavras chave: Apneia obstrutiva do sono, diabetes mellitus, hipoxia intermitente, fragmentação do sono, resistência à Insulina.

ABSTRACT

The purpose of this investigation was to study the relationship between the severity of Sleep Apnea Syndrome (OSA) and Diabetes Mellitus (DM). A sample of 30 patients with OSA was divided into two groups, one with 20 patients with type II diabetes mellitus and another group with 10 non diabetic individuals. The sample was assessed by a portable cardiorespiratory screening or Polysomnography (PSG) class I for the diagnosis of OSA. The patients' anthropometric measurements and medication were obtained by a questionnaire and fasting blood glucose was determined. We obtained a mean Apnea / Hypopnea (AHI) from diabetic subjects of 23,93 ev/h and from non diabetic of 25,81 ev/h. The mean oxygen saturation minimum obtained from diabetic individual was 76,9% and from non diabetic individuals was 79,9%. The fasting blood glucose levels in non-diabetic patients were normal but 55% of diabetic had hyperglycemia. We didn't find any relevant relationship in our sample between type II DM and OSA. However, we found a tendency for the increase of AHI associated with increase of blood glucose fasting levels and a lower mean of the minimum O₂ saturation in diabetic individuals.

Key words: Obstrutive sleep apnea, diabetes mellitus, sleep fragmentation, intermittent hypoxia, insulin resistance.

INTRODUÇÃO

O Síndrome da apneia do sono (SAS) é caracterizado por episódios repetidos de obstrução, completa ou parcial, das vias aéreas superiores durante o sono que resulta em perturbações fisiológicas específicas, incluindo fragmentação do sono e hipoxia intermitente ⁽¹⁾.

A taxa de prevalência da SAS foi estimada na faixa dos 2 a 10 por cento em todo o mundo, e os fatores de risco para a SAS incluem obesidade, sexo masculino, idade, história familiar, tabagismo, anormalidades craniofaciais e consumo de álcool ^(2 - 4).

A SAS está associada a sintomas durante o sono como roncopatia, sensação de asfixia e nictúria e em vigília associa-se a sonolência excessiva, fadiga, dor de cabeça matinal e falta de energia. Esta tem como sequelas alterações psicológicas, alterações na qualidade de vida e desempenho social, familiar e profissional, incluindo acidentes com veículos e de trabalho, e aumenta o risco de doença cardiovascular, hipertensão, síndrome metabólica e diabetes ^(1, 3, 5, 6, 7).

A diabetes mellitus é uma doença metabólica caracterizada

CORRESPONDENCIA

Catarina Carreira ¹

Paulo Caseiro ¹

Telmo Pereira ¹

1. Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra - Portugal.

Correo Autor:

joanasantos@estescoimbra.pt

por hiperglicemia crônica, com distúrbios de hidratos de carbono, gordura, proteína e metabolismo que resultam de defeitos na secreção de insulina, ou defeitos na ação da insulina, ou de ambos. A DM tipo I é o resultado de uma ausência na produção endógena de insulina no pâncreas, enquanto que a DM tipo II é o resultado de uma subida dos resultantes da glicose no sangue devido a uma combinação de predisposição genética, dieta inadequada, inatividade física e aumento de peso. Estudos indicam que a prevalência da diabetes nos Estados Unidos é de 5,1%, e 2,7% permanecem sem diagnóstico ^(8 - 10). Alguns fatores de risco para diabetes, incluem a obesidade, a adiposidade visceral e o avanço da idade, que também estão associados com os distúrbios respiratórios do sono (DRS). Assim, tal como a SAS, também a DM aumenta substancialmente a probabilidade de aparecimento de doenças cardiovasculares (DCV) ^(9, 10).

Os estudos Sleep Health Heart Study, Wisconsin Sleep Cohort e Busselton Health Study têm sugerido que a SAS é um fator de risco independente para o desenvolvimento de DM tipo II, e que 15 a 30% dos pacientes com SAS tem esta comorbilidade. Para além disso, os mesmos estudos dizem que, com o aumento da gravidade da SAS, também aumenta a probabilidade da incidência de DM tipo II, bem como existe um pior controlo glicémico destes doentes ^(6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16).

Por outro lado, os estudos que avaliam a prevalência da SAS em pacientes com DM tipo II concluem que há uma maior prevalência de SAS nestes pacientes do que em pacientes não diabéticos. Estes resultados levaram à possibilidade da DM tipo II ser um fator de risco para o desenvolvimento de SAS de forma bidirecional. A relação entre a SAS e as populações diabéticas inclui alterações no controlo ventilatório e aumento do stress oxidativo ^(6, 12, 17, 18, 19).

A resistência à insulina é um fator importante na fisiopatologia

e evolução da progressão da diabetes, que ocorre quando há uma sensibilidade diminuída dos tecidos-alvo. Os efeitos metabólicos da insulina e as células β pancreáticas criam uma resposta compensatória aumentando a concentração de insulina plasmática. A redução da sensibilidade à insulina prejudica a utilização e armazenamento de carboidratos, aumentando o nível de glicose no sangue, estimulando um aumento compensatório na secreção de insulina. A disfunção das células β pode levar à redução dos aumentos compensatórios na secreção de insulina, necessários para manter os níveis normais de glicose no sangue, confinando um cenário de resistência progressiva à insulina, que levará, por sua vez, à DM tipo II ^(20, 21).

A fragmentação do sono é uma das consequências da SAS que resulta dos despertares frequentes que ocorrem devido aos distúrbios respiratórios. Estes distúrbios podem contribuir, não só para uma elevada atividade simpática, como também para sintomas de sonolência diurna excessiva que são o resultado característico da privação e fragmentação do sono ^(6, 22). Assim, a fragmentação do sono associada à SAS desempenha um papel importante no desenvolvimento da resistência à insulina. Estudos mostraram que se privarmos o sono dos seres humanos, isto poderá levar à diminuição da sensibilidade à insulina ^(6, 23, 24, 25, 26, 27).

Outra característica fisiopatológica da SAS é a hipoxia intermitente e consequente reoxigenação devido a eventos respiratórios durante o sono. As variações repetitivas da saturação de oxigénio contribuem para a formação de espécies reativas de oxigénio e nitrogénio que aumentam o stress oxidativo e podem ativar as vias de sinalização celular redox-sensíveis importantes na inflamação. Estes períodos, de dessaturação e ressaturação da oxihemoglobina, contribuem então para uma diminuição da sensibilidade à insulina, e provocam um decréscimo da eficácia da glicose (a capacidade da glicose para estimular a sua absorção pelos tecidos periféricos e para suprimir a

produção de glicose hepática independente da resposta da insulina) (20, 28, 29, 30, 31, 32, 33).

Outro mecanismo potencial que associa a hipoxia intermitente com resistência periférica à insulina é a actividade neuronal simpática, que aumenta no final dos eventos de apneia, com elevação das catecolaminas. As catecolaminas diminuem a absorção de glicose periférica mediada por insulina e aumentam a resistência à insulina (30, 34, 35).

Em síntese, a fragmentação do sono e a hipoxia intermitente têm efeitos associados no aumento da ativação simpática, provocando o aumento do stress oxidativo e a ativação das vias inflamatórias. Estes, por sua vez, podem resultar numa resistência à insulina e disfunção das células β do pâncreas, que levarão à intolerância à glicose e ao aparecimento DM tipo II (6, 28).

Esta investigação tem então, como objectivo, testar a hipótese de que os indivíduos diabéticos têm maior probabilidade de terem SAS e esta ser mais grave do que em indivíduos não diabéticos.

MATERIAL E MÉTODO

A amostra é constituída por doentes com SAS identificada, e foi obtida através da consulta de uma base de dados existente, facultada pela ESTESC (Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra).

Foi efectuado um estudo de análise observacional e de natureza transversal.

A população-alvo incluiu 20 doentes com diagnóstico de SAS não tratado e diabetes mellitus tipo II, há mais de 1 ano, comprovado pelo médico de medicina geral e familiar, e de ambos os géneros; e 10 doentes com diagnóstico de SAS

que ainda não tinham sido tratados e escolhidos segundo um protocolo de critérios de exclusão que incluíram: história familiar de diabetes mellitus em primeiro grau, HDL (≤ 40 mg/dl), obesidade ($\text{IMC} \geq 30$ Kg/m²), DM gestacional prévio, história de macrosomia fetal ou de abortamentos de repetição ou mortalidade perinatal, uso de medicação hiperglicemiante e alterações prévias da regulação da glicose. Antes da realização de qualquer procedimento, todos os participantes foram informados acerca do objetivo do estudo e da sua participação no mesmo tendo assinado um consentimento informado e esclarecido, onde se assegurou o anonimato dos participantes, e garantiu que os dados utilizados seriam apenas para fins académicos, não havendo quaisquer interesses comerciais ou financeiros. Foram recolhidos, através de um inquérito, numa consulta inicial, os dados antropométricos e a medicação de cada participante.

Foi realizada uma Polissonografia classe III (PSG classe III) com o equipamento Embletta ou Stardust para o diagnóstico de doentes muito sintomáticos e para os restantes realizou-se uma Polissonografia classe I (PSG classe I), onde foram obtidos o IAH (Índice de Apneia/ Hipopneia) e a SaO₂ (Saturação de Oxigénio) mínima.

O IAH corresponde ao número de apneias e hipopneias que o participante teve por hora de registo (ou de sono no caso da PSG I) e que é utilizado para avaliar a gravidade da SAS, em que quando este é superior a 5 é considerado leve, quando superior a 15 é considerado moderado e quando superior a 30 é considerado grave (1, 5, 6).

A Glicémia em jejum (GJ), foi medida após a realização da PSG, e é o principal parâmetro recomendada para diagnóstico de diabetes mellitus, em que se ≤ 110 mg/dl é considerada normal, é anomalia da glicémia em jejum se for ≥ 110 mg/dl e ≤ 126 mg/dl, é diagnóstico para diabetes se ≥ 126 mg/dl (9, 21, 36).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados relativos aos sujeitos da amostra foram informatizados e tratados com recurso ao programa SPSS para Windows, versão 23.0.

A distribuição das variáveis foi testada, quanto à normalidade, pelo teste de Shapiro-Wilks, e quanto à homogeneidade das variâncias pelo Teste de Levene.

Recorreu-se a uma estatística descritiva simples para caracterizar a amostra e a distribuição das variáveis. Para as variáveis contínuas calculou-se a média e respetivo desvio-padrão. As variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta.

As comparações entre grupos foram feitas através do teste t de Student para amostras independentes, para variáveis contínuas, e pelo teste do qui-Quadrado e teste Exato de Fisher para variáveis categóricas. Realizaram-se também análises de regressão linear simples, com estimativa do coeficiente R de Pearson.

O critério de significância estatístico utilizado foi um valor de $p \leq 0,05$, para um intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

A Tabela seguinte caracteriza amostra em função de características pessoais, antropométricas e tratamento.

De acordo com a análise da Tabela 1, no estudo participaram 30 indivíduos, dos quais 19 (63,3%) eram do sexo masculino e 11 (36,7%) eram do sexo feminino. A idade média destes indivíduos foi de 67,17 anos com uma dispersão de 8,84 anos. Destes 30 participantes, 20 eram diabéticos e 10 eram não diabéticos. Os indivíduos diabéticos eram mais velhos do que os indivíduos não diabéticos. O grupo de diabéticos foi constituído por igual número de indivíduos do género masculino e do género feminino. No grupo de indivíduos não diabéticos, a maioria dos participantes eram do género masculino. Em relação à medicação para a diabetes, como espectável nenhum indivíduo não diabético tomava qualquer medicação para esta, e todos os indivíduos diabéticos estavam medicados para a DM tipo II, ou por comprimidos, ou por insulina ou pela junção dos dois.

Podemos constatar, a partir da tabela seguinte (Tabela 2), que todos os indivíduos que não tinham diabetes encontravam-se com valores de glicémia em jejum normais.

Tabela 1: Caracterização da amostra.

	Total (30)	Não diabéticos (10)	Diabéticos (20)	p-value
Idade	67,17±8,84	51,1±10,1	75,20±8,2	0,001
Género				0,049
Masculino, % (n)	63,3% (19)	90% (9)	50% (10)	
Feminino, % (n)	36,7% (11)	10% (1)	50% (10)	
Medicação				0,001
Comprimido, % (n)	40% (12)	0% (0)	60% (12)	
Insulina, % (n)	3,3% (1)	0% (0)	5% (1)	
Comprimido + Insulina, % (n)	23,3% (7)	0% (0)	35% (7)	
Nenhuma, % (n)	33,3% (10)	100% (10)	0% (0)	

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Dos indivíduos com diabetes 45% (9) tinham valores de glicémia em jejum normais e 55% (11) tinham valores de glicémia em jejum aumentados. Estes valores são estatisticamente significativos e clinicamente relevantes.

Tabela 2: Comparação da Glicémia em jejum em diabéticos e não diabéticos.

	Normal	Glicémia aumentada	p-value
Não tem diabetes	10 (100%)	0 (0%)	
Diabetes	9 (45%)	11 (55%)	0,004
Masculino, % (n)	63,3% (19)	90% (9)	50% (10)

A partir da Tabela 3 podemos observar que no total da amostra 33,3% (10) tiveram diagnóstico de SAS ligeira, 36,7% (11) tiveram diagnóstico de SAS moderada e 30% (9) tiveram diagnóstico de SAS grave. Nos subgrupos, diabéticos e não diabéticos, obteve-se igual proporção dos diversos diagnósticos de gravidade de SAS.

Tabela 3: Comparação da gravidade da SAOS em indivíduos diabéticos e não diabéticos.

	Total (30)	Não diabéticos (10)	Diabéticos (20)	P-value
SAOS Ligeira % (n)	33,3% (10)	30% (3)	35% (7)	1,000
SAOS Moderada % (n)	36,7 (11)	40% (4)	35% (7)	
SAOS Grave % (n)	30% (9)	30% (3)	30% (6)	

Pela análise da Tabela 4, apurou-se que o valor médio de IAH da amostra, obtido por PSG, foi de 24,39 ev/h, sendo o IAH mínimo de 8,8 ev/h e o IAH máximo de 69,3 ev/h com um desvio padrão de 14,28 ev/h.

A SaO₂ mínima em média, da amostra, foi de 77,76%, tendo sido registado o mínimo de SaO₂ mínima de 63%.

No que diz respeito ao valor da glicémia em jejum houve uma média de 127, 84 mg/dl em toda a amostra, em que o valor máximo foi de 281 mg/dl. Relativamente aos valores de glicémia em jejum no subgrupo com glicémia

aumentada, verificámos um valor médio de 180,54 mg/dl.

Tabela 4: Características Cardiorespiratórias e Glicémia em jejum.

	Média	Mínima	Máxima	Desvio padrão
IAH (ev/h)	24,39	8,8	69,3	14,28
SaO ₂ mínima (%)	77,76%	63%	92%	8,10
Valor da glicémia em Jejum (mg/dl)	127,84	84	281	50,14

Seguidamente, procedeu-se à análise por grupos, no intuito de comparar as eventuais diferenças existentes entre eles.

Na Figura 1, podemos observar a comparação entre a média do IAH nos indivíduos diabéticos e não diabéticos, 23,93 ev/h e 25,81 ev/h, respetivamente. Podemos visualizar também a relação entre a média da SaO₂ mínima em indivíduos diabéticos e não diabéticos. Os indivíduos diabéticos obtiveram uma média de SaO₂ mínima de 76,9% e os não diabéticos de 79,9%. Constatou-se que o grupo de indivíduos com DM tipo II possui variações médias de SaO₂ mínimas inferiores às dos não diabéticos, sem significado clínico relevante nem estatisticamente significativo.

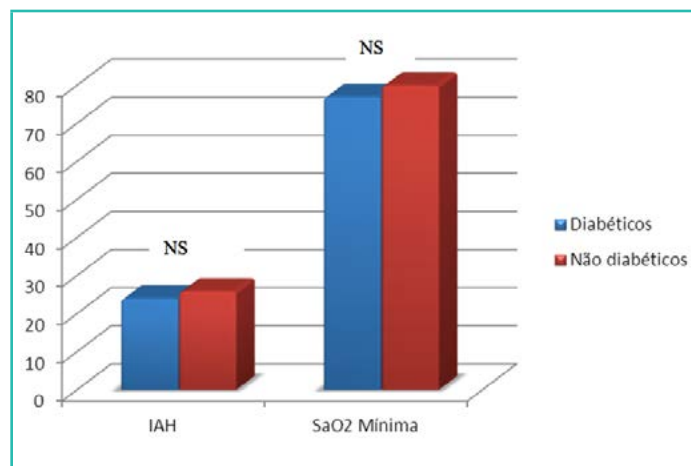


Figura 1: Imagen Correlação do IAH e SaO₂ mínima com a Diabetes Mellitus
NS- Não significativo.

No intuito de verificar a correlação entre o aumento do IAH e da GJ, através da análise de regressão por sub-grupos (Figura 2) foi, possível identificar uma tendência de correlação entre os parâmetros acima descritos em pessoas diabéticas, com um R de Pearson de 0,22. Tal, não se verifica para a amostra na sua globalidade.

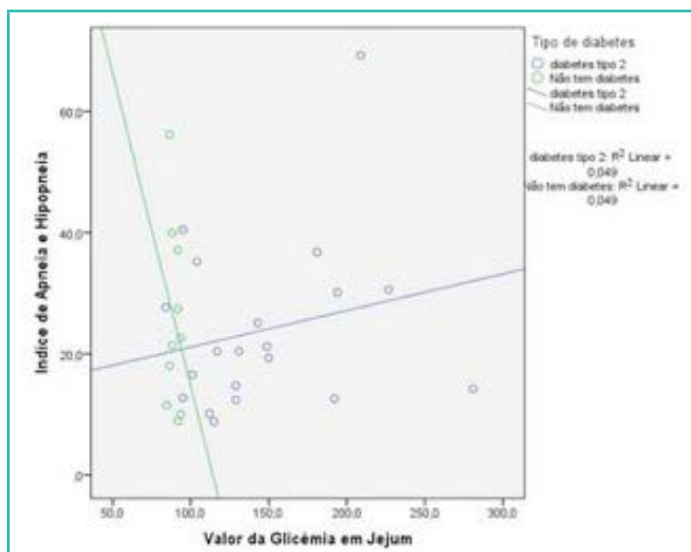


Figura 2: Correlação entre o valor da glicemia em jejum e o IAH em indivíduos diabéticos e não diabéticos.

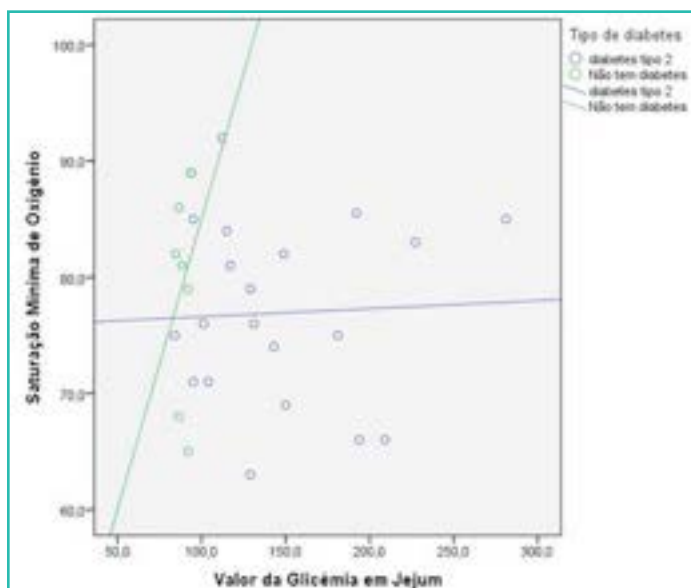


Figura 3: Correlação entre a SaO₂ mínima e o valor da glicemia em jejum em indivíduos diabéticos e não diabéticos.

Replicada a análise anterior para a média da saturação mínima de oxigênio e o valor da glicemia em jejum, na

Figura 3, observamos que não existe qualquer correlação entre os parâmetros descritos quer em indivíduos diabéticos quer em não diabéticos.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Diversos estudos relacionam a prevalência da SAS com a Diabetes Mellitus tipo II, bem como o aumento da gravidade da SAS com o aumento da probabilidade de incidência de DM tipo II. Assume-se também que nestes doentes há um pior controlo glicémico (6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16).

A SAS e a DM tipo II são doenças com uma relação bidirecional. Através das consequências da SAS, como a fragmentação do sono e a hipoxia intermitente, poderá desenvolver-se DM tipo II devido ao aparecimento da resistência à insulina e, numa fase posterior, a disfunção das células β do pâncreas que, são as produtoras de insulina. Em relação à DM tipo II, estes doentes tem por norma o perfil de obesos e de idade avançada, ambos fatores de risco para o aparecimento de SAS (6, 9, 10, 28).

O Sleep Health Heart Study forneceu evidências da existência de uma associação independente entre a gravidade da SAS, a resistência à insulina e a intolerância à glicose. Foi considerada diminuída tolerância à glicose, quando o seu nível no plasma, em jejum, se encontra entre os 110 e os 125 mg/dl. Este estudo concluiu que existe uma diminuída tolerância à glicose em indivíduos com IAH aumentado em comparação com indivíduos normais. Este estudo evidenciou também, uma associação independente entre a gravidade da hipoxia noturna e a intolerância à glicose (8).

Relativamente ao Wisconsin Sleep Cohort, os autores encontraram uma correlação significativa entre a gravidade da SAS e a prevalência de diabetes, por verificarem que 2,8% dos indivíduos com IAH \leq 5/h tiveram um diagnóstico

de diabetes, em comparação com 14,7% dos indivíduos com IAH $\geq 15/h$ ⁽¹³⁾.

No que diz respeito ao Busselton Health Study, observou-se uma associação entre SAS e uma elevada prevalência de DM tipo II num período de acompanhamento de 4 anos. Concluíram que a SAS moderada a grave é um fator de risco independente para a incidência de DM tipo II ⁽¹⁴⁾.

Também o The Sleep Action for Health in Diabetes (AHEAD) study avaliou a prevalência de SAS em pacientes obesos com DM tipo II. Este sugeriu que a DM pode levar ao aumento da gravidade da SAS, sendo que, no entanto, poderá existir influência do fator obesidade ⁽⁶⁾.

Pela análise da nossa amostra, observou-se que a média de idades dos participantes não diabéticos era inferior à dos diabéticos, sendo estatisticamente significativo, também em virtude da prevalência da diabetes aumentar com o avançar da idade. Sharma M, et al, concluíram, no seu estudo, que indivíduos com idades entre os 70 e os 79 anos tiveram maior prevalência ajustada de DM tipo II, e que foi quase 6 vezes maior do que a faixa etária de referência (40-49 anos) ⁽³⁷⁾.

Em relação ao género, na literatura observamos que a prevalência de SAS é superior no género masculino. Os resultados da nossa amostra vão de encontro à literatura, visto que 63,3% da população da amostra pertence ao género masculina. Segundo Peppard, PE et al, estima-se que, atualmente, nos adultos com idades compreendidas entre os 30 e os 70 anos, cerca de 14% dos homens e 5% das mulheres tem IAH ≥ 5 e sintomas de sonolência diurna excessiva ⁽¹⁵⁾.

Analisando os subgrupos diabéticos, não diabéticos verificamos que, no grupo não diabéticos, 90% da população pertence ao género masculino e 10% pertence ao sexo feminino, enquanto que, na população diabética

temos igual distribuição de géneros. Esta prevalência do sexo masculino na população não diabética deve-se ao facto de a média de idades deste grupo ser de 51 anos, enquanto que, nos diabéticos a média de idades é de 75 anos e todos os participantes da amostra tem diagnóstico de SAS. Segundo Bixler, EO et al, a prevalência de SAS nos homens é de 3,9%, enquanto que, as mulheres tem uma prevalência de 1,2%. No entanto, a prevalência de SAS nas mulheres antes da menopausa, 0,6%, é bastante inferior à das que já se encontram na menopausa, 2,7%. Esta relação deve-se ao papel da progesterona que, protege a mulher da SAS, enquanto que, a testosterona induz a apneia do sono através do aumento do colapso da via aérea superior. Isto vai de encontro aos nossos resultados, visto que obtivemos uma maior prevalência de mulheres com SAS no grupo com média de idade superior ⁽³⁸⁾.

Através da análise dos resultados, na sua generalidade, verificámos que não existe correlação entre a gravidade da SAS e a condição de ser ou não ser diabético.

Relativamente à glicémia em jejum, como espectável, verificámos que os indivíduos não diabéticos apresentavam valores normais. Por outro lado, mais de metade dos indivíduos diabéticos apresentam hiperglicemia aquando da análise. Verificou-se, portanto, que estes indivíduos têm a sua diabetes mal controlada, o que vai de encontro com a literatura. Segundo o European Sleep Apnea Cohort (ESADA) Study, indivíduos diabéticos com SAS mais grave tiveram pior controlo glicémico, com níveis médios ajustados de HbA1c (hemoglobina glicosada) 0,72% superiores aos que não tinham qualquer distúrbio respiratório do sono ⁽¹¹⁾.

No entanto, ao nível da correlação entre o IAH e o valor da glicémia, em indivíduos diabéticos e não diabéticos não foi possível obter conclusões perentórias, clinicamente relevantes e com significado estatístico. Apesar disso, ao

analisarmos os resultados podemos verificar que existe um aumento do IAH associado ao aumento do valor da glicémia em jejum em indivíduos diabéticos. No entanto, este aumento poderá não ser significativo devido ao tamanho reduzido da amostra. O Sleep Health Heart Study, verificou uma tendência linear positiva e significativa no aumento da glicose em jejum com o aumento do RD ⁽¹⁸⁾.

Em relação à comparação entre a glicémia em jejum e a saturação mínima de oxigénio em pessoas diabéticas e não diabéticas não se observa qualquer relação estatística entre estas variáveis em ambos os grupos. Apesar disso, verifica-se que os indivíduos diabéticos apresentam uma média de SaO₂ mínima inferior aos não diabéticos. Leong WB et al, observaram uma relação inversa entre a SaO₂ mínima e os níveis de HbA_{1c} em indivíduos diabéticos obesos ⁽³⁹⁾.

Como limitações, reportamos, o reduzido número de indivíduos da amostra, que não nos permitiu uma maior homogeneidade dos resultados obtidos e na maior parte dos casos, obter conclusões. Também uma única medição da glicémia em jejum não nos possibilitou a compreensão das oscilações dos níveis de glicémia de cada indivíduo. Seria necessário uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO) e um doseamento da hemoglobina glicosada. A nível da PSG os parâmetros obtidos não nos permitiram a melhor avaliação da SAS.

Contudo, para melhor compreensão da relação entre a SAS e a DM tipo II sugere-se uma continuação desta investigação com um grupo maior e mais homogêneo com grupos de controlo emparelhados e com maior aprofundamento dos parâmetros específicos associados à diabetes e à SAS.

Conflitos de Interesse

A autora declara não haver quaisquer conflitos de interesse pertinentes na realização desta investigação.

Fontes de Financiamento

A autora declara que o presente estudo não foi financiado por nenhuma entidade.

REFERÊNCIAS

1. Lurie A. Obstructive Sleep Apnea in Adults: Epidemiology, Clinical Presentation, and Treatment Options. "Adv Cardiol. Basel, Karger, 2011, vol 46", pp 1–42.
2. Jamie C.M. Lam, S.K. Sharma & Bing Lam. Obstructive sleep apnoea: Definitions, epidemiology & natural history. "IndianJMedRes131", February2010, pp 165-170.
3. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc. 2008;5:136–4.
4. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. Eur Respir J. 2009;33:907–14.
5. Mbata G, Chukwuka J. Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. "Annals of Medical and Health Sciences Research". 2012;2(1):74-77.
6. Rajan, Preethi, and Harly Greenberg. "Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Type 2 Diabetes Mellitus." Nature and Science of Sleep 7 (2015): 113–125.
7. McNicholas WT, Bonsignore MR; Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. Eur Respir J. 2007;29(1):156-178.
8. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al. Sleep Heart Health Study Investigators Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. Am J Epidemiol.2004;160(6):521–530.
9. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. European Heart Journal. 2007 Jan;28(1):88–136.

10. Resnick HE, Redline S, Gilpin A, Newman A, Walter R, Howard B, et al. Diabetes and Sleep Disturbances: Findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care*. 2003;26(3):702–9.
11. Kent BD, Grote L, Ryan S, et al. ESADA collaborators. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. *Chest*. 2014;146(4):982–990.
12. Pamidi S, Tasali E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? *Front Neurol*. 2012;3:126.
13. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(12):1590–1595.
14. Marshall NS, Wong KK, Phillips CL, Liu PY, Knuiman MW, Grunstein RR. Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the Busselton Health Study? *J Clin Sleep Med*. 2009;5(1):15–20.
15. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006–14.
16. Lindberg E, Theorell-Haglow J, Svensson M, Gislason T, Berne C, Janson C. Sleep apnea and glucose metabolism: a long-term follow-up in a community-based sample. *Chest*. 2012;142:935–42.
17. Foster GD, Sanders MH, Millman R, et al. Sleep AHEAD Research Group. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1017–1019.
18. Aurora RN, Punjabi NM. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional association. *Lancet Respir Med*. 2013;1(4):329–338.
19. Martínez Cerón E, Casitas Mateos R, García-Río F. Sleep apnea-hypopnea syndrome and type 2 diabetes. A reciprocal relationship? *Arch Bronconeumol*. 2015;51(3):128–139.
20. Fang Y, Zhang Q, Tan J, Li L, An X, Lei P. Intermittent hypoxia-induced rat pancreatic β -cell apoptosis and protective effects of antioxidant intervention. *Nutr Diabetes*. 2014;4:131.
21. Report of the Expert Committee on the Diagnosis: Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183–1197.
22. Koren D, O'Sullivan KL, Mokheles B. Metabolic and glycemic sequelae of sleep disturbances in children and adults. *Curr Diab Rep*. 2015;15(1):562.
23. Broussard JL, Ehrmann DA, Van Cauter E, Tasali E, Brady MJ. Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction: a randomized, crossover study. *Ann Intern Med*. 2012;157(8):549–557.
24. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest*. 2010;137(1):95–101.
25. Gonnissen HK, Hursel R, Rutters F, Martens EA, Westerterp-Plantenga MS. Effects of sleep fragmentation on appetite and related hormone concentrations over 24 h in healthy men. *Br J Nutr*. 2013;109:748–56.
26. Trento M, Broglio F, Riganti F, Basile M, Borgo E, Kucich C, et al. Sleep abnormalities in type 2 diabetes may be associated with glycemic control. *Acta Diabetol*. 2008;45:225–9.
27. Knutson KL, Van CE, Zee P, Liu K, Lauderdale DS. Cross-sectional associations between measures of sleep and markers of glucose metabolism among subjects with and without diabetes: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Sleep Study. *Diabetes Care*. 2011;34:1171–6.
28. Briancón-Marjollet A, Weissenstein M, Henri M, Thomas A, Godin-Ribuot D, Polak J. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:25.
29. Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent

- hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol*. 2009;106:1538–44.
30. Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O'Doherty RM, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(8):851–7.
 31. Polotsky VY, Li J, Punjabi NM, Rubin AE, Smith PL, Schwartz AR, et al. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol*. 2003;552:253–64.
 32. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1290–1297.
 33. Arnaud C, Poulain L, Lévy P, Dematteis M. Inflammation contributes to the atherogenic role of intermittent hypoxia in apolipoprotein-E knock out mice. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):425–431.
 34. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand*. 2003;177(3):385–390.
 35. Deibert DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest*. 1980;65(3):717–721.
 36. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:3160–3167.
 37. Sharma M, Nazareth I, Petersen I. Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2016;6:10–210.
 38. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:608–613.
 39. Leong WB, Banerjee D, Nolen M, Adab P, Thomas GN, Taheri S. Hypoxemia and glycemic control in type 2 diabetes mellitus with extreme obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(9):1650–4.

METALOPROTEINASES DA MATRIZ 1 E 9 E O SEU INIBIDOR TECIDULAR COMO POTENCIAIS BIOMARCADORES DA INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO FÍSICO COMBINADO COM A TERAPÊUTICA COM ESTATINAS A NÍVEL MUSCULAR

RESUMEN

Esta investigação tem como objetivo determinar os níveis séricos de metaloproteinases da matriz (MMP-1 e MMP-9) e seus inibidores tecidulares (TIMP-1) em indivíduos com hipercolesterolemia submetidos à terapêutica com estatinas associada à prática de exercício físico, bem como a atividade proteolítica da MMP-9. A semi-quantificação dos níveis séricos de MMP-1 e TIMP-1 foi realizada através da técnica de slot blot e a determinação da atividade proteolítica da MMP-9 foi realizada no soro através de zimografia. Os níveis de MMP-1 apresentaram uma tendência crescente com o exercício, sendo os níveis de TIMP-1 superiores depois do exercício, no grupo doente. A atividade da MMP-9 revelou uma tendência decrescente no grupo doente, contrariamente ao verificado no grupo controlo. Verificou-se uma correlação positiva entre a MMP-1 e o TIMP-1 e uma correlação negativa entre a MMP-9 e o TIMP-1. Os níveis de MMP-1 e a atividade de MMP-9 encontram-se alterados em indivíduos com hipercolesterolemia submetidos à terapêutica com estatinas associada à prática de exercício e parecem estar implicadas na remodelação da matriz extracelular ao nível do músculo. A atividade da MMP-9 parece diminuir com as estatinas e o exercício. Quanto ao TIMP-1, os seus níveis parecem aumentar logo depois do exercício.

Palavras chave: Estatinas, exercício físico, MMP-1, MMP-9, TIMP-1, músculo.

ABSTRACT

This research aims to determine the serum levels of matrix metalloproteinases (MMP-1 or MMP-9) and its inhibitor (TIMP-1) in patients with hypercholesterolemia whose undergoing statins treatment associated with the practice of exercise, as well as the proteolytic activity of MMP-9. The semi-quantification of the serum levels of MMP-1 and TIMP-1 were performed by slot-blot technique and the determination of the proteolytic activity of MMP-9 was measured in the serum by zymography. The MMP-1 levels showed a growing tendency along with the exercise, being the levels of TIMP-1 superior after the exercise, in the group of patients with the disease. The activity of MMP-9 revealed a decreasing tendency in the same group, contrary to the verified in the control group. We verified a positive correlation between the MMP-1 and TIMP-1 while a negative correlation was observed between MMP-9 and TIMP-1. The MMP-1 levels and the proteolytic activity of MMP-9 were altered in patients with hypercholesterolemia whose undergoing statins treatment associated with the practice of exercise. These alterations seem to be related to the extracellular matrix remodeling at the muscle level. The activity of MMP-9 tends to decrease with the statins treatment and also with the exercise. Otherwise, the levels of TIMP-1 seem to increase immediately after the practice of exercise.

Keywords: Statins, physical exercise, MMP-1, MMP-9, TIMP-1, muscle.

INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia é uma das dislipidémias com maior prevalência na população humana, que se caracteriza por um aumento significativo dos níveis séricos do colesterol, principalmente da lipoproteína de baixa densidade ^(1, 2).

Esta quando oxidada origina o endurecimento e obstrução das artérias depositando-se nestas, sendo por isso um fator de risco para doenças ateroscleróticas ^(1, 3, 4). De tal modo, que é necessária uma intervenção ao nível do seu

CORRESPONDENCIA

Armando Caseiro ^{1, 4}
Cátia Rosa ¹
Brenda Sozinho ¹
Simone Graça ¹
Telma Almeida ¹
Nádia Osório ¹
João Paulo Figueiredo ²
Ana Valado ¹
Fernando Mendes ¹
António Gabriel ¹
Alexandra André ³

1. Instituto Politécnico de Coimbra, Coimbra Health School - ESTeSC, Ciências Biomédicas Laboratoriais, Portugal
2. Instituto Politécnico de Coimbra, Coimbra Health School - ESTeSC, Departamento de Ciências Complementares, Portugal
3. Instituto Politécnico de Coimbra, Coimbra Health School - ESTeSC, Imagem Médica e Radioterapia, Portugal
4. Unidade I&D Química-Física Molecular, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra, 3000 Coimbra, Portugal.

Correo Autor:

armandocaseiro@estescoimbra.pt

tratamento e controlo, através de estratégias terapêuticas e não terapêuticas, como a terapia com estatinas, a prática de exercício físico e uma alimentação adequada ^(2, 4, 5).

As estatinas são inibidores da atividade da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), que bloqueia a conversão do substrato HMG-CoA em mevalonato, inibindo as primeiras etapas para a biossíntese de colesterol, que por sua vez vão levar à diminuição dos níveis de lipoproteínas plasmáticas ricas em colesterol e reduzir os riscos para as doenças cardiovasculares ^(3 - 8). Estas para além das suas capacidades hipolipidémicas, também têm propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras ^(3, 7, 9). Esta terapia apresenta alguns efeitos colaterais que estão relacionados com a sua ação hepatotóxica, que se caracteriza por um aumento das enzimas aspartato e alanina aminotransferase e à ocorrência de efeitos musculares indesejáveis, como dores, câibras e/ou rigidez muscular, além da redução da força muscular em idosos e ao aparecimento de miopatias com evolução a rabdomiólise ^(5, 7, 10).

O exercício físico atua de forma benéfica no tratamento e na prevenção das doenças cardiovasculares, uma vez que permite adaptações estruturais e funcionais ao nível do coração e na rede de vasos sanguíneos ⁽¹¹⁾. Este provoca adaptações fisiológicas da musculatura estriada esquelética, que vão depender das características do exercício, e alterações funcionais no sistema imune ^(5, 11). Estas alterações permitem o desencadear de uma resposta inflamatória através da ativação de células do sistema imune e consequentemente o aumento nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, como é o caso da interleucina-1, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 ^(12, 13). Estas citocinas em conjunto com outros fatores, como hormonas, óxido nítrico e fatores de crescimento controlam a expressão génica de um conjunto de endopeptidases dependentes de zinco, as metaloproteinases da matriz (MMPs) ^(14, 15).

As MMPs são enzimas proteolíticas que permitem a degradação de componentes da matriz extracelular (MEC), como o colagénio, a elastina e a fibronectina, através da clivagem seletiva de substratos específicos, dividindo-se em subgrupos de acordo com estes: collagenases, gelatinases, estromalisinas, matrilisinas e MMPs do tipo membranar (MT-MMPs) ⁽¹⁴⁾. Estas proteases são secretadas na forma de pró-enzimas, na qual se encontram enzimaticamente inativas e se denominam zimogénios ^(15, 16). A sua ativação depende da clivagem, nos seus domínios pró-peptídicos, por proteases como a plasmina ou as MT-MMPs e pode ser regulada pela indução da transcrição génica, pela ativação das pró-enzimas e pela interação das MMPs com os inibidores tecidulares de MMPs (TIMPs). Em condições fisiológicas há um equilíbrio entre a razão de MMPs e TIMPs, e no caso de processos patológicos, como na inflamação, há um desequilíbrio dessa razão que leva à degradação excessiva das proteínas da MEC ^(16, 17). Na literatura tem sido descrito o papel das MMPs no músculo esquelético, ao nível do seu desenvolvimento e regulação e ao nível da inflamação e reparação da MEC ⁽¹⁸⁾.

A MMP-9 é uma das MMPs que desempenha um importante papel ao nível do desenvolvimento muscular, uma vez que degrada colagénio tipo IV, que é o maior componente da membrana basal e é um constituinte essencial no arranjo celular das fibras musculares esqueléticas ⁽¹⁹⁾. A MMP-9, ou gelatinase B, também apresenta grande expressão e atividade na remodelação vascular e pode ser induzida por TNF- α e por fatores libertados pelo músculo lesado ^(6, 16, 18, 20). O seu inibidor tecidular é o TIMP-1, que se liga ao seu centro ativo inativando-a, sendo por isso fundamental para a monitorização de todo o processo. Estudos referem que o TIMP-1 é ativado numa fase precoce após a lesão do tecido muscular esquelético ⁽²¹⁾. Este inibidor também inibe a MMP-1, ou collagenase 1, que tem como principal função clivar o colagénio tipo I presente na MEC. Esta intervém a nível muscular, é indicadora de risco cardiovascular e de risco de rutura de placas de ateroma calcificadas e não

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

calcificadas (15, 22, 23).

Na tentativa de compreender os efeitos secundários relativos à toma de estatinas associados à prática de exercício físico, a avaliação de alguns biomarcadores é fundamental para determinar a sua relação com estes. Sendo o objetivo deste estudo avaliar os níveis da MMP-1 e de TIMP-1 através da técnica de slot-blot e da atividade proteolítica da MMP-9 através de zimografia, que poderão vir a fornecer novos parâmetros analíticos que sirvam como potenciais biomarcadores destes efeitos e a compreensão da fisiopatologia destas complicações poderá auxiliar o desenvolvimento de terapêuticas.

MATERIAL E MÉTODO

População do estudo

A população-alvo utilizada neste estudo foram indivíduos com hipercolesterolemia submetidos à terapêutica com estatinas com idade compreendida entre os 40 e os 60 anos, inclusive ($51,65 \pm 6,642$). Todos os indivíduos englobados no estudo eram não fumadores, não eram portadores de outras doenças agudas ou crónicas e não tomavam outro tipo de medicação.

Aos 28 indivíduos que integraram este estudo foram efetuadas várias colheitas sanguíneas em tubo de gel, de modo a avaliar momentos distintos. Dos 28 indivíduos participantes, 8 indivíduos pertenciam ao grupo controlo o qual foi avaliado em 5 momentos distintos (antes do exercício e estatinas, depois do exercício, 24 horas após o exercício, 24 horas após a terapêutica com estatinas e 24 horas após o exercício e a terapêutica com estatinas) e 20 indivíduos pertenciam ao grupo experimental o qual foi avaliado em três momentos distintos (antes do exercício, depois do exercício e 24 horas após o exercício). O exercício físico, aqui descrito, foi realizado no ginásio “Fisicamente” numa bicicleta durante 10 minutos com uma

frequência cardíaca entre os 130 e os 150 batimentos por minuto (bpm), no qual a contagem do tempo só se iniciou quando os participantes atingiram a frequência de 130 bpm.

O presente estudo, aprovado pela comissão de ética da Administração Regional de Saúde do Centro, foi efetuado com o consentimento informado, na forma escrita, dos participantes, assegurando a privacidade e o anonimato destes e dos seus resultados e a sua participação foi de carácter voluntário.

Tratamento da amostra

As amostras de sangue venoso periférico para obtenção de soro foram colhidas em indivíduos que se encontravam em jejum. Estas foram centrifugadas a 3000 g durante 10 minutos e posteriormente armazenadas a -80°C até à sua análise.

Quantificação das proteínas totais nas amostras de soro
A quantificação das proteínas totais nas amostras de soro foi efetuada no analisador clínico automatizado Prestige 24i, com recurso ao kit LQ total Protein (PZ Cormay S. A., Poland).

Slot-Blot

A análise por slot-blot foi efetuada de acordo com Caseiro et al (24). As amostras de soro foram diluídas numa solução salina tamponada com tris buffered saline (TBS) (10 mM Tris; 500 mM NaCl), com o objetivo de se obter uma concentração final de proteína de $0,02\text{ }\mu\text{g}/\mu\text{L}$ e aplicado um volume de $100\text{ }\mu\text{L}$ nas membranas para a MMP-1 e um volume de $150\text{ }\mu\text{L}$ nas membranas para o TIMP-1. As membranas de nitrocelulose - Hybond ECL Nitrocellulose Membrane (GE Healthcare, Pittsburgh, USA) foram bloqueadas numa solução com 5% (m/v) de leite em pó magro em TBS durante uma hora e meia e, posteriormente,

incubadas à temperatura ambiente em agitação constante durante uma hora e quinze minutos com anticorpo primário anti-MMP-1 (Clone 36665; R&D systems, Minneapolis, USA) ou anticorpo primário anti-TIMP-1 (Clone 63515; R&D systems, Minneapolis, USA), diluído a 1:500. Seguidamente, as membranas foram lavadas três vezes, durante 10, 15 e 10 minutos, respetivamente, com TBS-Tween (TBS-T) e incubadas durante uma hora e meia com anticorpo secundário (alkaline phosphatase conjugated goat anti-mouse, Bio-Rad, Hercules, USA) numa diluição de 1:3000. Após a incubação com o anticorpo secundário as membranas foram lavadas novamente três vezes, durante 10, 15 e 10 minutos, respetivamente com TBS-T. Por fim, efetuou-se a deteção utilizando o kit ImmunoStar™ AP Chemiluminescent Protein Detection System (Bio-Rad, Minneapolis, USA) e expôs-se a um filme fotográfico Kodak BioMax Light Film (Carestream Health, Rocherter, USA) numa cassete (Kodak® X-OMAT Cassette, Carestream Health, Rocherter, USA) durante 3 minutos. A análise da densidade ótica das bandas foi efetuada com recurso ao sistema de aquisição de imagem GEL DOCTM XR+ (Bio-Rad, Hercules, USA) e ao software ImageLab® Versão 3.0 (Bio-Rad Hercules, USA).

Zimografia

A análise por zimografia foi realizada de acordo com Caseiro et al.⁽²⁵⁾ As amostras de soro foram diluídas com água destilada com a finalidade de se obter uma concentração de proteína de 15 µg/ 10 µL.

Os géis de corrida foram realizados numa concentração de 10% copolimerizados com gelatina a 0,1%. Após a polimerização destes adicionou-se gel de empacotamento a 4% e colocou-se os pentes até este polimerizar. Depois colocaram-se os suportes na tina de eletroforese com o tampão de corrida (100 mM Tris; 100 mM Bicina; 0,1% SDS) e aplicaram-se dois padrões de pesos moleculares, um marcador capilar e um comercial (Precision Plus

Protein™ Standards kaleidoscope™, Bio-Rad, Hercules, USA) e 26 µl de cada amostra nos poços, que previamente foram preparadas com tampão de carregamento (100 mM Tris pH 6,8; 5% SDS; 20% glicerol; 0,1% azul de bromofenol) numa proporção de 1:1 (v/v) e incubadas durante 15 minutos à temperatura ambiente. Os géis depois de carregados foram submetidos a eletroforese a 180V durante 40-45 minutos. Após a eletroforese, os géis foram lavados com tampão de renaturação (2,5% Triton X-100) durante 30 minutos à temperatura ambiente com agitação suave. Posteriormente, incubaram-se os géis em tampão de desenvolvimento (50 mM Tris; pH 7,4; 5 mM NaCl; 10 mM CaCl₂; 1 µM ZnCl₂) durante 30 minutos à temperatura ambiente com agitação suave. Após esta incubação adicionou-se novo tampão de desenvolvimento e incubou-se a 37°C overnight. Seguidamente, os géis foram corados com Coomassie Brilliant Blue G250 (0,4% Coomassie Brilliant Blue em 50% etanol; 10% ácido acético) durante 4 horas sob agitação suave. Por fim, descoraram-se com 20% metanol até haver um contraste entre as bandas claras e o fundo azul. As imagens foram adquiridas utilizando o sistema XR Gel Doc (Bio-Rad) e processados usando o software Image Lab® (Bio-Rad).

Análise estatística

Os cálculos estatísticos foram realizados com recurso ao GraphPad Prism versão 5.0 para Windows (GraphPad Software, San Diego, California, EUA). A normalidade da distribuição dos dados foi avaliada através do teste shapiro-wilk. Os valores foram apresentados sob a forma de média ± desvio padrão e os valores de densidade ótica (D.O.) foram expressos em unidades arbitrárias. Relativamente às diferenças entre as medidas de densidade ótica dos grupos da amostra foram determinadas utilizando o teste de ANOVA-1 fator, friedman test e diagrama de barras e de dispersão. A correlação entre as variáveis foi avaliada através do coeficiente de correlação rho de spearman, consoante a normalidade dos resultados obtidos. As

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

diferenças/ correlação entre os grupos foram consideradas estatisticamente significativas, quando se assumiu um erro aleatório $p \leq 0,05$ com um nível de confiança a partir de 95%. O tipo de amostragem foi não-probabilístico e a técnica de amostragem de conveniência.

RESULTADOS

Avaliação dos níveis séricos de MMP- 1

Os níveis séricos de MMP-1 no grupo controlo mostraram-se tendencialmente crescentes desde o momento de avaliação antes ($1,131 \pm 0,7228$) até às 24 horas após o exercício ($1,152 \pm 0,9310$) e tendencialmente decrescentes entre o momento 24 horas após o exercício e o momento 24 horas após medicação com estatinas ($0,6601 \pm 0,5001$), sendo que da avaliação das 24 horas após medicação com estatinas para a avaliação após exercício e estatinas ($0,7667 \pm 0,3612$) houve uma tendência crescente dos níveis séricos. No entanto, não se observaram diferenças estatisticamente significativas (Figura 1). Relativamente

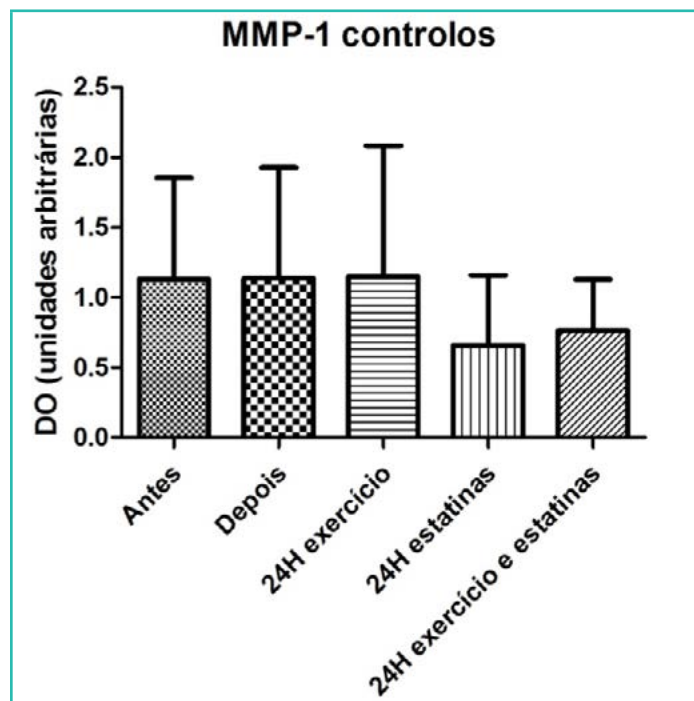


Figura 1: Avaliação dos níveis de MMP-1 no soro por slot-blot no grupo controlo.

aos níveis séricos de MMP-1 no grupo doente, estes mostraram uma tendência crescente, sendo o momento que apresentou valores superiores a avaliação das 24 horas ($1,507 \pm 1,368$) e o que apresentou menores valores a avaliação antes do exercício ($1,222 \pm 0,9242$). Contudo não se observaram diferenças estatisticamente significativas (Figura 2).

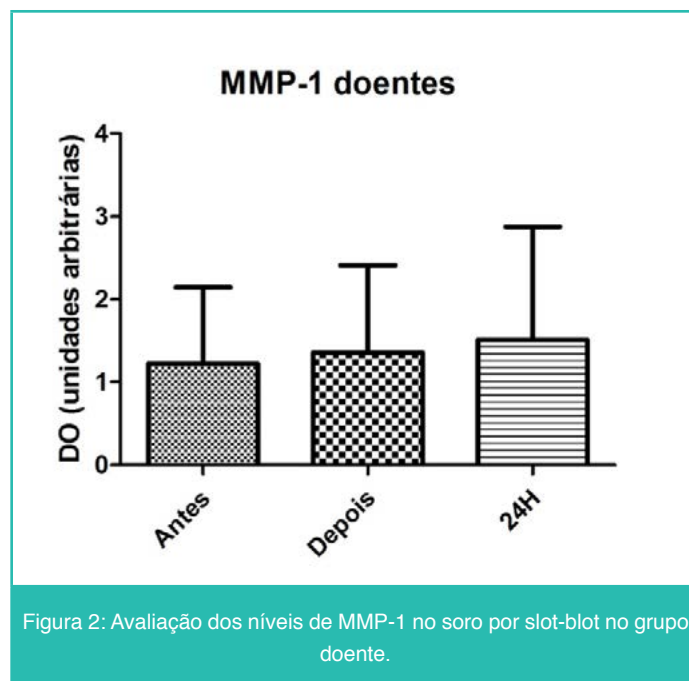


Figura 2: Avaliação dos níveis de MMP-1 no soro por slot-blot no grupo doente.

Avaliação da atividade proteolítica de MMP- 9

A atividade proteolítica de MMP-9 mostrou-se tendencialmente crescente no grupo controlo, sendo a avaliação antes a que apresentou um valor menor (627000 ± 342600) e a avaliação após exercício e estatinas um valor maior (847300 ± 264500). Contudo não se observou diferenças estatisticamente significativas (Figura 3). Em relação ao grupo doente, este apresentou uma tendência decrescente na atividade proteolítica de MMP-9, sendo que essa tendência foi mais evidente na avaliação 24 horas após o exercício (478100 ± 461000) do que na avaliação depois do exercício (616800 ± 367600), comparativamente à avaliação antes do exercício (619800 ± 428100). Todavia não se observaram diferenças estatisticamente significativas (Figura 4).

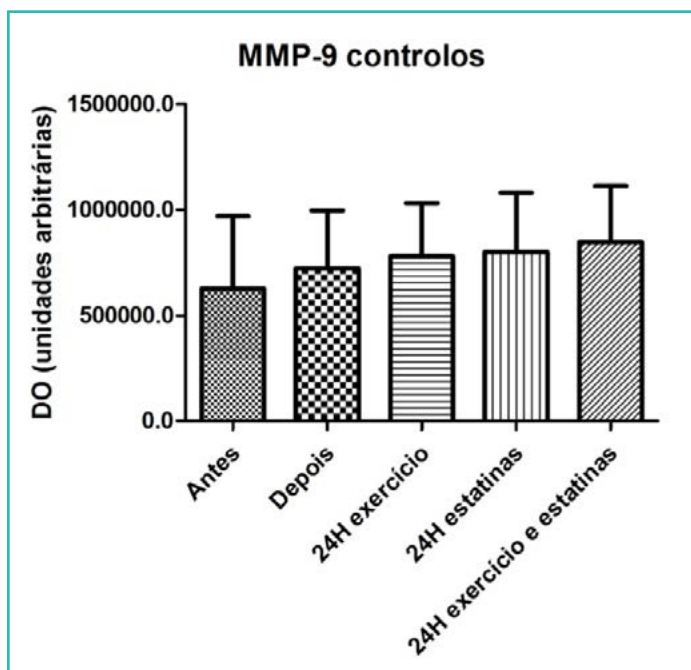


Figura 3: Avaliação da atividade proteolítica da MMP-9 no soro por zimografia no grupo controle.

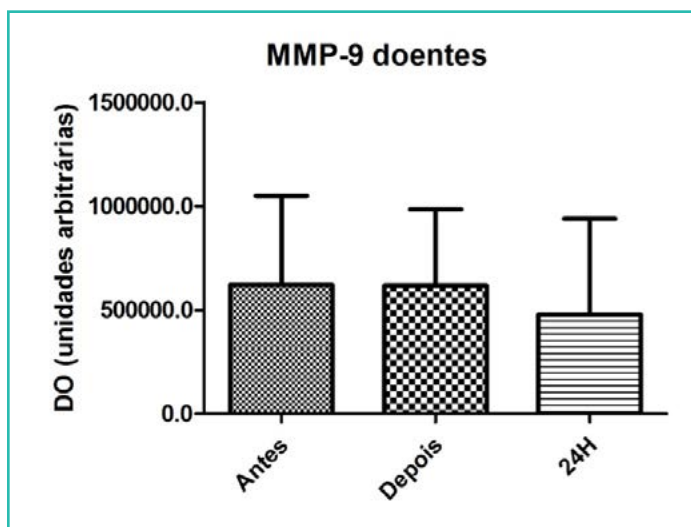


Figura 4: Avaliação da atividade proteolítica da MMP-9 no soro por zimografia no grupo doente.

Avaliação dos níveis séricos de TIMP-1

No grupo controle, os níveis séricos de TIMP-1, mostraram-se tendencialmente crescentes da avaliação antes ($1,411 \pm 1,228$) para depois do exercício ($1,435 \pm 1,238$) e da avaliação 24 horas após exercício ($1,357 \pm 1,285$) para a avaliação 24 horas após exercício e estatinas

($1,605 \pm 0,9441$). Sendo que, do momento de avaliação depois do exercício para a avaliação 24 horas após exercício há um pequeno decréscimo. Contudo não se observaram diferenças estatisticamente significativas (Figura 5). Relativamente aos níveis séricos de TIMP-1 no grupo doente, estes mostraram uma tendência crescente da avaliação antes ($1,294 \pm 0,7166$) para a avaliação depois do exercício ($1,574 \pm 1,495$) e uma tendência decrescente da avaliação depois para a avaliação 24 horas após o exercício ($1,334 \pm 0,7066$), ou seja, verificou-se uma tendência superior na avaliação depois do exercício. No entanto, não se observaram diferenças estatisticamente significativas (Figura 6).

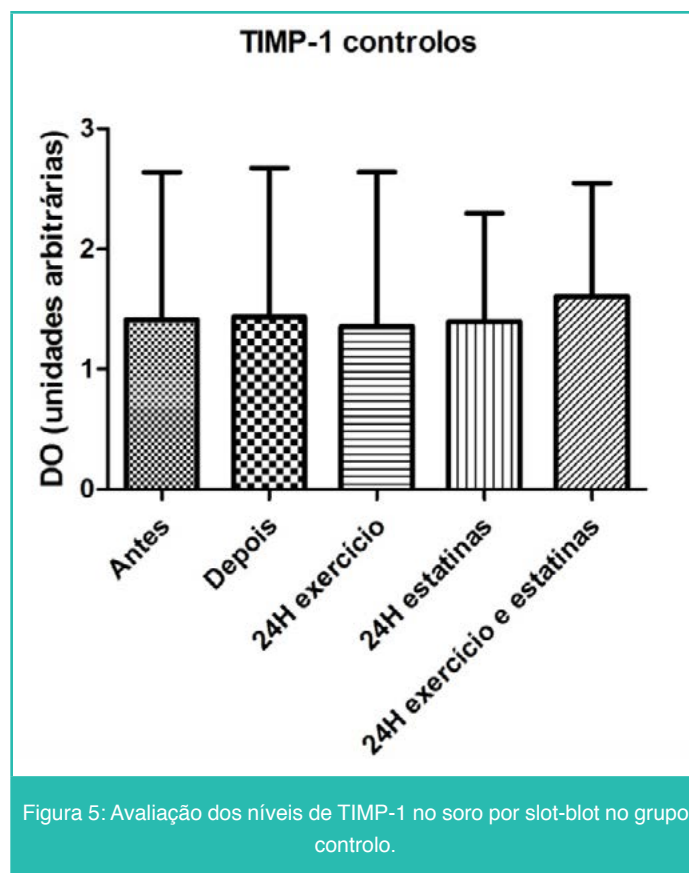


Figura 5: Avaliação dos níveis de TIMP-1 no soro por slot-blot no grupo controle.

Avaliação da correlação entre os níveis de MMP-1 e TIMP-1 no soro

No grupo doente verificou-se uma correlação forte positiva entre os níveis de MMP-1 e TIMP-1, que apresentou valores de $r = 0,6779$ com um $p < 0,0001$ (Figura 7). Por

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

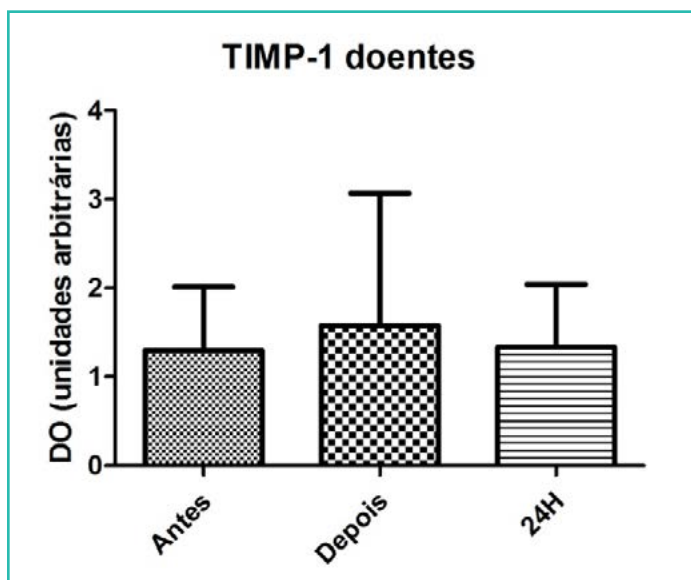


Figura 6: Avaliação dos níveis de TIMP-1 no soro por slot-blot no grupo doente.

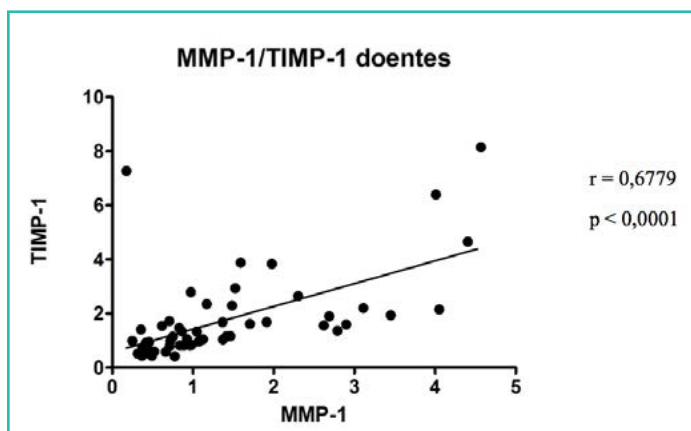


Figura 7: Avaliação da correlação entre os níveis de MMP-1 e TIMP-1 no soro no grupo doente.

outro lado, no grupo controle não se verificou qualquer correlação entre os níveis de MMP-1 e TIMP-1 (Figura 8).

Avaliação da correlação entre a atividade de MMP-9 e os níveis deTIMP-1 no soro

No grupo doente verificou-se uma correlação fraca negativa entre a atividade proteolítica de MMP-9 com os níveis de TIMP-1, que apresentou valores de $r = -0,2760$ com um $p \leq 0,05$ (Figura 9). Quanto ao grupo controle, neste não se verificou qualquer correlação entre a atividade de MMP-9

com os níveis de TIMP-1 (Figura 10).

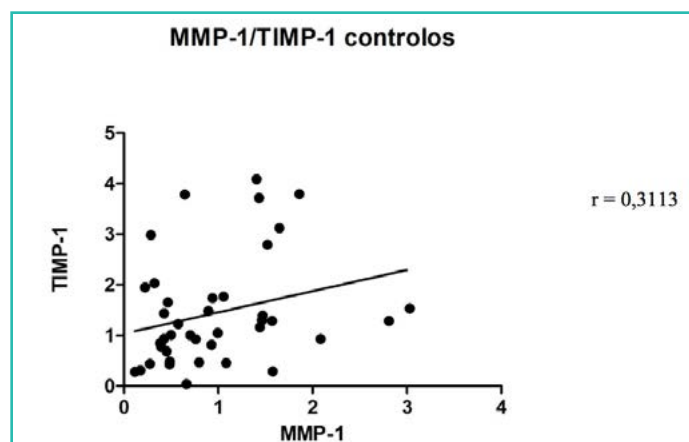


Figura 8: Avaliação da correlação entre os níveis de MMP-1 e TIMP-1 no soro no grupo controle.

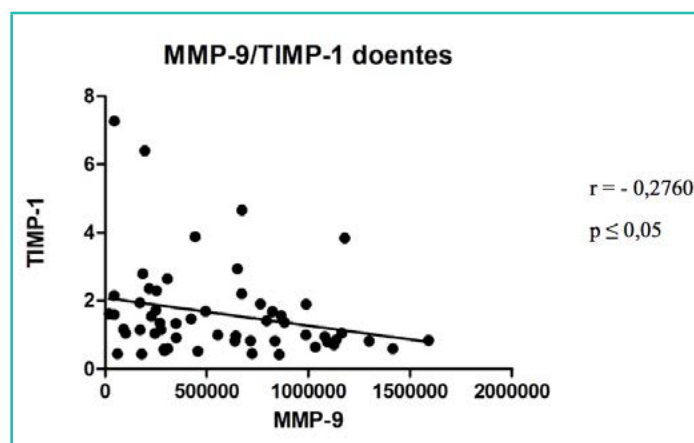


Figura 9: Avaliação da correlação entre a atividade proteolítica de MMP-9 e os níveis de TIMP-1 no soro no grupo doente.

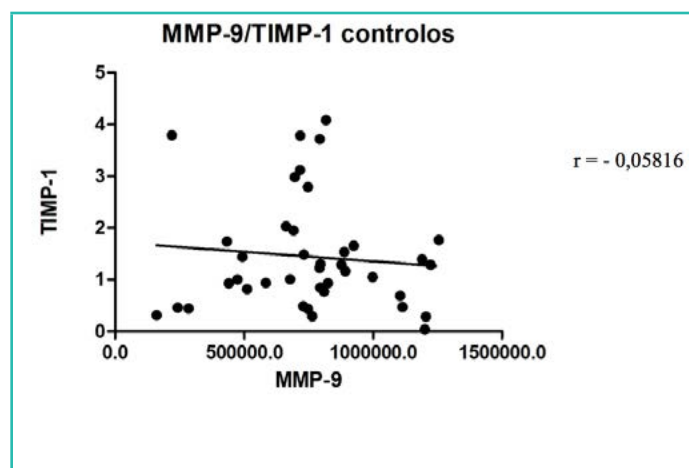


Figura 10: Avaliação da correlação entre a atividade proteolítica de MMP-9 e os níveis de TIMP-1 no soro no grupo controle.

DISCUSSÃO

A hipercolesterolemia é uma dislipidemia conhecida como um risco para doenças ateroscleróticas e cardiovasculares, sendo o seu maior fator de risco o aumento do nível plasmático do colesterol total, principalmente da fração LDL, que é responsável pela condução do colesterol existente no fígado para o interior das células ^(1, 3, 4).

As estatinas são os fármacos mais utilizados no tratamento e controlo desta patologia, independentemente da idade e do sexo do indivíduo, com o propósito de diminuir os níveis de LDL e de triglicérides e de reduzir os riscos de doença cardiovascular, através da inibição dos primeiros passos da biossíntese do colesterol, sobretudo a enzima HMG-CoA redutase ^(3, 5, 7). A prática de exercício físico também é recomendada no controlo desta patologia, uma vez que contribui para a redução dos riscos de doenças ateroscleróticas e cardiovasculares e estimula diversos processos ao nível do músculo, provocando adaptações fisiológicas do músculo, que vão depender das características do exercício, quanto mais intenso o exercício maior a adaptação ^(5, 11).

As alterações ao nível do músculo provocadas pela toma de estatinas e pela prática de exercício físico levam ao desencadear de diversos processos, principalmente processos inflamatórios musculares, que vão induzir a uma remodelação da MEC por um conjunto de endopeptidases dependentes de zinco, as MMPs, que surgem da ativação de diversas células como macrófagos, neutrófilos, células epiteliais e queratinócitos ^(10, 14, 23).

As MMPs desempenham um importante papel ao nível das alterações fisiológicas na regeneração do músculo e facilitam adaptações fisiológicas na prática de exercício físico. Das diversas MMPs, a MMP-2 e a MMP-9 têm um papel crítico na clivagem de proteínas músculo-esqueléticas e auxiliam na formação da MEC, na remodelação e

na regeneração dos músculos esqueléticos.⁽²⁶⁾ Na regulação das MMPs atuam os seus inibidores, TIMPs, que são parte essencial deste processo uma vez que tem de haver um equilíbrio de razão 1:1, não havendo esse equilíbrio há uma degradação excessiva da MEC levando à progressão de diversas patologias, como é exemplo a artrite reumatóide, as doenças cardiovasculares, o cancro e a doença pulmonar ^(16, 17, 27).

Neste estudo procedeu-se à análise dos níveis séricos de MMP-1 e TIMP-1, da atividade proteolítica de MMP-9 e da correlação entre os níveis séricos de MMP-1 e TIMP-1 e entre a atividade de MMP-9 e os níveis de TIMP-1. Sendo esta análise feita de igual modo tanto no grupo controlo como no grupo doente.

Os níveis séricos de MMP-1 no grupo controlo mostraram-se tendencialmente crescentes desde o momento de avaliação antes até à avaliação 24 horas após o exercício e tendencialmente decrescentes entre o momento 24 horas após o exercício e o momento 24 horas após medicação com estatinas, sendo que da avaliação das 24 horas após medicação com estatinas para a avaliação após exercício e estatinas houve uma tendência crescente dos níveis séricos (Figura 1). Estes resultados podem dever-se ao facto do exercício físico estimular a produção de MMP-1 e ao facto das estatinas diminuírem a expressão de algumas substâncias inflamatórias que são essenciais na ativação das MMPs ^(7, 28).

Relativamente aos níveis séricos de MMP-1 no grupo doente, estes mostraram uma tendência crescente, sendo o momento que apresentou maiores valores a avaliação das 24 horas (Figura 2). Esta tendência crescente pode dever-se ao facto de que a estimulação da expressão de MMP-1 é induzida pelo exercício físico ⁽²⁸⁾.

A atividade proteolítica de MMP-9, no grupo controlo, mostrou uma tendência crescente, sendo a avaliação

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

antes do exercício a que apresentou um valor menor e a avaliação após exercício e estatinas um valor maior (Figura 3). Estes resultados coincidem com a literatura, no sentido em que, em condições de lesão ou inflamação muscular, o exercício físico estimula a expressão de MMP-9 assim como a toma de estatinas ^(19, 26, 28, 29).

Em relação ao grupo doente, a atividade proteolítica de MMP-9 apresentou uma tendência decrescente, sendo que esse decréscimo foi maior na avaliação 24 horas após o exercício comparativamente à avaliação antes do exercício (Figura 4). Esta tendência decrescente da atividade de MMP-9 pode dever-se ao fato das estatinas levarem a uma menor expressão de substâncias inflamatórias, como a interleucina-6, e o exercício a uma redução do TNF- α , substâncias essas que participam no controlo da expressão de MMPs ^(7, 19). Na literatura está descrito que o exercício atua como efeito cardioprotetor e por isso talvez seja uma justificação para essa diminuição, mostrando que o exercício tem benefícios na inflamação, sendo esses efeitos maiores em pessoas com patologias ⁽²⁸⁾. Também há estudos que indicam que valores elevados de colesterol reduzem a expressão de MMP-9 em queratinócitos, assim como o tipo de estatina e dose pode alterar o efeito provocado pelas estatinas ^(10, 30).

Os níveis séricos de TIMP-1, no grupo controlo, mostraram-se tendencialmente crescentes da avaliação antes para depois do exercício e da avaliação 24 horas após o exercício para a avaliação 24 horas após exercício e estatinas, havendo um pequeno decréscimo depois do exercício para 24 horas após exercício (Figura 5). Esta tendência de aumento pode dever-se a uma tentativa do organismo inibir o excesso de MMPs ativas e reequilibrar esta proporção ^(16, 17). Outra das hipóteses deve-se ao facto dos TIMPs estarem envolvidos em diversas atividades biológicas, independentes das metaloproteinases, como proliferação celular, ação anti- e pró-apoptótica e anti-angiogénese, atividades essas que podem ser induzidas

pela toma de estatinas e pelo esforço muscular ^(6, 17, 27). O decréscimo pode dever-se ao facto da TIMP-1 ser ativada numa fase mais precoce ⁽²¹⁾.

Quanto ao grupo doente, os níveis séricos de TIMP-1 mostraram uma tendência crescente da avaliação antes para depois do exercício e uma tendência decrescente da avaliação depois para a avaliação 24 horas após o exercício (Figura 6). Esta diferença de tendências de um momento para o outro pode dever-se ao facto da TIMP-1 ser ativada numa fase precoce após a lesão do tecido muscular esquelético e numa fase mais tardia já se encontrar num estado de equilíbrio ⁽²¹⁾.

Quanto às correlações realizadas para este estudo verificou-se no grupo doente uma correlação forte positiva entre os níveis de MMP-1 e TIMP-1 ($r = 0,6779$; $p < 0,0001$) (Figura 7) e uma correlação fraca negativa entre a atividade proteolítica de MMP-9 com os níveis de TIMP-1 ($r = -0,2760$; $p \leq 0,05$) (Figura 9). Estes resultados indicam que no caso da MMP-1 e da TIMP-1 quando uma aumenta a outra também aumenta indicando que há um equilíbrio, já no caso da MMP-9 e da TIMP-1 quanto maior a atividade de MMP-9 menores são os níveis de TIMP-1 e vice-versa, provavelmente devido a um desequilíbrio que a patologia provoca e que pode conduzir a lesão na MEC. Por outro lado, no grupo controlo não se verificou qualquer correlação entre os níveis de MMP-1 e TIMP-1 (Figura 8) e entre a atividade de MMP-9 com os níveis de TIMP-1 (Figura 10), provavelmente devido à amostra controlo ser pequena quando comparada com a amostra doente.

Uma vez que a incidência da hipercolesterolemia na população e as consequências que advêm de algumas terapias para esta dislipidemia estarem a aumentar, é importante desenvolver novas estratégias terapêuticas que atenuem ou eliminem essas consequências. Posto isto, é de salientar o potencial que a avaliação do perfil das MMPs e TIMPs pode vir a fornecer enquanto novos biomarcadores

para o diagnóstico destes estados inflamatórios de risco e para a compreensão da sua fisiopatologia.

CONCLUSÃO

Em suma, os resultados sugerem que a MMP-1 e a MMP-9 podem desempenhar um papel importante na remodelação da MEC e do músculo e estar envolvidas na fisiopatologia da hipercolesterolemia e dos efeitos musculares que as estatinas e o exercício físico provocam, bem como o TIMP-1. Contudo, seria bom efetuar novos estudos para avaliar estas proteases com um maior número de indivíduos por grupo (controlo e doente) e aumentar o tempo de avaliação de cada momento e também estudar a influência de diferentes tipos e doses de estatinas e diferentes tipos de exercício físico (moderado e intenso).

REFERÊNCIAS

1. Correa da Silva P, Torres F. Hipercolesterolemia e o desenvolvimento da Aterosclerose: Revisão de Literatura Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente 2015;6:48-58.
2. Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Journal of managed care pharmacy: JMCP. 2013;19(2):139-49.
3. Santiago M. Estatinas-efeitos tóxicos e novas aplicações [Tese de mestrado em Ciências Farmacêuticas]. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2011.
4. Maureira AC. Papel de inibidores da síntese e absorção do colesterol na modulação de biomarcadores de inflamação e adesão celular in vivo e in vitro [Tese de doutoramento]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2013.
5. Bonfim MR, Oliveira ASB, Amaral SLd, Monteiro HL. Treatment of Dyslipidemia with Statins and Physical Exercises: Recent Findings of Skeletal Muscle Responses. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2015.
6. Nilsson L, Eriksson P, Cherfan P, Jonasson L. Effects of simvastatin on proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in hypercholesterolemic individuals. Inflammation. 2011;34(4):225-30.
7. Leiria Campo V, Carvalho I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. Química Nova 2007;30(2):425 - 30.
8. Huang CY, Wu TC, Lin WT, Leu HB, Lin CP, Lin SJ, et al. Effects of simvastatin withdrawal on serum matrix metalloproteinases in hypercholesterolaemic patients. European journal of clinical investigation. 2006;36(2):76-84.
9. Nassaji M, Ghorbani R, Afshar RK. The Effect of Statins Use on the Risk and Outcome of Acute Bacterial Infections in Adult Patients. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. 2015;9(11): OC09-12.
10. Auer J, Sinzinger H, Franklin B, Berent R. Muscle- and skeletal-related side-effects of statins: tip of the iceberg? European journal of preventive cardiology. 2016;23(1):88-110.
11. Denipoti CH, Moraes SMF, Hernandez L. Angiogênese e exercício. Arquivos do Mudi. 2006;10(2):17-22.
12. Ferreira FC, de Medeiros AI, Nicioli C, Nunes JE, Shiguemoto GE, Prestes J, et al. Circuit resistance training in sedentary women: body composition and serum cytokine levels. Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme. 2010;35(2):163-71.
13. Gonçalves P. Exercício físico e Sistema imunológico [Tese de mestrado em Ciências Farmacêuticas]. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2014.
14. Nissinen L, Kahari VM. Matrix metalloproteinases in inflammation. Biochimica et biophysica acta. 2014;1840(8):2571-80.
15. Perches C, Brandão CV, Ranzani JJ, Rocha NS,

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

- Sereno MG, Fonzar JF. Matriz Metaloproteinasas na reparação corneal. Revisão de literatura. 2012; 2012;19(4):10.
16. Guimarães DA, Rizzi É, Ceron CS, Martins-Oliveira A, Gerlach RF, Santos JE. Inibição de metaloproteinasas da matriz extracelular uma possível estratégia terapêutica na hipertensão arterial. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 2010;17(4):226-30.
 17. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circulation research*. 2003;92(8):827-39.
 18. Carmeli E, Moas M, Reznick AZ, Coleman R. Matrix metalloproteinases and skeletal muscle: a brief review. *Muscle & nerve*. 2004;29(2):191-7.
 19. Nascimento D, Durigan R, Tibana RA, Durigan JL, Navalta JW, Prestes J. The response of matrix metalloproteinase-9 and -2 to exercise. *Sports medicine*. 2015;45(2):269-78.
 20. Kherif S, Lafuma C, Dehaupas M, Lachkar S, Fournier JG, Verdiere-Sahuque M, et al. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in regenerating skeletal muscle: a study in experimentally injured and mdx muscles. *Developmental biology*. 1999;205(1):158-70.
 21. Koskinen SO, Hoyhtya M, Turpeenniemi-Hujanen T, Martikkala V, Makinen TT, Oksa J, et al. Serum concentrations of collagen degrading enzymes and their inhibitors after downhill running. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2001;11(1):9-15.
 22. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovascular research*. 2006;69(3):562-73.
 23. Fonseca ÁL. Metaloproteinasas de Matriz e incorporação de colesterol na lipoproteína de alta densidade (HDL) na Doença carotídea [Tese de doutoramento]. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2012.
 24. Caseiro A, Ferreira R, Padrao A, Quintaneiro C, Pereira A, Marinho R, et al. Salivary proteome and peptidome profiling in type 1 diabetes mellitus using a quantitative approach. *Journal of proteome research*. 2013;12(4):1700-9.
 25. Caseiro A, Ferreira R, Quintaneiro C, Pereira A, Marinho R, Vitorino R, et al. Protease profiling of different biofluids in type 1 diabetes mellitus. *Clinical biochemistry*. 2012;45(18):1613-9.
 26. Mazani M, Fard AS, Baghi AN, Nemati A, Mogadam RA. Effect of pomegranate juice supplementation on matrix metalloproteinases 2 and 9 following exhaustive exercise in young healthy males. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2014;64(7):785-90.
 27. Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. *Biochimica et biophysica acta*. 2010;1803(1):55-71.
 28. Urso ML, Pierce JR, Alemany JA, Harman EA, Nindl BC. Effects of exercise training on the matrix metalloproteinase response to acute exercise. *European journal of applied physiology*. 2009;106(5):655-63.
 29. Carmeli E, Moas M, Lennon S, Powers SK. High intensity exercise increases expression of matrix metalloproteinases in fast skeletal muscle fibres. *Experimental physiology*. 2005;90(4):613-9.
 30. Kim S, Kim Y, Lee Y, Cho KH, Kim KH, Chung JH. Cholesterol inhibits MMP-9 expression in human epidermal keratinocytes and HaCaT cells. *FEBS letters*. 2007;581(20):3869-74.

EL USO (Y ABUSO) DEL CRITERIO DEL 5% EN LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

RESUMEN

En los últimos años, la tendencia a la cuantificación en investigación científica, el incremento de grandes conjuntos de datos y la masificación de herramientas informáticas, han ampliado el alcance de las aplicaciones de los métodos estadísticos. Estos hechos han creado nuevas posibilidades para el desarrollo científico, pero han traído también cierta preocupación en el uso de las técnicas empleadas. Un criterio ampliamente usado por investigadores es la "regla del 5%", que muchas veces ha sido malinterpretada y usada de forma incorrecta y con el tiempo se ha convertido en una regla rígida y puramente mecánica.

Palabras clave: Bioestadística, inferencia estadística, pruebas de significación, valor p.

ABSTRACT

In recent years, the trend towards quantification in scientific research, the increase of large data sets and the massification of computer tools have widened the scope of applications of statistical methods. These facts have created new possibilities for scientific development, but they have also brought some concern in the use of the techniques employed. One criterion widely used by researchers is the "5% rule", which has often been misinterpreted and used incorrectly and over time has become a rigid and purely mechanical rule.

Key words: Biostatistics, statistical inference, significance tests, p-value .

INTRODUCCIÓN

La estadística se divide en dos grandes ramas: la estadística descriptiva y la estadística inferencial. La estadística descriptiva simplemente pretende sintetizar y resumir la información contenida en los datos. La estadística inferencial, en cambio, busca hacer inferencias o extraer conclusiones científicas a partir de los datos recogidos ⁽¹⁾. El objetivo de la estadística inferencial es conocer los parámetros que caracterizan a la población, a partir de los estadísticos obtenidos de una muestra ⁽²⁾. Para esto, la estadística inferencial usa dos tipos de procedimientos: los Intervalos de Confianza y los Tests Estadísticos. Un intervalo de confianza, se podría definir como un rango de valores, obtenidos de una muestra, en el cual se encuentra el verdadero valor del parámetro de una población, con una probabilidad determinada. Por otro lado, los tests estadísticos se basan en la realización de una afirmación sobre el parámetro poblacional (hipótesis) y en el estudio de la compatibilidad entre dicha afirmación y la información

que proporciona la muestra observada ⁽³⁾.

A pesar que la estimación de parámetros mediante los intervalos de confianza parece ser más simple, paradójicamente, se ha otorgado preferencia al segundo enfoque ⁽¹⁾. Actualmente se han planteado críticas sobre el uso de los tests estadísticos, debido a su uso excesivo y muchas veces incorrecto ⁽⁴⁾, llegando a convertir en una receta o ritual mecánico que se aplica sin realizar mayores razonamientos ⁽¹⁾. Como es sabido, los tests estadísticos utilizan el concepto del valor p (en inglés p-value). A pesar que el valor p es una medida estadística útil, frecuentemente es malinterpretada y usada de forma incorrecta ⁽⁵⁾.

Varios autores han señalado que las conclusiones científicas no deberían basarse únicamente en el hecho de que el valor p sobrepase un umbral específico. Las prácticas que reducen la inferencia estadística a la aplicación mecánica de

CORRESPONDENCIA

Juan Vega ¹

1. Escuela de Ingeniería Industrial,
Informática y Sistemas.
Universidad de Tarapacá, Arica
- Chile.

Correo Autor:

jvegav@uta.cl

reglas rígidas, tal como $p < 0,05$ para justificar afirmaciones científicas pueden ocasionar conclusiones erróneas ⁽⁶⁾. El criterio del 5% se ha llegado a convertir en un estándar, en muchos casos tomando este valor como referencia sin más consideraciones. Ciertamente, no hay nada limitrofe en el valor $p = 0,05$, de hecho no hay un valor p frontera que separe manifiestamente los resultados válidos de los no válidos. Según Prieto y Herranz (2005) ⁽⁷⁾ toda regla rígida es inapropiada en el quehacer científico y esta es una de las más extendidas y nefastas. Estos autores señalan que más del 90% de los investigadores asumen este criterio sin mayores cuestionamientos esperando siempre obtener en sus resultados valores p menores a 0,05. Pasando de la desolación a la euforia si el valor p de su estudio pasa de 0,051 a 0,049, interpretando de alguna forma que esa cantidad tiene propiedades intrínsecas de frontera que separa los resultados útiles de los inservibles. Es verdad que en ocasiones, por consideraciones prácticas es necesario tomar decisiones dicotómicas, pero esto no significa que los valores p considerados aisladamente puedan garantizar la validez de una decisión determinada. El uso generalizado de este concepto para legitimar un descubrimiento científico produce una distorsión considerable del proceso científico ⁽⁶⁾. Tal es la relevancia de este tema que en 2015, la American Statistical Association (ASA) reunió un grupo de expertos para consensuar una declaración formal sobre buenas prácticas referentes al uso del valor p en las investigaciones científicas ⁽⁸⁾.

¿QUÉ ES EL VALOR P?

Un error frecuente cometido por los investigadores es creer que el valor p indica la probabilidad de que la hipótesis nula sea cierta ⁽⁴⁾. El valor p se define, como la probabilidad de encontrar un valor igual o más extremo que el obtenido en el experimento realizado, asumiendo que la hipótesis nula es verdadera ⁽⁹⁾. De esta forma, el valor p aporta información sobre el grado de compatibilidad de los datos recogidos

con la hipótesis nula. Así, cuando el valor p es grande, por ejemplo 25% se entiende que la muestra no entrega argumentos para dudar de la hipótesis nula. Cuando el valor p es muy pequeño se interpreta como un indicador de incompatibilidad entre los datos observados y la hipótesis nula, pues estaría diciendo que si la hipótesis nula fuera cierta, sería muy raro obtener unos datos como los obtenidos. En este sentido se define el concepto de “raro” en términos de probabilidad de ocurrencia. Por ejemplo, se podría decir que raro es aquello que sucede menos del 3% de las veces y este sería el punto de referencia para comparar con el valor p ⁽¹⁰⁾. Siendo, utilizado históricamente el valor de 5%.

Es importante comprender que no hay una cifra frontera que separe los valores que llevan a rechazar la hipótesis de los que llevan a aceptarla como posible, es decir, no hay un valor p que marque una frontera natural entre las dos posturas. Es un proceso gradual en el que no hay punto de corte, es una escala continua. En algunos casos llevará a rechazar la hipótesis nula y en otros a aceptarla como posible, incluso en algunos casos no permitirá salir de la incertidumbre. En estas situaciones la comunidad científica tomará nota de este resultado y esperará nuevos estudios sobre el tema para poder compararlos ⁽⁷⁾.

Otro aspecto importante es el contexto en el que se enmarca el estudio, como señalan Behar y Grima (2010) ⁽¹⁰⁾ no es sensato tomar un valor p como frontera universal y aplicarlo siempre con independencia del contexto en que se sitúe. Al fijar un valor de frontera se está decidiendo la probabilidad de error que se va a asumir, el cual depende obviamente de la situación en la que se encuentre y de las consecuencias de cometer dicho error. Surge entonces la pregunta ¿con qué valor p es razonable rechazar la hipótesis nula? La respuesta a esta pregunta no es de carácter estadístico, sino que depende del contexto del problema que se está estudiando. Por ejemplo, considere las implicancias de afirmar que un fármaco es eficaz para

curar una enfermedad. Tomar un valor de frontera de 0,05 implica que se corre un riesgo de 5%, es decir que es eficaz cuando en realidad no lo es.

¿DE DÓNDE NACE ESTA REGLA?

El uso del 5% ó 1% es simplemente una convención ⁽⁷⁾. El uso se origina de los valores que aparecen en las tablas estadísticas. En un principio solo se tabulaban algunos valores de probabilidades tales como 0,01; 0,05; 0,1;... y se acostumbró a tomar el correspondiente a 0,05 como el más adecuado al ser un valor “redondo” en el sistema decimal ⁽¹⁰⁾. En opinión de Prieto y Herranz (2005) ⁽⁷⁾ una importante razón de su masificación está en su aparente objetividad. Al declarar un efecto como “significativo” o “no significativo” simplifica de alguna manera un razonamiento prudente y necesario. Esos calificativos sirven como un sustituto mecánico del análisis lógico, sin embargo, ningún índice por sí solo debiera sustituir al razonamiento científico ⁽⁵⁾. Debe evitarse esa actitud de decidir automáticamente de rechazar o no una hipótesis. Es mejor informar el valor encontrado, que decir si es o no “significativo” a un nivel convenido. Los tests estadísticos han sido sobre-utilizados y en muchos casos hubiese sido más informativo entregar un intervalo de confianza para el valor del parámetro poblacional ⁽⁷⁾. Por lo general, los intervalos de confianza son más fáciles de entender y explicar, y aportan más información ⁽²⁾.

Según la literatura científica ⁽²⁾, los tests estadísticos pueden enfocarse desde dos puntos de vista: de la inferencia, que responden a la pregunta ¿qué sé?; o de la decisión, que responden a la pregunta ¿qué hago? El primer caso se estudia mediante la prueba de significación, y el segundo caso mediante la prueba de hipótesis. Es decir, en el primer caso, se desea poner a prueba o confrontar una hipótesis previa con la información que proporcionan los datos. En cambio, en el segundo, se desea tomar una decisión

manteniendo controlados los riesgos de error, permitiendo elegir entre dos acciones alternativas.

Por ejemplo, en el control de calidad de productos, se quiere decidir si modificar o mantener un proceso de producción dependiendo si los productos son buenos o defectuosos, por lo tanto se quiere elegir entre dos posibles acciones en base a un solo estudio, en este caso la metodología de Toma de Decisiones es la apropiada. Sin embargo, en la mayoría de las investigaciones médicas no se requiere tomar decisiones, sino incrementar el conocimiento sobre un tema determinado, además no es adecuado actuar como si un solo trabajo fuera la fuente para tomar decisiones, en este ámbito las decisiones se toman a partir de varios estudios ⁽⁷⁾. Ambos enfoques, adquisición de conocimiento y toma de decisiones, no son contrapuestos, sino complementarios, siendo ambos correctos en su propio contexto. Estos enfoques corresponden a dos situaciones diferentes que requieren diferentes estrategias de inferencia estadística ⁽⁷⁾.

CONCLUSIÓN

Las buenas prácticas en estadística, enfatizan los principios de llevar a cabo un buen diseño del estudio en cuestión, de entregar una variedad de números resúmenes y gráficos adecuados, de comprender el fenómeno que se está estudiando, de interpretar los resultados obtenidos dentro de un contexto, de aportar información íntegra y de entender de forma adecuada lo que signifiquen los indicadores obtenidos. Tal como señala Wasserstein (2016) ⁽⁶⁾ los investigadores deben considerar que para establecer una inferencia estadística hay muchos factores en juego que la contextualizan incluyendo el diseño del estudio, la calidad de las mediciones y los supuestos que subyacen bajo el análisis de los datos. Una conclusión no se transforma de repente de cierta por un lado a falsa por otro. Un único índice no debiera sustituir el razonamiento

científico.

Como se mencionó anteriormente, el valor p es un índice que sirve para resumir la compatibilidad o incompatibilidad entre un conjunto particular de datos y una determinada hipótesis nula. Debido a que el valor p es continuo, no existe un valor frontera o de corte que separe claramente la postura a tomar frente a la hipótesis nula. Hay que estar consciente de esta limitación para no caer en errores de concepto y aplicación. Tal como dicen Prieto y Herranz (2005)⁽⁷⁾ el valor p es una ayuda parcial que hay que valorar en su justa medida, sin magnificar su importancia. Finalmente, esperamos que este artículo haya contribuido “significativamente” a la necesidad de comprender de una mejor forma un concepto muchas veces malentendido, permitiendo realizar a los investigadores su labor de una mejor manera.

REFERENCIAS

1. Martínez M, Sánchez A, Toledo E, Faulin J. Bioestadística Amigable. 3ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
2. Cobo E, Muñoz P, González J. Bioestadística para no estadísticos. 1ª ed. Barcelona: Elsevier; 2007.
3. Vasallo J. Estadística aplicada a las Ciencias de la Salud. 1ª ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
4. Prieto L, Herranz I. Bioestadística sin Dificultades Matemáticas. 1ª ed. Díaz de Santos; 2010.
5. Analista de datos.com. Declaración de la ASA acerca del mal uso del p -valor. Disponible en: <http://www.analistadedatos.com/2016/05/15/declaracionlaasadel-malusodelpvalor/> [Consultado el 15 de mayo de 2016].
6. Wasserstein R. Declaración de la American Statistical Association sobre la significación estadística y los p -valores. Societat catalana d'estadística. Disponible en: http://soce.iec.cat/?page_id=3972 [Consultado el 18 de noviembre de 2016].
7. Prieto L, Herranz I. ¿Qué significa "estadísticamente significativo"? la falacia del criterio del 5% en la investigación científica. 1ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 2005.
8. Wasserstein R, Lazar N. The ASA's Statement on p -Values: Context, Process, and Purpose. The American Statistician. 2016; 70:2, 129-133.
9. Villarroel L. Métodos Bioestadísticos. 1ª ed. Santiago: Ediciones UC; 2013.
10. Behar R, Grima P. 55 Respuestas a dudas típicas de estadística. 2ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 2011.

DIRECTRICES BÁSICAS PARA LA INNOVACIÓN DEL PROGRAMA FORMATIVO DE TERAPEUTAS OCUPACIONALES

RESUMEN

El equipo de salud en nuestro país, durante los últimos 50 años ha contado con la participación del terapeuta ocupacional, este profesional centra su intervención, para restablecer el bienestar humano, en las ocupaciones que involucran a las personas en situación de discapacidad transitoria o permanente. En el contexto del desarrollo de la escuela formadora de estos profesionales, más antigua de la nación, los programas de estudios han tenido transformaciones en concordancia con las demandas de las necesidades sociales y los avances científicos tecnológicos.

El presente artículo desarrolla los primeros pasos que generaron las bases conceptuales y directrices educativas, para el proceso de renovación curricular, del plan formativo de terapeutas ocupacionales. El estudio se centró en las siguientes etapas: se revisó la documentación existente del tema, se hizo grupos de discusión con la comunidad profesional egresada, en los últimos años, empleadores y usuarios quienes describieron y orientaron el contexto de desarrollo profesional actualizado y con ello se retroalimentó la documentación revisada.

La metodología de estudio investigación acción y de evaluación participativa se realizó por el equipo docente responsable y determinó, lo que sería un largo proceso de diseño e implementación del nuevo modelo educativo. La conclusión establece la distinción de cuatro dominios formativos en la formación de terapeutas ocupacionales los cuales son: Intervención, Investigación, Gestión y Genérico.

Palabras clave: Terapia ocupacional, innovación curricular, formación profesional, competencias, dominio profesional.

ABSTRACT

The health team in our country for the past 50 years has had the participation of the occupational therapist. This professional focuses its intervention in occupations that involve people living in temporary or permanent disability, to restore human welfare. In the training school of Occupational Therapists, oldest of the nation; curricula have had undergone many transformations in accordance with the demands of social needs technological and scientific advances.

This article develops the first steps to build the conceptual foundations and educational guidelines of the training plan for occupational therapists with an innovative vision of the curriculum. The study focuses on the following: documents existing topic was revised, discussion groups with the professional community who graduated in recent years, employers and users who described the current professional context were made. With the view of them feeds the documents reviewed.

The research methodology of participatory action research and evaluation by the faculty initial, which it determines what would be a long process of designing and implementing the new educational model. Defined it concluded four training for occupational therapists domains which are: Intervention, Research, Management and Generic.

Key words: Occupational therapy, curriculum innovation, vocational training, skills, professional domain.

INTRODUCCIÓN

Los procesos del mundo contemporáneo gobernados por nuevas demandas para la formación del profesional desde el contexto de las globalizaciones, determinan la formación del Terapeuta Ocupacional en Chile. Las necesidades en

CORRESPONDENCIA

Laura Rueda ¹

Sandra Mella ²

Paula Soto ³

Vivian Villarroel ⁴

Diego Cifuentes ⁵

1. Terapeuta Ocupacional, Licenciada en Ciencia de la Ocupación, Magíster en Bioética. Universidad de Chile.

2. Terapeuta Ocupacional, Licenciada en Ciencia de la Ocupación, Magíster Integración Social de Personas con Discapacidad. Universidad de Chile.

3. Terapeuta Ocupacional, Licenciada en Ciencia de la Ocupación, Magíster © en Educación en Ciencias de la Salud. Universidad de Chile.

4. Terapeuta Ocupacional, Licenciada en Ciencia de la Ocupación, Magíster © en Educación en Ciencias de la Salud. Universidad de Chile.

5. Terapeuta Ocupacional, Licenciado en Ciencia de la Ocupación. Universidad de Chile.

Correo Autor:

lrueda@med.uchile.cl

salud, educación, y políticas sociales actuales, hacen que el terapeuta ocupacional deba adquirir competencias que le permitan adaptarse a diferentes contextos y realidades.

El trabajo parte con los nuevos desafíos educacionales, Chile vive desde hace algunos años las demandas por una reforma en todos los niveles de educación, que potencie la actividad educativa con procesos, conocimientos y destrezas, sobre la base del desarrollo de estrategias metacognitivas, entendidas como aquellos mecanismos relacionados con la forma cómo el sujeto puede alcanzar el conocimiento a partir de sus propios procesos mentales. Como consecuencia, el sujeto puede auto controlar sus propias dinámicas para conocer un fenómeno ^(1, 2) que forme personas en concordancia con las necesidades comunicativas reales y que las capacite para el desarrollo del aprendizaje durante toda la vida; intencionalidad que se conoce bajo el nombre de diseños curriculares que posibilitan la formación por competencias.

La premisa para enfrentar los nuevos desafíos educacionales es, no sólo introducir modificaciones curriculares en la formación de pre grado, sino desarrollar conocimiento básico y aplicado pertinentemente a las demandas y necesidades de los nuevos contextos de desempeño de la profesión. Lo anterior implica una revisión general de la orientación de todo un sistema que, por tradición, se ha encapsulado casi sólo en la transferencia conceptual del conocimiento ⁽³⁾.

Una cultura epistémica que fundamente los saberes debe describir el conjunto de prácticas, relaciones sociales, productos y valores que caracterizan a un área de trabajo científico ⁽⁴⁾. Por tanto, el fundamento para una reformulación del programa formativo actualizado, consistente a los principios de la disciplina y que responda a las demandas sociales y sanitarias del país.

En los programas de formación superior, se establece

los denominados currículos basados en el logro de competencias. Según Perrenoud ⁽⁵⁾, una competencia es “la facultad de movilizar un conjunto de recursos cognitivos, como saberes, habilidades e informaciones para solucionar con pertinencia y eficacia una serie de situaciones”.

En el ámbito de las carreras de la salud, y particularmente de Terapia Ocupacional, este concepto es clave, puesto que las actuaciones profesionales, se dan en contextos variables, en situaciones particulares, que demandan constante toma de decisiones junto a actuaciones, a veces procedimentales, a veces en interacción, que se basan en un cuerpo de conocimientos básico-clínicos específicos.

Por todo lo anterior, el presente artículo plantea el producto del trabajo de grupos de discusión de profesionales, docentes, empleadores y estudiantes de la carrera de Terapeuta Ocupacional, para determinar los ámbitos de acción y actuaciones claves de los egresados, organizados en dominios curriculares para actualizar la formación del profesional Terapeuta Ocupacional.

Desarrollo

Etapa 1: Se revisaron las declaraciones de propósitos de organismos gubernamentales empleadores de Terapeutas Ocupacionales; desatacando los aspectos fundamentales de ellos que constituyen las necesidades del contexto nacional que impulsan la formación de personas que ejerzan esta profesión.

- a) El ministerio de planificación social (Mideplan) ⁽⁶⁾, declara que se “encarga de contribuir y supervigilar la labor y sugerir lineamientos estratégicos de sus servicios relacionados con el Servicio Nacional de la Discapacidad (Senadis)” ⁽⁷⁾ creado por mandato de la Ley N° 20.422 que Establece Normas sobre Igualdad de Oportunidades e Inclusión Social de Personas con Discapacidad, normativa publicada en el Diario Oficial

el 10 de febrero de 2010 ⁽⁸⁾.

- b) El ministerio de salud (Minsal), expresa en su misión que “busca contribuir a elevar el nivel de salud de la población; desarrollar armónicamente los sistemas de salud, centrados en las personas”; al mismo tiempo que “La visión del ministerio de Salud es la de que las personas, familias y comunidades tendrán una vida más saludable, participarán activamente en la construcción de estilos de vida que favorezcan su desarrollo individual y colectivo” ⁽⁹⁾.
- c) El ministerio de vivienda y urbanismo (Minviu), que considera entre sus objetivos estratégicos “Asegurar el desarrollo de las ciudades, promoviendo su planificación, aumentando la inversión en infraestructura para la conectividad y espacios públicos que fomenten la integración social” ⁽¹⁰⁾.

Las actuaciones impulsadas por estos organismos estatales, reflejan las necesidades del perfil profesional que se requiere para cumplir con las necesidades país. Las características, necesarias para cumplir con los planes nacionales, del egresado serían en primer lugar las competencias para integrar equipos que trabajen en pro de otorgar igualdad de oportunidades e inclusión social de personas con discapacidad, contribuir a desarrollar armónicamente los equipos de salud, centrados en las personas, participar activamente en la construcción de estilos de vida que favorezcan su desarrollo individual / colectivo, y propiciar generación de contextos arquitectónicos inclusivos.

Todo lo anterior en un marco de habilidades genéricas como la capacidad de razonar, discernir y valorar; como fundamentos de una conducta ética y responsable y por otro lado las habilidades para compartir con otros los frutos de la formación profesional como una expresión humanista que se abre a las exigencias del bien común.

Etapas 2: Se revisaron la documentación internacional

sobre marcos curriculares formulados por los organismos ejecutores e involucrados en la formación de terapeutas ocupacionales.

Se revisó la Magna Charta Universitatum en 1988 en Bolonia con motivo de la celebración del 900 ° aniversario de la Universidad de Bolonia ⁽¹¹⁾, como documento más antiguo que da marco para la innovación de los planes formativos transferibles en Europa ⁽¹²⁾. El Documento de Abril 1997, resultado de la Convención de Lisboa (ratificada por más de 40 Estados) conocida como Convención sobre el Reconocimiento de Cualificaciones relativas a la Educación Superior en la Región Europea ⁽¹³⁾. La Declaración de Sorbona ⁽¹⁴⁾, firmada por los ministros de Francia, Italia, Alemania y Reino Unido, en Mayo 1998, en París sobre lineamientos para la educación superior que, luego, durante la Conferencia Mundial sobre la Educación Superior, del mismo año, aprueba la ‘Declaración Mundial sobre la educación superior en el siglo XXI. Visión y acción donde, de manera inequívoca, definieron a la educación superior como un servicio o bien público, basándose sus orientaciones a largo plazo en objetivos y necesidades sociales, incluyendo el respeto a las culturas locales y a la protección del medio ambiente ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Antecedentes, para que, en 1999 se firme la Declaración de Bolonia el 19 de Junio de 1999 ⁽¹⁸⁾, documento clave que reafirma explícitamente “Crear un sistema de educación superior que mejore el empleo y la movilidad de ciudadanos y aumente la competitividad internacional de la educación superior europea”.

La Comisión Europea ha publicado una agenda de la modernización para las universidades que fue acogida con satisfacción por los Estados miembros. La agenda de la modernización para las universidades es parte de la Estrategia de Lisboa ⁽¹⁹⁾ (marzo 2000) en que se planteó hacer de la Unión Europea la economía más competitiva del mundo y alcanzar el pleno empleo antes de 2010.

DOCUMENTO

Estos antecedentes internacionales destacados, nos dan cuenta del desarrollo que en materia curricular han venido determinando cambios en los planes de formación de terapeutas ocupacionales.

El diseño de planes formativos innovadores y coherentes, favorece la generación de profesionales capaces de responder a las demandas de la sociedad en que se desenvuelven. Por ello, resulta vital la participación de todos los actores involucrados (profesionales, docentes, empleadores, estudiantes y usuarios) y no sólo una propuesta del ámbito académico.

Etapas 3: Para establecer los dominios formativos para un programa de educación superior de terapeutas ocupacionales en Chile, el trabajo se ajustó al tipo de estudio correspondiente a una investigación acción; utilizándose el meta- análisis de revisiones bibliográficas y grupos de discusión (20-22). El universo estudiado correspondió a los actores relevantes involucrados en el

proceso formativo: estudiantes, académicos, usuarios, empleadores, y profesionales destacados. Se efectuaron reuniones usando la metodología de taller, se implementó una lectura crítica de antecedentes seleccionados por el equipo investigador, se incorpora las experiencias de los participantes de grupos focales, para mejorar y enriquecer los listados de competencias necesarias del terapeuta ocupacional.

En este periodo se integró la participación activa de los estudiantes, se aprecia como la primera acción innovadora y como resultado una actitud dialógica que propicia cambios.

El universo estudiado correspondió a los actores relevantes involucrados en el proceso formativo: estudiantes, académicos, empleadores, y profesionales destacados

La Tabla 1, muestra las fases de la etapa 3:

Tabla 1: Fases y su descripción para establecer los dominios formativos para un programa de educación superior de terapeutas ocupacionales en Chile.

Fases	Descripción
I. Definición criterios de selección de actores relevantes	Se definen actores internos y externos a la institución: Internos: Estudiantes; Representativos de los 5 niveles, elegidos por ellos. Docentes; Clínico y académico, mínimo 5 años de experiencia no interrumpida en docencia e investigación, con conocimiento de la realidad nacional Externos: Egresados; 2003 – 2006, un representante por año, contactados a través de la unidad “comunidad de egresados” de la institución. Clínicos destacados; Mínimo 10 años, público y privado, que sea miembro de un equipo de trabajo Empleadores; Jefes de servicio de Terapia Ocupacional, se eligen los que toman la decisión de contratación.
II. Diseño de las preguntas para los grupos de discusión	Se determinan preguntas de interés común al grupo seleccionado, diseñando una metodología coherente con el tema a tratar. El grupo es conducido por un equipo asesor experto en currículo y en este tipo de estrategias. La discusión se establece a partir de dos preguntas ejes, para todos los participantes: ¿Cuáles son, a su juicio, los ámbitos de la formación del Terapeuta Ocupacional ? ¿Cuáles son, a su juicio, los ámbitos de desempeño propios de terapia ocupacional?
III. Grupos de discusión con actores relevantes	La metodología utilizada implica (i) la presentación del equipo asesor externo a cargo y entrega de instrucciones generales, (ii) la subdivisión en grupos heterogéneos y representativos de los distintos actores relevantes, con la designación de un facilitador que organiza la discusión al interior del grupo pequeño y (iii) los resultados de la discusión son expuestos en una plenaria.

IV. Análisis crítico de los primeros hallazgos	<p>Corresponde al análisis de procesos reflexivos colectivos para aunar ideas, conceptos u opiniones que permitan definir los dominios formativos de la profesión.</p> <p>Se precisan los resultados más significativos, rescatado por el informe de transcripción de las notas recogido por el equipo asesor externo y se analizan a través de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • frecuencia de enunciados • argumentación de las ideas • pertinencia con la propuesta disciplinar • coherencia con la misión institucional <p>El equipo de investigación organiza la información analizada, generando una propuesta inicial de dominios formativos y su significación.</p>
V. Grupo de discusión Claustro Docente	<p>La propuesta inicial de dominios formativos, es presentada al claustro docente participando el 78% de un total de 23 académicos.</p> <p>La metodología utilizada implica (i) presentación del proceso por el cual se obtiene la propuesta inicial de dominios formativos que contempló las etapas anteriores recién descritas, (ii) presentación de propuesta de dominios formativos, (iii) discusión en pequeño grupo que permitan dar cuenta de la pertinencia de la propuesta. Se determina un facilitador que finalmente expresa la síntesis del grupo.</p>
VI. Propuesta definitiva de Dominios Formativos	<p>El grupo de investigación elabora la propuesta final de dominios formativos.</p>

CONCLUSIÓN

Como conclusión del trabajo desarrollado con el fin de levantar las directrices básicas para la innovación del programa formativo de terapeutas ocupacionales, podemos establecer áreas de formación fundamentales que denominamos dominios formativos.

Se distingue que estos dominios formativos están en constante vinculación e integración, durante todo el proceso educativo. Por ello, los dominios son desarrollados en el plan de estudios siguiendo una secuencia de complejidad creciente, transversal e integradamente. La discusión sobre nominación y categorización de los dominios de formación competencias profesionales; es la siguiente: Intervención, Investigación, Gestión y Genérico.

Se logra establecer las áreas de dominios de desempeño profesional del terapeuta ocupacional en concordancia con las demandas de la sociedad chilena actual y la misión de la institución de educación superior.

El diseño de planes formativos innovadores y coherentes,

favorece la generación de profesionales capaces de transformar la sociedad la sociedad en que se desenvuelven a partir de su pensamiento crítico, creatividad y capacidad de contextualizar su actuar a los requerimientos siempre cambiantes.

REFERENCIAS

1. Mateos M. Metacognición y educación. 2001. Buenos Aires: Aique.
2. González S, Balderrama J, Ayala J, Priego H, Salcedo A, Vaca S. Estrategias para la evaluación de aprendizajes complejos y por competencias en el área de Ciencias de la Salud. Estrategias para la evaluación de aprendizajes: pensamiento complejo y competencias. 2011. 93.
3. Rueda L, Rueda J. El enfoque comunicacional en la Formación de Terapeutas Ocupacionales. Revista Chilena de Terapia Ocupacional. 2005. vol. 5, pp. 53-60.

4. Cetina K. Culture in global knowledge societies: Knowledge cultures and epistemic cultures. *Interdisciplinary science reviews*. 2007. vol. 32, nº 4, pp. 361-375.
5. Perrenoud, P. Cuando la escuela pretende preparar para la vida ¿Desarrollar competencias o enseñar otros saberes?, 2012, Barcelona, Grao.
6. Ministerio de Desarrollo Social - Gobierno de Chile [Internet]. Ministeriodesarrollosocial.gob.cl. 2016 [Consultado el 21 de Julio 2016]. Disponible en: <http://www.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/conocenos/mision/>.
7. Servicio Nacional de la Discapacidad [Internet]. Senadis.gob.cl. 2016 [Consultado el 21 de Julio 2016]. Disponible en: <http://www.senadis.gob.cl/>.
8. LEY-20422 10-FEB-2010 MINISTERIO DE PLANIFICACIÓN - Ley Chile - Biblioteca del Congreso Nacional [Internet]. Leychile.cl. 2016 [Consultado el 21 de Julio 2016]. Available from: <https://www.leychile.cl/Navegar?idLey=20422>.
9. Misión y Visión [Internet]. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. 2016 [Consultado el 21 de Julio 2016]. Disponible en: <http://web.minsal.cl/mision-y-vision/>.
10. Ministerio de Vivienda y Urbanismo - Gobierno de Chile - (Misión Ministerial) [Internet]. Minvu.cl. 2016 [Consultado el 21 de Julio 2016]. Disponible en: http://www.minvu.cl/opensite_20061113164619.aspx.
11. Magna Charta [Internet]. Magna-charta.org 2008 [Consultado el 16 de Julio 2008]. Disponible en: <http://www.magna-charta.org/resources/files/the-magna-charta/spanish>.
12. Magna Carta [Internet]. Aic.lv 2008 [Consultado el 16 de Julio 2008]. Disponible en: http://www.aic.lv/bologna/Bologna/maindoc/magna_carta_univ_.pdf.
13. Declaración de Lisboa [Internet]. Oei.es. 2016 [Consultado el 21 de Julio 2016]. Disponible en: http://www.oei.es/Declaracion_Lisboa.pdf.
14. Sorbonne Declaration en Español 1998 [Internet]. Ond.vlaanderen.be [Consultado el 12 de Febrero de 2015]. Disponible en: http://www.ond.vlaanderen.be/hogeronderwijs/bologna/links/language/1998_Sorbonne_Declaration_Spanish.pdf.
15. DECLARACION MUNDIAL SOBRE LA EDUCACION SUPERIOR EN EL SIGLO XXI: VISION Y ACCION [Internet]. Unesco.org. 2016 [Consultado el 20 de Febrero 2012]. Disponible en: http://www.unesco.org/education/educprog/wche/declaration_spa.htm.
16. Declaración de Bolonia encontrada en sitios [Internet]. Internacional.universia.net. 2012 [Consultado el 05 de Noviembre 2012]. Disponible en: <http://internacional.universia.net/europa/programas-europeos/bolonia/index.htm>.
17. EUR-Lex - c11088 - ES - EUR-Lex [Internet]. Europa.eu. 2016 [Consultado el 21 de Julio 2016]. Disponible en: http://europa.eu/legislation_summaries/education_training_youth/lifelong_learning/c11088_es.htm.
18. Liste complète [Internet]. Bureau des Traités. 2016 [Consultado el 21 de Julio 2016]. Disponible en: <http://conventions.coe.int/treaty/fr/Treaties/Html/165-SPA.htm>.
19. Abreu J. El Método de la Investigación Research Method. *Daena: International Journal of Good Conscience*. 2014;9(3):195-204.
20. Gutiérrez E. Investigación-acción participativa: el cambio cultural con la implicación de los participantes. *Revista Electrónica Interuniversitaria de Formación del Profesorado*. 2013;16(3):115-131.
21. Requena T, Castillo J. Meta-Análisis de la investigación cualitativa. El caso de la evaluación del Plan Nacional de Evaluación y Calidad Universitaria en España. *Revista Internacional de Sociología*. 2007;65(47):45-71.
22. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Fundamentos de metodología de la investigación. 5ª edición. 2007. Mc Graw Hill.

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

FORMA DE PREPARACIÓN DE LOS MANUSCRITOS

Como instrucciones para los autores, se considerará que los manuscritos sometidos a la Rev. cienc. salud med. deberán ceñirse a las siguientes instrucciones, preparadas considerando el estilo y naturaleza de la propia Rev. cienc. salud med. y las instrucciones "ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" ("ICMJE Recommendations"), establecidas por el International Committee of Medical Journal Editors y disponibles en el sitio web <http://www.icmje.org>.

Los manuscritos deben ser escritos en letra Arial 11, a doble espacio y enviarse al correo electrónico editor@recisam.cl. Alternativamente puede ser utilizada la vía postal, enviando un CD con el contenido del trabajo, en formato Word con el objetivo que pueda ser modificado directamente por la redacción si el autor autoriza las correcciones u observaciones.

Según su naturaleza o estilo, los manuscritos serán clasificados para una de las Secciones permanentes de la Revista: Editorial, Artículos de Investigación, Comunicaciones, Artículos de Revisión, Reportes Técnicos, Notas Técnicas, Casos, Documentos, Revista de Revistas, Contrapunto o Debate, Notas al Editor o Recensiones u otras Secciones no permanentes. Para cada Sección hay un límite de extensión referido al número de palabras, en un recuento que se inicia en la Introducción y abarca hasta el fin de la Discusión (se excluyen para el recuento: la página de Título, el Resumen, los Agradecimientos, las Referencias, Tablas y Figuras).

Tipos de artículos:

1. Editorial: Sección de responsabilidad del Editor o de un Editor Invitado y referida a una temática general que involucre a los trabajos incluidos en la edición, o bien, a una de interés general. (Máximo 800 palabras).
2. Artículos de Investigación: Estudios originales experimentales o teóricos sobre un área o áreas del conocimiento de su competencia, destacando los aspectos que correspondan. Estos manuscritos deben estar escritos en forma precisa y concisa, pero deberán ser lo suficientemente descriptivos para permitir un análisis crítico de los resultados. (Máximo 3500 palabras).
3. Comunicaciones: Informaciones o avances sobre trabajos de investigación en curso, señalando aquellos aspectos principales del mismo. (Máximo 1500 palabras).
4. Artículos de Revisión: Revisiones bibliográficas o de trabajos de investigación, que contribuyan a la actualización de un tema específico desde una perspectiva objetiva, crítica y científica. (Máximo 3500 palabras).
5. Reportes Técnicos: Por lo general es un informe de una extensa serie de mediciones, a menudo con presentación en forma de tablas o gráficos, con texto que describe las condiciones y procedimientos de medida. Los criterios para los informes técnicos son la validez y utilidad. Las formulaciones de los procedimientos de garantía de calidad, incluidos los criterios educativos, son adecuados en esta categoría. Informes técnicos deben presentar la nueva información científica. (Máximo 3000 palabras).
6. Notas Técnicas: Descripción concisa de un desarrollo, un procedimiento o dispositivo específico que debe ser una solución a un problema específico y tener la suficiente importancia para ser útil para muchos lectores de la Rev. cienc. salud med. Debe ser conciso. (Máximo 2000 palabras).
7. Casos: Descripción, análisis y comentario sobre casos de pacientes, laboratorio, clínicos asistenciales o experimentales, que por su naturaleza sean objeto de estudio y puestos de manifestarse. (Máximo 1500 palabras).
8. Documentos: Análisis y difusión de diversos aspectos

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

relacionados con las profesiones del área de la salud, su actualidad y futuro. (Máximo 2000 palabras).

9. Revista de Revistas: Dedicada al análisis crítico de Resúmenes de artículos científicos de importancia, publicados en Chile o en el extranjero, especialmente de producción nacional, con su respectivo comentario.
10. Contrapunto o Debate: Consiste en posiciones pro y en contra de un tema controvertido en algún área. Estos suelen ser invitados más que ofrecidos. El editor invita a los autores a enviar artículos que abordan un tema específico, uno para cada lado de la discusión. Cada lado del debate debe ser preparado por un solo autor a menos que la coautoría por ambas partes ha sido arreglado antes del inicio del debate. Los lectores que deseen ser voluntarios para debatir un tema controvertido deben comunicarse con el Moderador Contrapunto para obtener instrucciones (Dr. Carlos Ubeda de la Cerda, Editor). (Máximo 2000 palabras).

11. Notas al Editor o Recensiones: Consultas y/u observaciones sobre temas específicos y comentarios de artículos publicados en la revista. Deben ser concretas y estar responsablemente firmadas. Si se refieren a un artículo publicado, el autor del mismo tendrá el derecho legal a réplica. Los conceptos, resultados, conclusiones, juicios de valor, opiniones, comentarios y observaciones expresadas en cada una de las secciones de la revista, son de exclusiva responsabilidad de quienes han contribuido o aportado al debate con ellos. (Máximo 1000 palabras).

El formato de los “Artículos de Investigación” debe dividirse en partes tituladas “Introducción”, “Material y Método”, “Resultados” y “Discusión”. Los otros tipos de artículos, pueden acomodarse mejor a otros formatos, los cuales deben ser aprobados por el Editor.