



2017
número
especial 9
2ª série

Doenças
Não Transmissíveis

Lisboa_INSA, IP

Nº especial _ Doenças Não Transmissíveis

ISSN: 2183-8873

Observações

— Boletim Epidemiológico

sumário_

_Editorial

Medicina personalizada e doenças não transmissíveis p 02
Personalised medicine and noncommunicable diseases
Astrid M. Vicente

_Artigos breves

_Doenças Cardiovasculares

1_ Comportamentos face ao tabaco e aos cigarros eletrónicos da população residente em Portugal com 15 e mais anos de idade: resultados do Inquérito Nacional de Saúde 2014 p 05
Attitudes towards tobacco and electronic cigarettes of the Portugal resident population aged 15 and over: results from the National Health Survey 2014
João Pedro Machado, Baltazar Nunes

2_ Prevalência de hipertensão arterial em Portugal: resultados do Primeiro Inquérito Nacional com Exame Físico (INSEF 2015) p 11
Hypertension prevalence in Portugal: results from the first Portuguese Health Examination Survey 2015
Ana P. Rodrigues, Vânia Gaio, Irina Kislaya, Sidsel Graff-Iversen, Eugénio Cordeiro, Ana C. Silva, Sónia Namorado, Marta Barreto, Ana P. Gil, Liliana Antunes, Ana Santos, José Pereira-Miguel, Baltazar Nunes, Carlos Matias-Dias; INSEF Research group

3_ Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar p 15
Portuguese Familial Hypercholesterolaemia Study
Ana Margarida Medeiros, Ana Catarina Alves, Joana Rita Chora, Mafalda Bourbon

4_ Farmacogenética de fármacos antilipidémicos de experiência em Portugal p 19
Pharmacogenetics of hypercholesterolemia drugs in Portugal
Joana Rita Chora, Mafalda Bourbon

_Perturbações do Desenvolvimento Infantil

5_ O que acontece quando as crianças com autismo crescem? Um estudo exploratório p 24
What happens when children with autism grow? An exploratory study
Célia Rasga, Astrid M. Vicente

6_ Interações gene-ambiente na perturbação do espectro do autismo p 29
Gene-environment interactions in autism spectrum disorder
João Xavier Santos, Célia Rasga, Ana Rita Marques, Muhammad Asif, Astrid M. Vicente

_Outras Doenças Não Transmissíveis

7_ Prevalência, conhecimento e controlo da diabetes em Portugal: resultados do Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015) p 34
Prevalence, awareness and control of diabetes in Portugal: results from the first National Health Examination Survey (INSEF 2015)
Marta Barreto, Irina Kislaya, Vânia Gaio, Ana Paula Rodrigues, Ana João Santos, Sónia Namorado, Liliana Antunes, Ana Paula Gil, José Manuel Boavida, Ana Clara Silva, Patrícia Vargas, Tamara Prokopenko, Baltazar Nunes, Carlos Matias Dias; INSEF Research Group

8_ Caracterização sociodemográfica da prevalência da dor lombar crónica autorreportada na população residente em Portugal através do Inquérito Nacional de Saúde 2014 p 39
Sociodemographic characterization of self-reported chronic low back pain prevalence in Portugal: results from the National Health Survey 2014
Irina Kislaya, Mariana Neto

9_ Recomendações para a transferência e adaptação de boas práticas em promoção da saúde e prevenção de doenças crónicas: a experiência da ação conjunta CHRODIS p 43
Recommendations to transfer and adapt good practices in health promotion and prevention of chronic diseases: the joint action CHRODIS experience
Alexandra Costa, Rui Salvador, Luciana Costa

_Saúde Ambiental e Ocupacional

10_ Impactos da poluição atmosférica na Saúde: perspetivas do projeto FUTURAR p 46
Health impacts related to air pollution: perspectives of the FUTURAR project
Ana Mendes, Solange Costa, Joana Ferreira, Joana Leitão, Pedro Torres, Carlos Silveira, Hélder Relvas, Myriam Lopes, Alexandra Monteiro, Peter Roebeling, Ana Isabel Miranda, João Paulo Teixeira

11_ Exposição ocupacional a nanofibras por via respiratória e potencial impacto na saúde p 51

Occupational respiratory exposure to nanofibers and its potential health impact
Célia Ventura, Henriqueta Louro, António Sousa-Uva, Maria João Silva

12_ Efeitos tóxicos dos nanotubos de carbono em células do trato respiratório humano p 56

Toxicological effects of carbon nanotubes in human respiratory cells
Henriqueta Louro, Mariana Pinhão, Joana Santos, Ana Tavares, Nádya Vital, Célia Ventura, Maria João Silva

_Alimentação e nutrição

13_ Frutas e hortícolas: análise comparativa dos seus teores em compostos fenólicos e flavonóides totais p 60

Fruits and vegetables: comparative analysis of total phenolics and total flavonoids contents
Inês Carvalho Santos, Mafalda Alexandra Silva, Tânia Gonçalves Albuquerque, Helena S. Costa

14_ Bolacha Maria ou de água e sal: análise nutricional comparativa p 64

"Maria" cookies and cream crackers: nutritional comparative analysis
Tânia Gonçalves Albuquerque, Mafalda Alexandra Silva, M. Beatriz P.P. Oliveira, Helena S. Costa

_Avaliação Externa da Qualidade

15_ Aplicação da metodologia Seis Sigma na avaliação dos resultados obtidos pelos laboratórios participantes no Programa Nacional de Avaliação Externa da Qualidade (PNAEQ) da glicose (2014-2016) p 68

Six Sigma methodology application in the evaluation of the glucose results (2014-2016) obtained by the participant laboratories of Programa Nacional de Avaliação Externa da Qualidade (PNAEQ)
João Reguengos, Ana Faria, Armandina Miranda, Susana Silva, Helena Correia, Ana Cardoso, José Requeijo

editorial_

Medicina personalizada e doenças não transmissíveis

Personalised medicine and noncommunicable diseases

O termo Medicina Personalizada (MP) refere-se a um modelo de prática médica que integra a caracterização fenotípica e genotípica do indivíduo, incluindo dados sociodemográficos, ambientais e de estilos de vida, informação clínica e de imagem médica e perfis genéticos, na estimativa da predisposição individual para uma doença e na definição de estratégias preventivas e terapêuticas para cada indivíduo (1,2). Outros termos, como medicina de precisão ou medicina de estratificação são utilizados para aludir a este conceito, com diferenças subtis de significado.

A MP foi impulsionada pelos enormes desenvolvimentos tecnológicos das "ómicas" (abordagens de identificação de biomarcadores em larga escala) e da bioinformática nas últimas décadas. O advento da genotipagem e sequenciação de DNA em larga escala permitiram a geração de perfis genómicos individuais em tempo útil e a custos acessíveis, amplificando significativamente o conhecimento sobre o risco genético para patologias monogénicas ou multifatoriais. Como consequência, observou-se um desenvolvimento exponencial de testes de diagnóstico molecular e de testes de farmacogenética, isto é, preditivos do risco de reações adversas e/ou resposta deficiente a terapêutica farmacológica. Em 2015, cerca de 4000 novos testes de diagnóstico molecular foram lançados no mercado (3), enquanto hoje cerca de 250 fármacos autorizados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) contêm na sua bula indicação para testes de farmacogenética, em áreas médicas tão diversas como a oncologia, cardiologia, psiquiatria, neurologia e outras (4). Por outro lado, os biomarcadores de utilidade para MP não se limitam à genómica, incluindo perfis individuais definidos através da proteómica, da metabolómica ou da imagiologia médica.

Os grandes avanços na implementação da MP têm sido feitos essencialmente na área da oncologia e das doenças raras. São exemplos largamente publicitados a identificação de mutações nos genes *BRACA1* e *BRACA2*, que acarretam um risco de 40 a 80% para cancro da mama e do ovário, e que são acionáveis na medida em que tornam possível a prevenção e/ou monitorização adequada. Também é na área da oncologia que os testes de farmacogenética têm maior implementação, existindo muitos fármacos oncológicos com indicação para testes moleculares, os quais permitem identificar os pacientes que beneficiarão da terapêutica e aqueles que correm risco elevado de reações adversas. A MP em doenças raras é exemplificada pelo diagnóstico molecular da hipercolesterolemia familiar, para identificação de indivíduos com elevado risco cardiovascular e definição de estratégias de prevenção e tratamento, como referido em dois artigos deste número (5,6). De notar que o conceito não é novo: o programa de rastreio neonatal, ou Teste do Pezinho, é o programa de MP em saúde pública mais amplo em Portugal e muitos países do mundo. É ainda de referir a deteção de doenças infecciosas através da sequenciação do genoma de patogénios, que possibilita o desenvolvimento de tecnologias de diagnóstico e intervenção *point of care*, isto é, diagnóstico acoplado em tempo e local ao tratamento do paciente, que tem crucial importância em situações graves de epidemia.

Para as Doenças Não Transmissíveis (DNT), como as doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias ou doenças neuropsiquiátricas, a integração da MP nos sistemas de saúde tem ainda pela frente desafios significativos. É consensual que é necessária uma visão mais clara sobre o risco genético nas DNT, conferido por múltiplos genes, e a sua interação com ambiente e estilos de vida (7,8) (artigos nesta edição), para que se possam definir modelos preditivos de risco. A tradução do conhecimento para a prática clínica requer investimento em investigação para desenvolver e/ou validar estratégias de prevenção

ou tratamento personalizadas. Estes estudos, efetuados em grandes amostras populacionais, geram enormes quantidades de dados (*Big Data*), cujo armazenamento, processamento, integração e interpretação constituem um outro desafio. A literacia em MP dos profissionais de saúde e pacientes, a perceção do valor da implementação da MP e a confiança no conhecimento existente, assim como a acessibilidade aos cuidados de saúde baseados na MP, são também desafios reconhecidos, e que definem o longo caminho a percorrer em termos de investigação para que a MP, em particular para as DNT, realize em pleno o seu potencial.

Com o objetivo de fomentar a investigação em MP, foi formado em 2016 o Consórcio Internacional para a Medicina Personalizada (ICPerMed) (1), que inclui os Estados-membros da União Europeia e Canadá e tem o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge como parceiro. Com base em cinco tópicos de investigação para a implementação alargada da MP nos serviços de saúde europeus, nomeadamente 1) consciencialização sobre a MP e o empoderamento do paciente; 2) *Big Data* e tecnologias de informação e comunicação; 3) tradução da investigação básica para a clínica; 4) transferência de inovação para o mercado e acessibilidade; 5) sistemas de saúde sustentáveis, o ICPerMed estabeleceu um plano de ação a curto, médio e longo prazo, incidindo sobre todo o ciclo de investigação e desenvolvimento relativo à MP (9). O plano de ação incide sobre atividades de investigação e de suporte, incluindo *Big Data*, Tecnologias, Infraestruturas, Perspetivas éticas legais e sociais e Pessoas (quadro 1).

O ICPerMed, em conjunto com a iniciativa em Medicina de Precisão lançada nos Estados Unidos da América em 2015 (10), será uma alavanca fundamental para gerar conhecimento aplicável na implementação global da MP a todo o espectro da saúde e da doença. Espera-se ainda que promova a conciliação entre os modelos de saúde pública vigentes, focados

numa perspetiva populacional, com a visão centrada no indivíduo preconizada pela medicina personalizada. Por exemplo, a identificação de indivíduos de alto risco para determinadas DNT, ou de pacientes que não respondem a determinados fármacos ou têm risco elevado de desenvolver reações adversas, permitirá a implementação de programas específicos de prevenção, tornando mais racional a utilização dos recursos em saúde. No entanto, as medidas clássicas de prevenção

baseadas em determinantes sociais, económicos e estruturais continuarão a aplicar-se. Eventualmente, a combinação de intervenções de MP, que recorrem a tecnologias emergentes para delinear grupos de alto risco, com programas de saúde dirigidos às populações, serão necessárias para melhor prevenir a doença, promover a saúde e reduzir as desigualdades nas populações.

Quadro 1: Plano de ação do ICPeMed para a investigação em medicina personalizada⁽⁹⁾.

Astrid M. Vicente

Investigadora Principal e Coordenadora do Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção das Doenças Não Transmissíveis, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

Atividades de investigação	Big Data	Harmonização, validação e qualidade dos dados Integração de dados e interpretação de perfis nas doenças multifatoriais Segurança, partilha e privacidades de <i>datasets</i> Instrumentos de suporte à decisão para serviços de saúde Aplicações para telesaúde e telemedicina
	Tecnologias, métodos e processos	Modelos pré-clínicos de análise em larga escala Validação de testes de farmacogenómica e avaliação do impacto em saúde Classificação de doenças ao nível molecular Ensaio clínico para MP Estudos longitudinais de doenças Estruturas regulatórias para MP Modelos económicos de saúde para implementação da MP
	Pessoas	Redes para fomentar a literacia em saúde e digital Boas práticas para compromisso e empoderamento dos cidadãos Avaliação de efetividade e impacto de aplicações de <i>mHealth</i>
	Tópicos transversais	Perspetivas éticas, legais e sociais
Atividades de suporte à investigação	Infraestruturas	Bases de dados Biobancos
	Métodos e processos	Modelos organizacionais para financiamento de investigação em serviços de saúde Capacidade sustentável para transferência de tecnologias Estratégias para implementação de MP em sistemas de saúde nacionais e regionais
	Pessoas	Reformas curriculares na formação dos profissionais de saúde Recursos para formação dos cidadãos, pacientes e associações de doentes

Referências bibliográficas:

- (1) International Consortium for Personalised Medicine (ICPerMed) website. [consult. 24/7/2017]. www.icpermed.eu/
- (2) Nimmesgern E, Benediktsson I, Norstedt I. Personalized medicine in Europe. *Clin Transl Sci.* 2017;10(2):61-3. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5355974/
- (3) Pritchard DE, Moeckel F, Villa MS, et al. Strategies for integrating personalized medicine into healthcare practice. *Personal Med.* 2017;14(2): 141-52. <https://doi.org/10.2217/pme-2016-0064>
- (4) U.S. Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling [Em linha]. [consult. 24/7/2017]. www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm
- (5) Medeiros AM, Alves AC, Chora JR, et al. Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar. *Boletim Epidemiológico Observações.* 2017; 6(Supl 9):15-8.
- (6) Chora JR, Bourbon M, Farmacogenética de fármacos antidislipídicos. *Boletim Epidemiológico Observações.* 2017; 6(Supl 9):19-23.
- (7) Santos JX, Rasga C, Marques AR, et al. Interações gene-ambiente na perturbação do espectro do autismo. *Boletim Epidemiológico Observações.* 2017; 6(Supl 9):29-33.
- (8) Louro H, Pinhão M, Santos J, et al. Efeitos tóxicos dos nanotubos de carbono em células do trato respiratório humano. *Boletim Epidemiológico Observações.* 2017; 6(Supl 9):56-9.
- (9) International Consortium for Personalised Medicine. Action plan: actionable research and support activities. Cologne: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt, 2017. www.icpermed.eu/media/content/ICPerMed_Actionplan_2017_web.pdf
- (10) Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med.* 2015;372(9):793-5. www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp1500523

Comportamentos face ao tabaco e aos cigarros eletrónicos da população residente em Portugal com 15 e mais anos de idade: resultados do Inquérito Nacional de Saúde 2014

Attitudes towards tobacco and electronic cigarettes of the Portugal resident population aged 15 and over: results from the National Health Survey 2014

João Pedro Machado, Baltazar Nunes

jpmachado44@gmail.com

Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; Lisboa, Portugal.

Resumo

O consumo de tabaco foi responsável, em Portugal, em 2015, pela morte de 11.098 pessoas. É fundamental o conhecimento da extensão e das características do tabagismo, para o planeamento de intervenções dirigidas ao seu controlo. Foi realizado um estudo transversal, utilizando dados referentes às características sociodemográficas e aos hábitos tabágicos da população residente em Portugal com idade igual ou superior a 15 anos, colhidos pelo Inquérito Nacional de Saúde, aplicado em 2014 a uma amostra representativa de 22.538 indivíduos. A maioria dos fumadores atuais consumia habitualmente cigarros em maço (homens: 79,3%; mulheres: 85,5%), encontrando-se as percentagens mais elevadas nas mulheres da Região Autónoma dos Açores (99,3%) e nas mulheres do grupo etário ≥ 75 anos (97,7%). A média do número de cigarros fumados por dia foi 16 cigarros nos homens e 12 cigarros nas mulheres, observando-se as médias mais elevadas nos homens da Região Autónoma dos Açores (18 cigarros) e nos homens do grupo etário 45-54 anos (17 cigarros). A média da idade de início do consumo diário de tabaco foi 17 anos nos homens e 19 anos nas mulheres, tendo-se observado o valor mais baixo entre os homens da Região Autónoma dos Açores (16 anos). Nos ex-fumadores a duração do consumo foi em média de 22 anos nos homens e 16 anos nas mulheres, com valor mais elevado entre homens da Região Autónoma dos Açores (26 anos). A maioria dos ex-fumadores tinha deixado de fumar sem nenhum apoio (homens: 91%; mulheres: 94%), observando-se as percentagens mais elevadas nas mulheres do grupo etário ≥ 75 anos (99,4%) e nas mulheres da Região do Norte (97,4%). A prevalência estimada de utilizadores de cigarro eletrónico foi 1,3% nos homens e 0,8% nas mulheres, encontrando-se as maiores percentagens nos homens do grupo etário dos 25-34 anos (2,5%) e nos homens da Região do Norte (2,0%). Os resultados encontrados apontam para grupos de indivíduos nos quais uma intervenção preventiva (seletiva) do consumo de tabaco é prioritária, além das intervenções universais.

Abstract

Tobacco use was responsible, in Portugal, in 2015, for the death of 11,098 individuals. Knowledge of the extent and characteristics of smoking is essential for planning interventions aimed at its control. A cross-sectional study was conducted using data on socio-demographic characteristics and smoking habits of the Portugal resident population aged 15 and over, collected by the 5th National Health Survey, applied in 2014 to a representative sample of 22,538 individuals. Most current smokers usually used cigarette packs (men: 79.3%; women: 85.5%) and the highest estimated percentages were found in women of the Azores (99.3%) and in women in the ≥ 75 years old age group (97.7%). The average number of cigarettes smoked per day was 16 cigarettes in men and 12 cigarettes in women; the highest average were found in men of the Azores (18 cigarettes) and in men in the 45-54 years old age group (17

cigarettes). The mean of the beginning age of daily smoking was 17 years in men and 19 years in women; the lowest mean was found in men of the Azores (16 years). The mean of the duration of consumption in former smokers was 22 years in men and 16 years in women; the highest mean was found in men of the Azores (26 years). Most ex-smokers had quit smoking without any support (men: 91%, women: 94%) and the highest estimated percentages were found in women in the ≥ 75 years old age group (99.4%) and in women of the Northern Region (97.4%). The prevalence of electronic cigarette users was 1.3% in men and 0.8% in women; the highest percentages were found in men in the 25-34 years old age group (2.5%) and in men of the Northern Region (2.0%). The results point to groups of individuals in which a (selective) preventive intervention of tobacco consumption is a priority, in addition to universal interventions.

Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a pandemia do tabaco é uma das maiores ameaças de saúde pública que o mundo já enfrentou, matando cerca de 6 milhões de pessoas por ano ⁽¹⁾. Fumar é a primeira causa evitável de doença, incapacidade e morte prematura nos países desenvolvidos, contribuindo para seis das oito primeiras causas de morte a nível mundial (OMS, 2008) ⁽²⁾. O consumo de tabaco é causa ou fator de agravamento das doenças não transmissíveis mais prevalentes, em particular do cancro, das doenças respiratórias, das doenças cérebro e cardiovasculares e da diabetes ⁽³⁾.

De acordo com as estimativas do *Global Burden of Disease* (GBD), em 2015, o consumo de tabaco foi, em Portugal, responsável por 12,9% do total de anos de vida prematuramente perdidos, ajustados pela incapacidade, no sexo masculino, e por 2,9% no sexo feminino, expressos em *Disability Adjusted Life Years* (DALY) ⁽⁴⁾. Os homens do grupo etário dos 55-59 anos apresentaram, em Portugal, a maior perda de anos de vida saudável atribuível ao consumo de tabaco: 20,7% do total de DALY ⁽⁵⁾.

Também de acordo com as estimativas do GBD 2015, o consumo de tabaco em Portugal foi responsável pela morte de 11.098 pessoas (4). No sexo masculino, o tabaco foi responsável por cerca de 16,8% do total de óbitos, enquanto no sexo feminino foi responsável por 4,0% do total de óbitos (4). Os homens do grupo etário dos 50-54 anos apresentaram, em Portugal, a maior percentagem de mortes atribuíveis ao tabaco (31,3%) (5).

Segundo a OMS, uma boa monitorização dos hábitos tabágicos permite conhecer a extensão e as características da pandemia do tabagismo e contribui para o planeamento de intervenções (1).

Segundo o INS 2005-2006, mais de 99,0% da população fumadora de ambos os sexos fumava cigarros (7).

Segundo o INS 2005-2006, em média, os homens fumavam mais cigarros por dia (20 cigarros) do que as mulheres (13 cigarros) (7).

De acordo com o INS 2005-2006, a idade média de cessação do consumo de tabaco por parte dos ex-fumadores foi de 38 anos nos homens e de 29 anos nas mulheres e a média de duração do consumo de tabaco nos ex-fumadores foi de 21 anos nos homens e de 11 anos nas mulheres (7).

De acordo com o Eurobarómetro (população com idade igual ou superior a 15 anos), em 2012, a prevalência de ex-fumadores que não tinham tido qualquer tipo de apoio para deixar de fumar era 84%, sendo a dos que tinham tido apoio médico ou de outro profissional de saúde de 5%8.

De acordo com o Eurobarómetro, em 2014, a prevalência de utilizadores atuais de cigarros eletrónicos ou outros dispositivos semelhantes era 2% (9).

_Objetivo

O objetivo deste estudo foi descrever os comportamentos face ao tabaco e aos cigarros eletrónicos da população residente em Portugal com 15 e mais anos de idade, no ano 2014.

_Material e métodos

O estudo foi observacional transversal descritivo, recorrendo ao 5º INS, que foi realizado pelo Instituto Nacional de Estatística (INE) em parceria com o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA). Desenvolveu-se em Portugal Continental, Região Autónoma (RA) Madeira e RA Açores e a recolha de dados decorreu entre 10 de setembro de 2014 e 15 de dezembro de 2014 (10).

A população estudada foi: os indivíduos com idade igual ou superior a 15 anos que residiam em Portugal. A unidade de observação foi o indivíduo. O critério de exclusão do 5º INS foi residir em alojamento coletivo (11).

O 5º INS pertence ao *European Health Interview Survey* (EHIS) wave 2, inquérito harmonizado pelo Eurostat ao nível europeu e usado por vários países, permitindo a comparação dos seus resultados entre os países (11).

A dimensão da amostra do 5º INS era de 22.538 indivíduos: um por alojamento de residência principal (11). A base de amostragem foi extraída e constituída pelos alojamentos de residência principal, do Ficheiro Nacional de Alojamentos (construído com base nos resultados dos Censos 2011) (11).

O 5º INS possuía autorizações da Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPD) e da Comissão de Ética (CE). A CE para a Saúde, do INSA, aprovou este estudo, que se inseriu numa linha de investigação em curso no Departamento de Epidemiologia do INSA, sobre determinantes da saúde.

Variáveis socio-demográficas: sexo; grupo etário; região NUTS (Nomenclatura das Unidades Territoriais para fins Estatísticos) II (2002).

Variáveis caracterizadoras do consumo de tabaco e de cigarros eletrónicos: consumo de tabaco; consumo atual de tabaco; tipo de tabaco; número de cigarros fumados por dia; idade de início do consumo diário de tabaco; idade em que deixou de fumar; duração do consumo de tabaco nos ex-fumadores; tipo de ajuda para deixar de fumar; uso de cigarro eletrónico.

artigos breves_ n. 1

Foi utilizada uma matriz no software estatístico Stata, versão 12.0, onde estavam introduzidos os dados obtidos.

Os resultados estimados foram obtidos a partir dos ponderadores individuais, ajustados de acordo com a distribuição destas unidades por região, grupo etário, sexo, níveis de educação e a dimensão do agregado.

Foi realizada uma análise estatística descritiva das variáveis de estudo: cálculo das medidas de tendência central (média e mediana) e do desvio-padrão; cálculo das frequências relativas ponderadas e dos IC95% para as variáveis categóricas. Foi feita estratificação por sexo, por grupo etário e por região.

_Resultados

A maioria dos fumadores atuais tanto do sexo masculino (96,2%) como do sexo feminino (99,0%) (gráfico 1) e em todos os grupos etários e em todas as regiões respondeu que consumia habitualmente cigarros (em maço ou enrolados à mão).

A percentagem de utilização de cigarros em maço em fumadores atuais era, no sexo masculino, superior no grupo etário

dos 65-74 anos (85,0%) e na RA Açores (96,4%) e, no sexo feminino, era superior no grupo etário ≥ 75 anos (97,7%) e na RA Açores (99,3%).

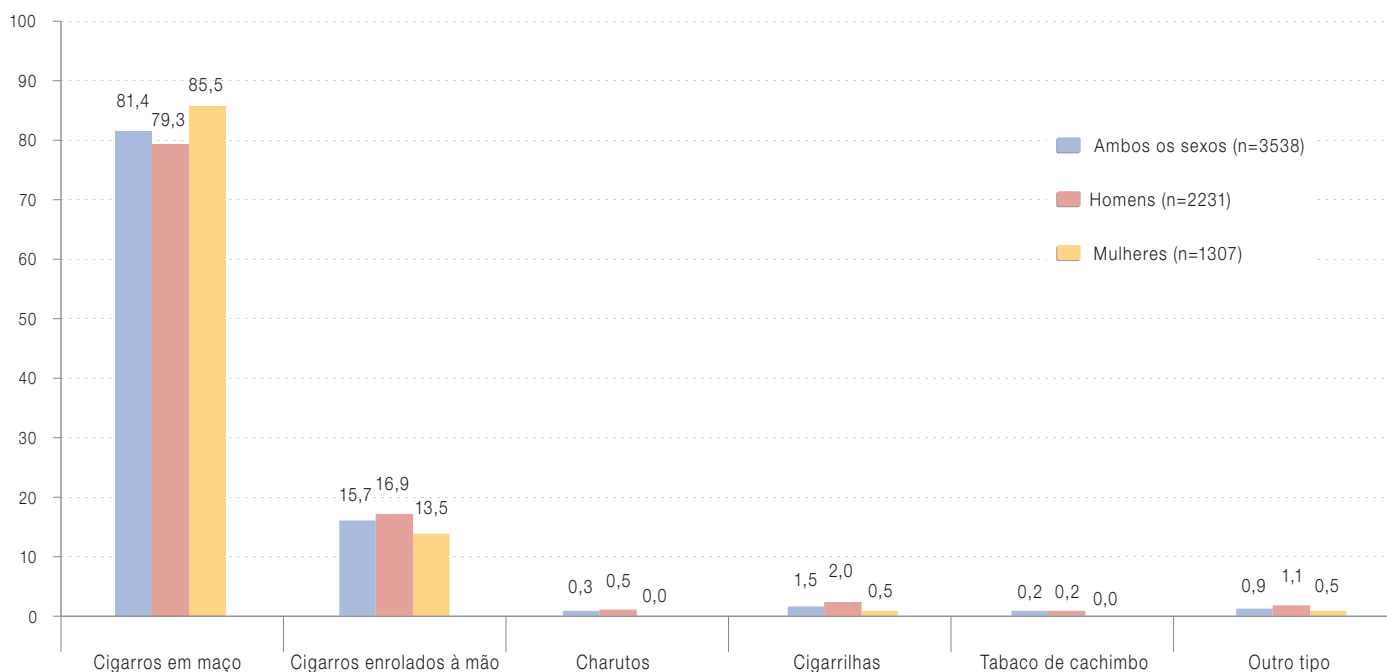
Relativamente aos consumidores diários de cigarros, a média estimada do número de cigarros fumados por dia era, no sexo masculino, 16 cigarros e, no sexo feminino, 12 cigarros.

No sexo masculino, a média estimada do número de cigarros fumados por dia era mais elevada no grupo etário dos 45-54 anos (17 cigarros) e na RA Açores (18 cigarros) e, no sexo feminino, no grupo etário dos ≥ 75 anos (14 cigarros) e na região do Algarve (13 cigarros).

A média da idade de início do consumo diário de tabaco nos fumadores diários e nos ex-fumadores diários era, no sexo masculino, 17 anos e, no sexo feminino, 19 anos.

A RA Açores era a que apresentava uma média da idade de início do consumo diário de tabaco mais baixa tanto no sexo masculino (16 anos) como no sexo feminino (18 anos).

Gráfico 1: Distribuição percentual (ponderadas) dos fumadores atuais segundo os tipos de tabaco habitualmente consumidos, por sexo.



artigos breves_ n. 1

No sexo masculino, os ex-fumadores apresentavam uma média da idade de início do consumo diário de tabaco (17,3 anos) ligeiramente mais baixa do que os fumadores atuais (17,4 anos). No sexo feminino, os fumadores atuais apresentavam uma média de idade de início do consumo diário de tabaco (18,8 anos) ligeiramente mais baixa do que os ex-fumadores (19,1 anos).

Relativamente aos ex-fumadores, a média estimada da idade de cessação tabágica era, no sexo masculino, 37 anos e, no sexo feminino, 31 anos.

No sexo masculino, a média de idade de cessação tabágica era mais elevada na região do Algarve (40 anos) e, no sexo feminino, na região de Lisboa (34 anos).

A média da duração do consumo de tabaco nos ex-fumadores era, no sexo masculino, 22 anos e, no sexo feminino, 16 anos.

No sexo masculino, a média de duração do consumo de tabaco em ex-fumadores era mais elevada na RA Açores (26 anos) e, no sexo feminino, na região do Algarve (17 anos).

A maioria dos ex-fumadores respondeu ter deixado de fumar sem nenhum apoio, tanto no sexo masculino (91%) como no sexo feminino (94%) (gráfico 2) e em todos os grupos etários e todas as regiões.

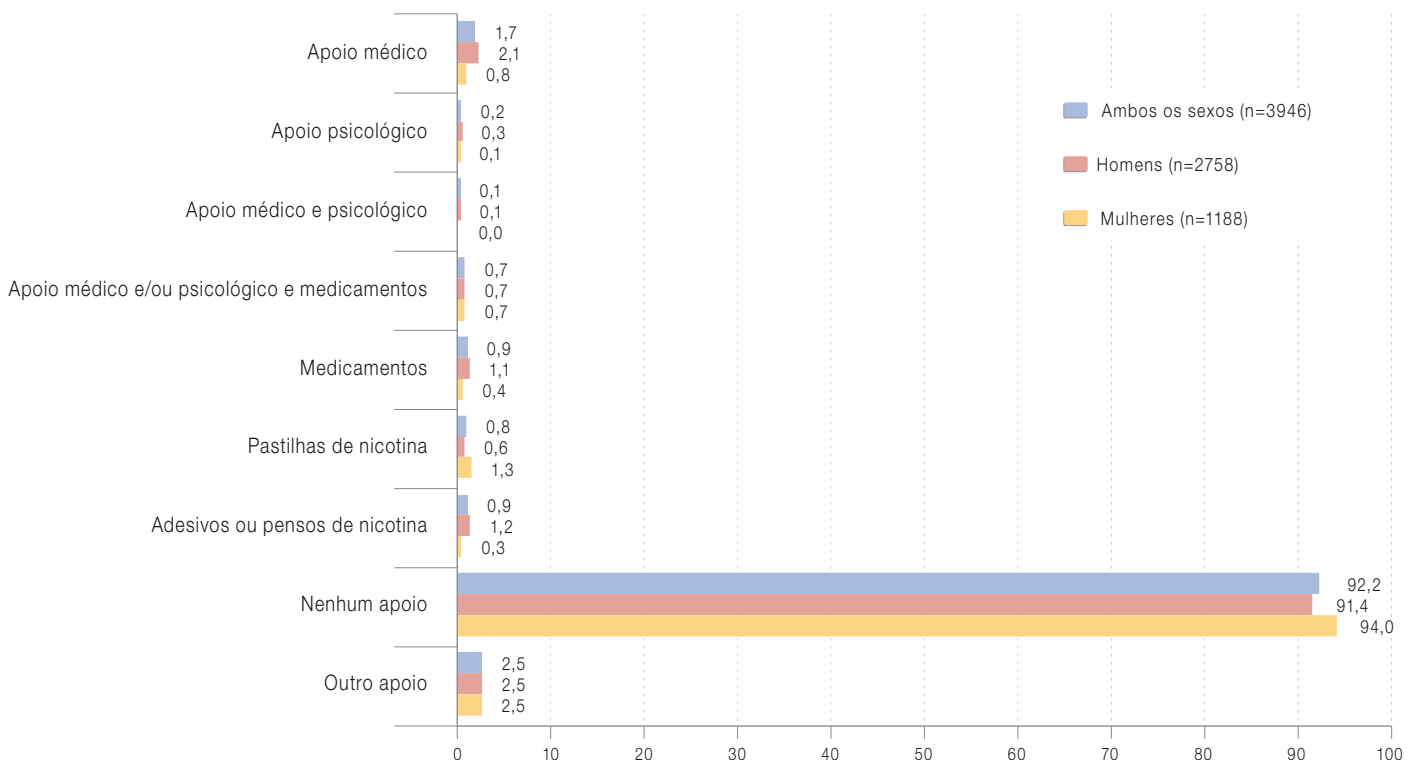
A percentagem de ex-fumadores que tinham deixado de fumar sem nenhum apoio era, no sexo masculino, superior no grupo etário dos 15-24 anos (94,4%) e no Algarve (94,2%) e, no sexo feminino, era superior no grupo etário ≥ 75 anos (99,4%) e no Norte (97,4%).

Os ex-fumadores que responderam ter deixado de fumar sem nenhum apoio apresentavam uma média de duração de consumo de tabaco mais baixa, tanto no sexo masculino (22 anos) como no sexo feminino (15 anos).

A prevalência estimada de utilizadores de cigarro eletrónico era, no sexo masculino, 1,3% e, no sexo feminino, 0,8%.

O grupo etário dos 25-34 anos era o que apresentava a maior prevalência estimada de utilizadores de cigarro eletrónico tanto no sexo masculino (2,5%) como no sexo feminino (1,7%).

Gráfico 2: Distribuição percentual (ponderadas) dos ex-fumadores segundo os tipos de ajuda utilizados para deixar de fumar, por sexo.



artigos breves_ n. 1

No sexo masculino, a maior prevalência de utilizadores de cigarro eletrónico verificava-se na região do Norte (2,0%) e, no sexo feminino, na região de Lisboa (1,7%).

A maioria dos indivíduos que responderam que utilizavam cigarro eletrónico tinham dito que fumavam tabaco diariamente, tanto no sexo masculino (73,1%) como no sexo feminino (70,3%).

_Discussão

A maioria dos fumadores atuais do sexo masculino (96,2%) e do sexo feminino (99,0%), em todos os grupos etários e em todas as regiões responderam que consumiam habitualmente cigarros em maço, tal como se tinha verificado no INS 2005-2006 (mais de 99%).

O sexo masculino manteve uma média estimada do número de cigarros fumados por dia (16 cigarros) maior do que o sexo feminino (12 cigarros), apesar de ter diminuído em ambos os sexos, em comparação com o INS 2005-2006 (homens: 20 cigarros; mulheres: 13 cigarros). No sexo masculino, era superior no grupo etário dos 45-54 anos e na RA Açores; no sexo feminino, era superior no grupo etário dos ≥ 75 anos e na região do Algarve.

A média da idade de início do consumo diário de tabaco está dentro do esperado (INS 2005-2006: homens – 17 anos; mulheres – 18 anos), mantendo-se um pouco mais baixa no sexo masculino (17 anos) do que no sexo feminino (19 anos), tendo aumentado neste sexo. Era menor na RA Açores, tanto no sexo masculino como no sexo feminino.

A média da duração do consumo de tabaco nos ex-fumadores era maior nos homens (22 anos) do que nas mulheres (16 anos), tendo aumentado nos dois sexos (principalmente nas mulheres) em comparação com o INS 2005-2006 (homens: 21 anos; mulheres: 11 anos), o que é preocupante. No sexo masculino, era superior na RA Açores; no sexo feminino, era superior no Algarve.

Como era esperado, a maioria dos ex-fumadores respondeu ter deixado de fumar sem nenhum apoio, com uma percentagem ponderada (92,2%) maior do que a estimada pelo Eurobarómetro 2012 (84%). A maioria dos ex-fumadores do sexo masculino e do sexo feminino em todos os grupos etários e em todas as regiões responderam ter deixado de fumar sem nenhum apoio. A menor média de duração de consumo de tabaco encontrada nos ex-fumadores que responderam ter deixado de fumar sem nenhum apoio sugere que estes apresentavam menor dependência da nicotina e assim menor dificuldade na cessação tabágica.

A prevalência estimada de utilizadores de cigarro eletrónico era baixa e menor do que a estimada pelo Eurobarómetro 2014 (2%). Era maior nos homens (1,3%) do que nas mulheres (0,8%). Era maior no grupo etário dos 25-34 anos. No sexo masculino, era maior na região Norte e, no sexo feminino, em Lisboa. A maioria dos indivíduos que referiram que utilizavam cigarro eletrónico tinham respondido que fumavam tabaco diariamente. Essa constatação levanta a questão se estes apenas fumariam cigarros eletrónicos e teriam considerado que por isso fumavam tabaco, respondendo erradamente à questão referente ao consumo de tabaco.

_Conclusões

Este estudo permitiu a concretização de um diagnóstico da situação relativamente aos hábitos tabágicos na população com idade igual ou superior aos 15 anos residente em Portugal e poderá contribuir para o planeamento de intervenções. Permite também a comparação dos resultados com outros estudos nacionais e internacionais, particularmente europeus, por utilizar um inquérito que segue as diretrizes estabelecidas pelo Regulamento (UE) nº 141/2013 (12).

Os resultados encontrados apontam para grupos de indivíduos (por exemplo, os homens da RA Açores) nos quais uma intervenção preventiva (seletiva) é prioritária, além das intervenções universais.

Referências bibliográficas:

- (1) Organização Mundial de Saúde. Tobacco : fact sheet (updated May 2017) [Em linha]. [consult. 2/12/2015]. Disponível em: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/
- (2) Direção-Geral da Saúde. Portugal – prevenção e controlo do tabagismo em números – 2014. Lisboa: DGS, 2014.
www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-prevencao-e-controlo-do-tabagismo-em-numeros-2014-pdf.aspx
- (3) Direção-Geral da Saúde. A Saúde dos portugueses: perspetiva 2015. Lisboa: DGS, 2015.
www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/a-saude-dos-portugueses-perspetiva-2015.aspx
- (4) Direção-Geral da Saúde. Portugal – prevenção e controlo do tabagismo em números – 2015. Lisboa: DGS, 2016.
www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-prevencao-e-controlo-do-tabagismo-em-numeros-2015-pdf.aspx
- (5) Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Data Tool [em linha]. [consult. 4/7/2016]. Disponível em: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-data-tool>
- (6) Balsa C, Vital C, Urbano C. III Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoativas na População Geral, Portugal 2012. Lisboa: Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências, 2014.
www.sicad.pt/BK/EstatisticaInvestigacao/EstudosConcluidos/Lists/SICAD_ESTUDOS/Attachments/135/III_InqueritoNacionalConsumo_deSPnaPG%202012.pdf
- (7) Machado A, Nicolau R, Dias, CM. Consumo de tabaco na população portuguesa: análise dos dados do Inquérito Nacional de Saúde 2005/2006. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2009. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/428>
- (8) Direção-Geral da Saúde. Portugal – prevenção e controlo do tabagismo em números – 2013. Lisboa: DGS, 2013.
www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-prevencao-e-controlo-do-tabagismo-em-numeros-2013-pdf.aspx
- (9) Comissão Europeia. Attitudes of europeans towards tobacco and electronic cigarettes: Portugal [em linha]. União Europeia, 2015.
http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_429_fact_pt_en.pdf
- (10) Instituto Nacional de Estatística. Inquérito Nacional de Saúde 2014: relatório síntese da recolha, 2014.
www.ine.pt/ngt_server/attachfileu.jsp?look_parentBoui=221159698&att_display=n&att_download=y
- (11) Instituto Nacional de Estatística. Documento metodológico do Inquérito Nacional de Saúde, 2014. <http://smi.ine.pt/UploadFile/Download/1825>
- (12) Comissão Europeia. Regulamento (UE) n.º 141/2013 de 19 de fevereiro, que aplica o Regulamento (CE) n.º 1338/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo às estatísticas comunitárias sobre saúde pública e saúde e segurança no trabalho, no que se refere às estatísticas baseadas no inquérito europeu de saúde por entrevista (EHIS). JO. 31.12.2008 L 354/70-81. <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1338/oj>

Prevalência de hipertensão arterial em Portugal: resultados do Primeiro Inquérito Nacional com Exame Físico (INSEF 2015)

Hypertension prevalence in Portugal: results from the first Portuguese Health Examination Survey 2015

Ana P. Rodrigues¹, Vânia Gaio¹, Irina Kislaya¹, Sidsel Graff-Iversen², Eugénio Cordeiro³, Ana C. Silva⁴, Sónia Namorado¹, Marta Barreto^{1,5}, Ana P. Gil^{1,6}, Líliliana Antunes¹, Ana Santos¹, José Pereira-Miguel⁷, Baltazar Nunes^{1,5}, Carlos Matias-Dias^{1,5}; INSEF Research group

ana.rodrigues@insa.min-saude.pt

(1) Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

(2) Instituto Norueguês de Saúde Pública, Oslo, Noruega

(3) Departamento de Saúde Pública, Administração Regional de Saúde do Centro, Coimbra, Portugal

(4) Instituto de Administração da Saúde e Assuntos Sociais, Secretaria Regional de Saúde da Região Autónoma da Madeira, Funchal, Portugal

(5) Centro de Investigação em Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

(6) Centro Interdisciplinar de Ciências Sociais, Faculdade de Ciências Sociais e Humanas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

(7) Instituto de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina de Lisboa, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

_Resumo

O estudo teve como objetivo estimar a distribuição da prevalência de hipertensão, seu conhecimento (*awareness*), tratamento e controlo na população portuguesa em 2015. Realizou-se um inquérito nacional com uma amostra representativa de 4911 indivíduos, com idade compreendida entre 25 e 74 anos e residentes em Portugal há mais de 12 meses. O inquérito foi realizado por profissionais de saúde com treino específico nos procedimentos do estudo e compreendeu a realização de uma entrevista, exame físico e colheita de sangue. A medição da tensão arterial (no braço direito, três medições, com um minuto de intervalo) e as definições adotadas foram efetuadas de acordo com os procedimentos do *European Health Examination Survey*. A prevalência de hipertensão arterial, seu conhecimento, tratamento e controlo foi estratificada por sexo, grupo etário e região de saúde. Estimou-se uma prevalência de hipertensão arterial de 36,0% (IC95%:34,3-37,7), tendo sido observados valores mais elevados no sexo masculino [39,6%; (IC95%:36,5-42,8)] e no grupo etários dos 65 aos 74 anos [71,3%; (IC95%:65,7-76,4)]. Entre os indivíduos hipertensos, 69,8% (IC95%: 64,8-74,3) referiu ter conhecimento da sua condição de saúde, 69,4% (IC95%:65,2-73,3) estava sob tratamento e destes, 71,3% (IC95%:67,6-74,7) tinha valores normais de tensão arterial. Quando comparados com estudos anteriores realizados em Portugal, (PAP, 2003; PHYSA, 2011-2012), estes resultados sugerem uma redução na prevalência de hipertensão arterial e um melhor controlo dos valores tensionais dos indivíduos com hipertensão arterial. No entanto, foram encontradas diferenças na prevalência da hipertensão arterial entre grupos específicos da população.

_Abstract

The aim of this study was to estimate the distribution of prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the Portuguese population in 2015. A National survey using a representative sample of 4911 individuals, living in Portugal for more than 12 months and aged between 25 and 74 years old, was implemented. Trained nurses performed a health interview and a physical examination, which comprised blood pressure measurement (right arm, 3 measurements, 1-minute intervals). Parameters' estimates were defined according to the European Health Examination Survey procedures. Prevalence

of hypertension, awareness, treatment and control were stratified by sex, age group and health region. The overall hypertension prevalence was 36.0% (IC95%:34.3-37.7). Highest values were observed in males [39.6%; (IC95%:36.5-42.8)] and in individuals aged between 65 and 74 years old [71.3%; (IC95%:65.7-76.4)]. Among the hypertensive individuals, 69.8% (IC95%:64.8-74.3) were aware of their condition, 69.4% (IC95%:65.2-73.3) were under treatment and of these, 71.3% (IC95%:67.6-74.7) were controlled. Results suggest a reduction in hypertension prevalence and a more effective control, when comparing to similar previous studies performed in Portugal (PAP, 2003; PHYSA, 2011-2012). However, important differences in hypertension prevalence were found between specific population groups.

_Introdução

As doenças cardiovasculares são uma importante causa de morte e incapacidade a nível mundial, sendo que a hipertensão arterial (HTA) contribui para 45% do total de mortes por doenças cardíacas e até 51% das mortes por acidente vascular cerebral (1).

A fase-piloto do Inquérito Europeu de Saúde com Exame Físico estimou uma prevalência de HTA, em indivíduos entre os 25 e os 64 anos de 33,1% no sexo masculino e de 22,8% no sexo feminino (2). Em Portugal, o 5º Inquérito Nacional de Saúde, realizado em 2014, estimou uma prevalência de HTA de 24,5% (3), no entanto, estudos anteriores com medição de tensão arterial (TA) estimaram uma prevalência de HTA próxima de 42% (4,5).

artigos breves_ n. 2

A monitorização da prevalência de HTA, assim como a monitorização dos indivíduos com controlo adequado da sua situação de saúde são necessárias para a definição de estratégias de controlo de HTA, nomeadamente, no que respeita à identificação de grupos de especial risco, e também para a avaliação de programas de saúde.

_Objetivo

Este trabalho teve como objetivo estimar a prevalência de HTA, seu conhecimento, tratamento e controlo na população portuguesa.

_Material e métodos

O primeiro Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF) foi realizado em 2015 pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, em colaboração com as cinco Regiões de Saúde e as duas Secretarias Regionais de Saúde das Regiões Autónomas de Saúde e com o Instituto Norueguês de Saúde Pública.

A população-alvo foi constituída por indivíduos não institucionalizados, com idade compreendida entre os 25 e os 74 anos, residentes em Portugal há mais de 12 meses e com capacidade para realizar uma entrevista em português. Foi definida uma amostra aleatória estratificada por região de 4200 indivíduos (600 por cada região), tendo sido alcançada uma amostra de 4911 indivíduos (6).

O inquérito compreendeu a realização de um exame físico, entrevista pessoal e colheita de sangue de acordo com procedimentos previamente definidos (6). O trabalho de campo decorreu entre fevereiro e dezembro de 2015, tendo sido realizado por profissionais de saúde (enfermeiros, técnicos de laboratório) com treino específico nos procedimentos do estudo.

A medição da tensão arterial (TA) e as definições de HTA, conhecimento, tratamento e controlo da HTA usadas seguiram a metodologia do *European Health Examination Survey* (7,8), tendo sido usado, para o cálculo do valor da TA, a média dos valores observados na segunda e terceira medições.

A qualidade dos dados, nomeadamente, a variabilidade interobservador foi monitorizada ao longo do trabalho de campo (6,7).

A prevalência da HTA, do seu conhecimento e controlo foi estimada por sexo, grupo etário e região de saúde, tendo sido definido um nível de significância de 5%.


O projeto foi aprovado pela Comissão Nacional de Proteção de Dados, pela Comissão de Ética do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, pelas sete Comissões de Ética Regionais e pela Comissão de Ética de um dos Centros Hospitalares participante.

_Resultados

A prevalência de HTA estimada foi de 36,0%, tendo sido mais elevada no grupo etário mais velho (71,3%) e no sexo masculino (39,6%). Embora sem significado estatístico, observou-se uma estimativa mais elevada de HTA na região do Alentejo e na região Norte (tabela 1).

Do total de indivíduos com HTA, 69,8% tinha conhecimento da sua situação de saúde e 69,4% referiu ter tomado medicação antihipertensiva nas duas semanas anteriores. Estas proporções foram mais elevadas no sexo feminino e aumentaram com a idade (tabela 1). Embora sem significado estatístico, observou-se uma proporção mais elevada de indivíduos com conhecimento da sua situação de saúde e sob medicação antihipertensiva na região de Lisboa e Vale do Tejo (LVT) (tabela 1).

Do total de indivíduos hipertensos sob tratamento médico, 71,3% apresentavam valores de TA dentro dos limites da normalidade, sendo esta proporção mais elevada no sexo feminino (74,7%). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre grupos etários e entre regiões (apesar da região de LVT apresentar uma estimativa pontual mais elevada) (tabela 1).

Tabela 1:  Prevalência de hipertensão arterial, seu conhecimento, tratamento e controlo segundo o grupo etário, sexo e região de saúde, INSEF 2015.

	Hipertensão arterial % (IC95%)	Conhecimento % (IC95%)	Tratamento médico % (IC95%)	Controlo % (IC95%)
Total	36,0 (34,3-37,7)	69,8 (64,8-74,3)	69,4 (65,2-73,3)	71,3 (67,6-74,7)
Grupo etário	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,1493$
25-44 anos	12,1 (10,1-14,3)	44,7 (32,9-57,1)	38,4 (28,1-49,8)	72,7 (60,4-82,4)
45-54 anos	35,8 (31,3-40,6)	53,5 (45,0-61,9)	54,3 (45,7-62,5)	66,7 (58,6-73,9)
55-64 anos	58,4 (51,4-65,0)	79,9 (74,4-84,5)	78,1 (73,9-81,8)	75,5 (69,9-80,4)
65-74 anos	71,3 (65,7-76,4)	82,2 (77,9-85,8)	85,0 (81,5-88,0)	69,0 (63,5-74,1)
Sexo	$p = 0,0069$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,0155$
Masculino	39,6 (34,3-37,7)	62,5 (56,2-68,3)	60,7 (55,5-65,6)	67,2 (63,5-70,7)
Feminino	32,7 (30,1-35,5)	77,8 (71,9-82,7)	78,9 (72,9-83,9)	74,7 (69,3-79,4)
Região	$p = 0,6084$	$p = 0,3847$	$p = 0,2246$	$p = 0,1828$
Norte	37,4 (34,6-40,2)	65,9 (58,0-73,1)	65,5 (56,5-73,4)	72,7 (67,6-77,3)
Centro	35,8 (29,1-43,1)	71,4 (62,8-78,7)	68,9 (61,7-75,3)	64,0 (56,4-71,1)
LVT	35,1 (33,0-37,2)	73,5 (61,5-82,7)	74,2 (66,9-80,3)	74,2 (65,1-81,6)
Alentejo	37,9 (32,2-43,9)	72,0 (67,9-75,8)	70,0 (61,5-77,4)	67,2 (58,9-74,6)
Algarve	32,6 (28,7-36,9)	71,1 (65,2-76,3)	69,8 (64,9-74,4)	68,0 (60,0-75,1)
Madeira	34,6 (30,3-39,2)	64,7 (55,7-72,8)	66,0 (56,1-74,7)	70,2 (66,7-73,4)
Açores	33,6 (29,9-37,6)	62,9 (58,8-66,9)	65,9 (57,9-73,2)	67,9 (62,1-73,2)

LVT: Lisboa e Vale do Tejo; IC95%: Intervalo de Confiança a 95%.

Discussão e conclusão

Os resultados obtidos mostram que 36,0% da população residente em Portugal em 2015, com idade compreendida entre os 25 e os 74 anos de idade tinha HTA. De entre os indivíduos com HTA estima-se que 69,8% tivesse conhecimento da sua situação de saúde, e que, 69,4% estivesse sob terapêutica médica antihipertensiva, sendo que destes, 71,3% apresentava valores normais de TA.

Em relação a estudos anteriores (4,5), observa-se uma redução da prevalência da HTA (PAP, 2003: 42,1% (4); PHYSA, 2011-12: 42,2% (5) e da prevalência específica por grupo

etário e sexo (4). No entanto, não podemos excluir que estas diferenças possam estar relacionadas com as características das populações-alvo dos destes estudos (PAP e PHYSA: 18 aos 90 anos, Portugal Continental; INSEF: 25 aos 74 anos, inclui Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores).

As diferenças observadas entre sexos e entre grupos etários estão de acordo com o descrito na literatura (2,4,5,9), podendo estar relacionadas com diferenças biológicas, mas podem também ser o reflexo das diferenças na frequência de outros fatores de risco de hipertensão, como por exemplo, um consumo mais elevado de sal (5) e de tabaco (10) no sexo masculino.

Um resultado que merece especial atenção é a prevalência de HTA estimada para o grupo etário dos 25 aos 44 anos, pois, apesar de ser o grupo etário com menor prevalência, apresenta uma magnitude não negligenciável (12,1%), existindo, evidência do aumento da incidência deste problema de saúde nos grupos etários mais jovens (11). Este grupo é também aquele com menor conhecimento da sua situação de saúde (44,7%).

A proporção de indivíduos com HTA que refere ter conhecimento da sua situação de saúde é superior ao observado em 2003 (4) (69,8% versus 45,7%), mas inferior ao observado em 2011-2012 (5) (69,8% versus 76,6%). Diferenças no mesmo sentido foram encontradas no que se refere à proporção de indivíduos sob tratamento (INSEF, 2015: 69,4%; PAP, 2003: 38,9% e PHYSA, 2011-2012: 74,9%). No entanto, em relação ao controlo da TA, observa-se um aumento progressivo da proporção de indivíduos hipertensos com valores de TA controlados (PAP, 2003: 11,2%; PHYSA, 2011-2012: 42,5%; INSEF, 2015: 71,3%) (4,5), o que está de acordo com a redução da mortalidade por doenças cardiovasculares que tem vindo a ser observada em Portugal (12). Salienta-se, no entanto, que as diferenças encontradas têm de ser interpretadas com precaução, dadas as diferenças na metodologia da medição da TA e as diferenças nas populações-alvo dos estudos referidos.

No que se refere aos indicadores regionais, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as várias regiões. No entanto, salientamos que tal não exclui a existência de assimetrias regionais, nomeadamente, no que diz respeito ao conhecimento e tratamento de HTA, uma vez que, a maior proporção de indivíduos tratados e controlados não se observa nas regiões com maior prevalência de HTA.

Em conclusão, os nossos resultados sugerem uma evolução positiva, quer na redução da prevalência de HTA, quer no aumento do seu controlo na população portuguesa, embora existam diferenças entre subgrupos populacionais.

INSEF Research group: Clara Alves Alves (Departamento de Saúde Pública, Administração Regional de Saúde (ARS) Norte), Liliana Antunes (Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, INSA), Emília Castilho (Departamento de Saúde Pública e Planeamento, ARS Algarve), Eugénio Cordeiro (Departamento de Saúde Pública, ARS Centro), Ana Dinis (Núcleo de Estudos e Planeamento, Departamento de Planeamento e Contratualização, ARS Lisboa e Vale do Tejo), Vânia Gaio, Ana Paula Gil, Irina Kislaya, Sónia Namorado, Ana Paula Rodrigues, Ana Santos, Marta Barreto, Baltazar Nunes, Carlos Matias Dias (Departamento de Epidemiologia, INSA), Tamara Prokopenko (Departamento de Saúde Pública, ARS Alentejo), Ana Clara Silva (Instituto de Administração da Saúde e Assuntos Sociais, Secretaria Regional de Saúde da Região Autónoma da Madeira), Patrícia Vargas (Divisão de Planeamento e Qualidade, Direção de Serviços de Cuidados de Saúde, Direção Regional da Saúde, Secretaria Regional da Saúde da Região Autónoma dos Açores).

Referências bibliográficas:

- (1) Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2224-60. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4156511/
- (2) Tolonen H, Giampaoli S, Kuulasmaa K, et al.; EHES Pilot Project. Blood pressure profiles, and awareness and treatment of hypertension in Europe - results from the EHES Pilot Project. *Public Health* 2016;135:135-9.
- (3) Instituto Nacional de Estatística, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Inquérito Nacional de Saúde 2014. Lisboa: INE, 2016. www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=263714091&PUBLICACOESstema=55538&PUBLICACOESmodo=2
- (4) Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *J Hypertens*. 2005;23(9):1661-6.
- (5) Polonia J, Martins L, Pinto F, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHYSA study. *J Hypertens* 2014;32(6):1211-21.
- (6) Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. 1º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015): relatório metodológico. Lisboa: INSA, 2016. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/3832>
- (7) Tolonen H (ed.). EHES Manual - Part B - Fieldwork Procedures. Helsinki: National Institute of Health and Welfare, 2013. www.julkari.fi/handle/10024/104392
- (8) Tolonen H (ed.). EHES Manual - Part C - European level collaboration. Helsinki: National Institute of Health and Welfare, 2013. www.julkari.fi/handle/10024/104391
- (9) Rocha E, Pereira-Miguel J. Epidemiologia da hipertensão em Portugal: uma atualização. In: Nogueira JB, Costa, J.N da (eds). Hipertensão arterial: clínica, diagnóstico e terapêutica. Lisboa: Permanyer Portugal, 1993, pp. 21-36.
- (10) Perdigão C, Rocha E, Duarte JS, et al. Prevalência, caracterização e distribuição dos principais factores de risco cardiovascular em Portugal: uma análise do Estudo AMÁLIA. *Rev Port Cardiol*. 2011; 30(04):393-432. www.spc.pt/DL/RPC/artigos/1322.pdf
- (11) Rodrigues AP, Batista I, Sousa-Uva Mafalda, et al. Médicos-Sentinelas: o que se fez em 2015. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2016. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/4066>
- (12) Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares. Portugal: Doenças Cérebro-Cardiovasculares em Números 2015. Lisboa: Direção Geral da Saúde, 2016. www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-doenca-s-cerebro-cardiovasculares-em-numeros-2015-pdf.aspx

Estudo português de hipercolesterolemia familiar

Portuguese familial hypercholesterolaemia study

Ana Margarida Medeiros, Ana Catarina Alves, Joana Rita Chora, Mafalda Bourbon

mafalda.bourbon@insa.min-saude.pt

Unidade de I&D, Grupo de Investigação Cardiovascular. Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal.

BioISI – Biosystems & Integrative Sciences Institute. Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

_Resumo

A Hipercolesterolemia Familiar (FH) é uma doença genética associada a um elevado risco cardiovascular. Doentes com FH possuem valores muito elevados de colesterol no plasma, desde o nascimento. Até à data 3 genes foram associados à FH: *LDLR* (85-90%), *APOB* (5-8%) e *PCSK9* (1-2%). Em 1999 foi estabelecido, no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, o Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar (EPHF). Este estudo de investigação tem como objetivo principal identificar a causa genética da dislipidemia em doentes com critérios clínicos de FH. O EPHF identificou molecularmente 718 doentes heterozigotos com uma variante patogénica ou provavelmente patogénica (segundo as diretrizes da ACMG) num dos 3 genes associados à FH. Adicionalmente, 90 indivíduos possuem uma das 35 variantes de significado incerto cuja patogénica necessita de ser avaliada através de estudos funcionais. Foram também identificados 10 homozigotos (3 homozigotos verdadeiros e 7 heterozigotos compostos), com variantes patogénicas nos genes *LDLR* e *PCSK9*. O EPHF conseguiu identificar 3,8% dos portugueses que se calcula terem FH, colocando Portugal entre os dez países com mais doentes identificados. O risco cardiovascular dos doentes com FH é determinado pelos valores elevados de colesterol que os doentes apresentam desde o nascimento, mas também pela patogénica da variante identificada. A identificação precoce dos doentes com FH, através do diagnóstico genético, permite ao clínico implementar medidas terapêuticas adequadas e mais agressivas, de modo a diminuir o risco cardiovascular inerente a estes doentes.

_Abstract

Familial Hypercholesterolemia (FH) is a genetic disorder associated with a high cardiovascular risk. Patients with FH have very high plasma cholesterol values since birth. Until now three genes have been associated to FH: *LDLR* (85-90%), *APOB* (5-8%) and *PCSK9* (1-2%). In 1999 the Portuguese FH (PFHS) Study was established at the National Institute of Health. This study aims to identify the genetic cause of dyslipidemia in patients with clinical diagnosis of FH. The Portuguese FH Study genetically identified 718 heterozygous patients with a pathogenic or probably pathogenic variant (according to ACMG guidelines) in one of the 3 genes associated to FH. In addition, 90 individuals have one of 35 variants of uncertain significance whose pathogenicity needs to be assessed through functional studies. Ten homozygotes (3 true homozygotes and 7 heterozygous compounds) were also identified, with pathogenic variants in the *LDLR* and *PCSK9* genes. The PFHS was able to identify 3.8% of the Portuguese that are estimated to have FH, placing Portugal among the ten countries with the most patients identified. The cardiovascular risk of FH patients is determined by the

high cholesterol values present since birth, but also by the pathogenicity of the identified variant. The early identification of these patients through genetic diagnosis allows the clinician to implement appropriate and more aggressive therapeutic measures in order to reduce the cardiovascular risk inherent to these patients.

_Introdução

A Hipercolesterolemia Familiar (FH) é uma doença genética (autossómica dominante) comum do metabolismo lipídico, que possui um elevado risco cardiovascular. A forma heterozigótica tem uma frequência de 1/200-1/500, e a forma homozigótica é mais rara (1/300.000-1/1000.000) (1).

Os doentes com FH caracterizam-se, clinicamente, por possuírem valores muito elevados de colesterol total (CT) e colesterol LDL (c-LDL) no plasma, presentes desde o nascimento (2). Como consequência, quando não estão identificados nem tratados, estes doentes possuem um risco muito elevado de desenvolver aterosclerose e doença cardiovascular prematura (3,4).

Até à data, 3 genes foram associados à FH: o gene *LDLR*, que apresenta a maior frequência de mutações (85-90% dos casos) (5), e em menor frequência, o gene *APOB* (5-8%) (6) e o gene *PCSK9* (1-2%) (7). No entanto, a interpretação do significado clínico das variantes encontradas nestes genes nem sempre é fácil. Em 2015, a *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG), emitiu uma diretriz para a classificação das variantes genéticas para ser usada no diagnóstico molecular de doenças genéticas. Nos 3 genes que se sabe que causam FH, estão descritas 2104 variantes diferentes mas em apenas 166 das variantes a sua patogénica foi comprovada por estudos funcionais *in vitro*. Aplicando-se

as diretrizes *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG), apenas 1097/2014 das variantes descritas são consideradas patogénicas ou provavelmente patogénicas (*likely pathogenic*) (8).

Uma vez que existe um diagnóstico genético e tratamento adequado para esta doença, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o rastreio universal da FH desde 1998 (9). No entanto, em Portugal este rastreio não existe e o benefício em identificar estes doentes precocemente não é devidamente reconhecido. Foi baseado nesta recomendação da OMS que, em 1999, foi estabelecido, no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), o Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar (EPHF) (10).

_Objetivos

O EPHF é um estudo de investigação, desenvolvido e promovido pelo INSA, financiado por várias entidades públicas e privadas. Tem como principal objetivo identificar a causa genética da dislipidemia em doentes com critérios clínicos de FH, tendo para tal implementado o diagnóstico genético da FH em Portugal. É também objetivo deste estudo a determinação da patogénicidade das variantes encontradas através de estudos funcionais *in vitro* e a caracterização da patofisiologia da doença cardiovascular (DCV) nestes doentes.

_Material e métodos

Foram referenciados para este estudo, até à presente data, um total de 856 casos índice com diagnóstico clínico de FH e 1787 familiares. O estudo molecular de FH tem sido realizado em 5 fases. Fase I: pesquisa das variantes patogénicas mais comuns no gene *APOB* (exões 26 e 29) e pesquisa de variantes no gene *LDLR* (completo); fase II: pesquisa de grandes rearranjos (deleções ou duplicações) no gene *LDLR* por MLPA; fase III: pesquisa das variantes patogénicas mais comuns no gene *PCSK9* (5 exões); fase IV: pesquisa de variantes no gene *APOB* (completo); fase V: estudos funcionais (*in vitro*) de variantes de patogénicidade desconhecida nos genes *LDLR*, *APOB* ou *PCSK9*.

_Resultados

O EPHF identificou molecularmente 718 doentes heterozigotos (281 casos índice + 437 familiares), crianças e adultos, com uma variante potencialmente patogénica num dos 3 genes associados à FH: *LDLR*, *APOB* ou *PCSK9*. Estas variantes incluem variantes classificadas como patogénicas ou provavelmente patogénicas, segundo as diretrizes da ACMG. Adicionalmente, foram ainda identificados 90 indivíduos (45 casos índice + 45 familiares) que possuem uma das 35 variantes de significado incerto (VUS, do inglês *variant of unknown significance*) cuja patogénicidade necessita de ser avaliada através de estudos funcionais; estes estudos estão em curso (tabela 1). Foram também identificados 10 doentes homozigotos (3 homozigotos verdadeiros e 7 heterozigotos compostos); 9 possuem variantes patogénicas no gene *LDLR* e um possui duas variantes patogénicas no gene *PCSK9*. Estes doentes com FH, identificados geneticamente, encontram-se de momento a receber aconselhamento e tratamento de acordo com a sua patologia.

Em cerca de 60% dos indivíduos estudados não foi possível determinar a causa genética da sua hipercolesterolemia. Estes indivíduos poderão ter outra doença do metabolismo lipídico, fenotipicamente semelhante à FH, como a deficiência em lípase ácida lisossomal (LALD) (11), e uma pequena percentagem poderá ter um defeito genético num gene ainda por identificar.

Na população portuguesa foram identificadas um total de 189 variantes. As variantes encontradas, na sua grande maioria, já foram descritas noutros países. A variante patogénica mais comum na população portuguesa é a p.(Ala431Thr) no gene *LDLR*, identificada em 11% dos casos e é comum em doentes do litoral alentejano. A segunda variante mais comum na nossa população é a p.(Asp224Asn), identificada em 7% dos casos, é bastante comum na região do Algarve. Outra variante muito frequente na população portuguesa (6%), comum no norte do país, é uma deleção de grande parte do gene *LDLR* (Pr_ex2+ex8_ex12del)

Tabela 1: Variantes de significado incerto (VUS) identificadas na população portuguesa.

Gene	cDNA	Proteína
LDLR	c.292G>C	p.(Gly98Arg)
LDLR	c.1432G>A	p.(Gly478Arg)
LDLR	c.1027G>A	p.(Gly343Ser)
LDLR	c.1876G>A	p.(Glu626Lys)
LDLR	c.1A>C	p.(Met1Leu)
LDLR	c.265T>C	p.(Cys89Arg)
LDLR	c.1455C>G	p.(His485Gln)
LDLR	c.1840T>A	p.(Phe614Ile)
LDLR	c.241C>T	p.(Arg81Cys)
APOB	c.5690G>A	p.(Arg1897His)
APOB	c.10679A>G	p.(Tyr3560Cys)
APOB	c.9835A>G	p.(Ser3279Gly)
LDLR	c.1325A>G	p.(Tyr442Cys)
APOB	c.5599C>T	p.(Arg1867Trp)
APOB	c.7853T>C	p.(Ile2618Thr)
APOB	c.6639_6641del	p.(Asp2213del)
LDLR	c.473C>G	p.(Ser158Cys)
LDLR	c.1403T>A	p.(Val468Asp)
LDLR	c.1960C>T	p.(Leu654Phe)
LDLR	c.1088C>A	p.(Thr363Asn)
LDLR	c.2397_2411del	p.(Val800_Leu804del)
APOB	c.13158del	p.(Glu4387Asnfs*7)
LDLR	c.1833_1841del	p.(Leu611_Val613del)
LDLR	c.1618_1620del	p.(Ala540del)
LDLR	c.1352T>C	p.(Ile451Thr)
LDLR	c.1846-?_2311+?dup (EX13_15dup)	
LDLR	c.1463T>C	p.(Ile488Thr)
LDLR	c.1474G>A	p.(Asp492Asn)
LDLR	c.799G>A	p.(Glu267Lys)
LDLR	c.1585G>C	p.(Gly529Arg)
LDLR	c.185C>T	p.(Thr62Met)
LDLR	c.1499T>C	p.(Val500Ala)
APOB	c.5066G>A	p.(Arg1689His)
LDLR	c.487C>T	p.(Arg163Cys)
LDLR	c.1897C>T	p.(Arg633Cys)

que leva a uma ausência total de recetores das LDL. Em 21% dos doentes foram identificadas outras 5 variantes que surgem também com frequência na nossa população (3-5%). Nos restantes 55% dos doentes foram encontradas variantes isoladas.

Conclusões

A FH é uma doença genética associada a um risco elevado de DCV prematura. Esse risco é determinado pelos valores elevados de colesterol que estes doentes apresentam desde o nascimento, mas também pela patogenicidade da variante identificada (12). A identificação clínica é o primeiro passo mas a identificação, correta e definitiva, destes doentes só é possível através do diagnóstico genético. Num estudo recente verificou-se que indivíduos com mutações funcionais, num dos três genes que causam FH, possuem um risco 16 vezes superior de sofrer uma DCV prematura quando comparados com indivíduos com os mesmos valores de c-LDL mas sem mutação funcional (4).

Deste modo, torna-se muito importante a identificação precoce dos doentes com FH pois permite ao clínico implementar medidas terapêuticas adequadas e mais agressivas, de modo a diminuir o risco cardiovascular inerente a estes doentes.

O EPHF conseguiu, até à data, identificar 3,8% dos 20.000 portugueses que se calcula terem FH (com base na prevalência de 1/500); esta situação de subdiagnóstico é semelhante em todos os países, no entanto, Portugal está entre os dez países com mais casos identificados.

Agradecimentos:

Os autores agradecem a todos os doentes que participaram no estudo de investigação assim como a todos os médicos que os referenciaram.

Referências bibliográficas:

- (1) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013 Dec;34(45):3478-90a. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3844152/
- (2) Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial Hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, New York: McGraw-Hill, 2001, pp. 2863-2913.

artigos breves_ n. 3

- (3) Marks D, Thorogood M, Neil HA, et al. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003;168(1):1-14.
- (4) Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578-89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.520>
- (5) Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(4):214-25.
- (6) Alves AC, Etxebarria A, Soutar AK, et al. Novel functional APOB mutations outside LDL-binding region causing familial hypercholesterolaemia. *Hum Mol Genet*. 2014;23(7):1817-28. Epub 2013 Nov 13.
- (7) Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154-6.
- (8) Chora J, Medeiros AM, Alves AC, et al. Systematic Review of LDLR, APOB and PCSK9 Variants Associated with Familial Hypercholesterolaemia – Application of ACMG Guidelines and Implications for Familial Hypercholesterolaemia Diagnosis. *Genet Med*. (submitted 2017).
- (9) WHO Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolaemia (FH) : report of a WHO consultation, Paris, 3 October 1997. Geneva: WHO, 1998. (WHO/HGN/CONS/FH/98.7) www.who.int/iris/handle/10665/64162
- (10) Bourbon M, Rato Q ; Investigadores do Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar. Portuguese Familial Hypercholesterolemia Study: presentation of the study and preliminary results. *Rev Port Cardiol*. 2006;25(11):999-1013. www.spc.pt/DL/RPC/artigos/771.pdf
- (11) Chora JR, Alves AC, Medeiros AM, et al. Lysosomal acid lipase deficiency: A hidden disease among cohorts of familial hypercholesterolemia? *J Clin Lipidol*. 2017;11(2):477-484.e2. Epub 2016 Nov 17.
- (12) Santos RD. Phenotype vs. genotype in severe familial hypercholesterolemia: what matters most for the clinician? *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(2):130-135. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.11.002>

Farmacogenética de fármacos antidislipidémicos

Pharmacogenetics of hypercholesterolemia drugs

Joana Rita Chora, Mafalda Bourbon

mafalda.bourbon@insa.min-saude.pt

Unidade de Investigação e Desenvolvimento. Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

Centro para a Biodiversidade, Genómica Integrativa e Funcional. Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

_Resumo

Doentes com dislipidemia grave necessitam de tomar medicação antidislipidémica para diminuir as concentrações elevadas de colesterol de forma a reduzirem o seu elevado risco cardiovascular. Distintos tipos e/ou doses de estatinas levam a diferentes níveis de redução dos níveis de LDL-C, mas existe uma grande variação interpessoal na resposta, que se pensa estar associada a variantes nos genes envolvidos na farmacodinâmica e farmacocinética desta classe de fármacos. Este trabalho tem como objetivo determinar a prevalência de genótipos associados a uma menor eficácia ou a um maior risco de efeitos secundários adversos no tratamento com estatinas na população portuguesa. Foram genotipados vários SNPs envolvidos no metabolismo, absorção, transporte e/ou excreção dos vários tipos de estatinas numa amostra de adultos da população portuguesa proveniente das diferentes regiões do país. A variante *SLCO1B1*5*, associada com um maior risco de desenvolver miopatia com o tratamento com simvastatina, tem uma frequência 2 vezes superior na nossa amostra do que o descrito nas bases de dados populacionais. Este fato, aliado ao grande aumento de consumo nacional de estatinas, principalmente de simvastatina, é um fator importante que deve ser considerado na tomada de decisão da prescrição de antidislipidémicos.

_Abstract

*Patients with severe dyslipidaemia need to take antidislipidemic medication to lower the high cholesterol concentrations to decrease their increased cardiovascular risk. Different types and/or dose of statins lead to different levels of LDL-C reduction, but there is a large inter-personal variation in the response, which is thought to be associated with variants in genes involved in pharmacodynamics and pharmacokinetics of this class of drugs. This work aims to determine the prevalence of genotypes associated with a lower efficacy or a higher risk of adverse side effects in the treatment with statins in the Portuguese population. Several SNPs involved in the metabolism, absorption, transport and/or excretion of the various types of statins were genotyped in a sample of adults from the Portuguese population from different regions of the country. The *SLCO1B1*5* variant, associated with an increased risk of developing myopathy on simvastatin treatment, has a frequency 2 times higher in our sample than described in the population databases. This fact, coupled with the large increase in national consumption of statins, mainly simvastatin, is an important factor that should be considered in the decision-making of the prescription of antidislipidemics.*

_Introdução

As mais recentes diretrizes de prática clínica da Sociedade Europeia de Cardiologia indicam que doentes com dislipidemia grave, definida por valores de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) superiores a 160mg/dl, devem tomar medicação antidislipidémica caso o valor de LDL-C não desça com alterações de estilo de vida (1).

As estatinas são o tratamento padrão para a dislipidemia. Elas diminuem a concentração de LDL-C diminuindo a síntese de colesterol endógeno e subsequentemente aumentando os receptores de LDL à superfície da célula (2). A maioria dos doentes responde com 30-50% de redução de LDL-C, no entanto, há uma grande variação (10-70%), onde alguns doentes não obtêm benefício da medicação enquanto outros sofrem efeitos adversos graves (3-5).

Variantes nos genes que regulam a absorção, metabolismo, farmacodinâmica e mecanismos de excreção de fármacos têm sido implicados como a razão para esta variabilidade (3,4,6-8). No caso das estatinas, apenas uma associação fármaco-genótipo alcançou o nível de evidência mais elevado da PharmGKB (9), um repositório de conhecimento farmacogenético – simvastatina e rs4149056 no gene *SLCO1B1* (referida como *SLCO1B1*5*) com nível 1A – devido à existência de um maior risco de efeitos secundários adversos em doentes com o genótipo CC (10,11). A existência de efeitos secundários adversos tem sido associada com concentrações mais elevadas da estatina em circulação, no entanto maior concentração plasmática poderá também indicar que o fármaco não está a ser devidamente transportado ou metabolizado, diminuindo portanto a sua eficácia (11). Variantes associadas com uma

menor eficácia das estatinas levam a uma menor diminuição de LDL-C ou colesterol total (CT), como é o caso do rs7412 no gene *APOE* com a atorvastatina (12) (nível de evidência 2A na PharmGKB (9)) e do rs2032582 no gene *ABCB1* com a sinvastatina (13) (nível 2A (9)), atorvastatina (14) (nível 3 (9)) e pravastatina (12) (nível 3 (9)).

_Objetivo

Determinar a prevalência de alelos de risco em vários genes envolvidos nas vias metabólicas e de transporte de estatinas, incluindo genótipos de variantes farmacogenéticas relevantes para a eficácia das estatinas.

_Material e métodos

O estudo e_COR (Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa) é um estudo nacional que foi desenhado com o objetivo de estimar a prevalência dos principais fatores de risco cardiovascular na população portuguesa. Participaram 1688 adultos, com idades entre os 18 e 79 anos, provenientes das regiões Norte, Centro, Lisboa, Alentejo e Algarve (15).

Para este estudo foi estudada uma subamostra de 738 indivíduos do estudo e_COR tendo esta amostra sido genotipada utilizando o microarray SEQUENOM para vários SNPs farmacogenéticos. Foram selecionados SNPs com maior evidência de associação a um maior risco de efeitos secundários adversos, menor eficácia da estatina e/ou diferenças de concentração do fármaco no plasma.

_Resultados e discussão

Os resultados da genotipagem da amostra do estudo e_COR para os SNPs associados com alterações na farmacodinâmica ou farmacocinética das estatinas encontram-se descritos no quadro 1. O(s) genótipo(s) “em risco” para os efeitos descritos estão assinalados a vermelho e, para cada efeito, está indicado o nível de evidência da PharmGKB e o tipo de estatina específico a que se refere.

A maior parte dos SNPs foram identificados com frequências semelhantes às descritas nas bases de dados populacionais (*1000 genomes*, www.internationalgenome.org/ (16), *Exome Variant Server*, <http://evs.gs.washington.edu/EVS/> (17) e *Exome Aggregation Consortium*, <http://exac.broadinstitute.org/> (18)), exceto rs4149056 no gene *SLCO1B1*, onde o alelo de risco C é duas vezes mais frequente na amostra da população portuguesa. O gene *SLCO1B1* codifica um transportador hepático responsável pelo transporte da maioria das estatinas para o fígado (3). O alelo C no rs4149056 (referido como variante *5) interfere com a localização da proteína transportadora na membrana plasmática, resultando numa diminuição da entrada das estatinas para o hepatócito e consequentemente numa menor redução da concentração de LDL-C em circulação (19). Os valores mais elevados das estatinas em circulação estão por sua vez relacionados com o risco de miopatia e, nos casos mais graves, rabdomiólise (11).

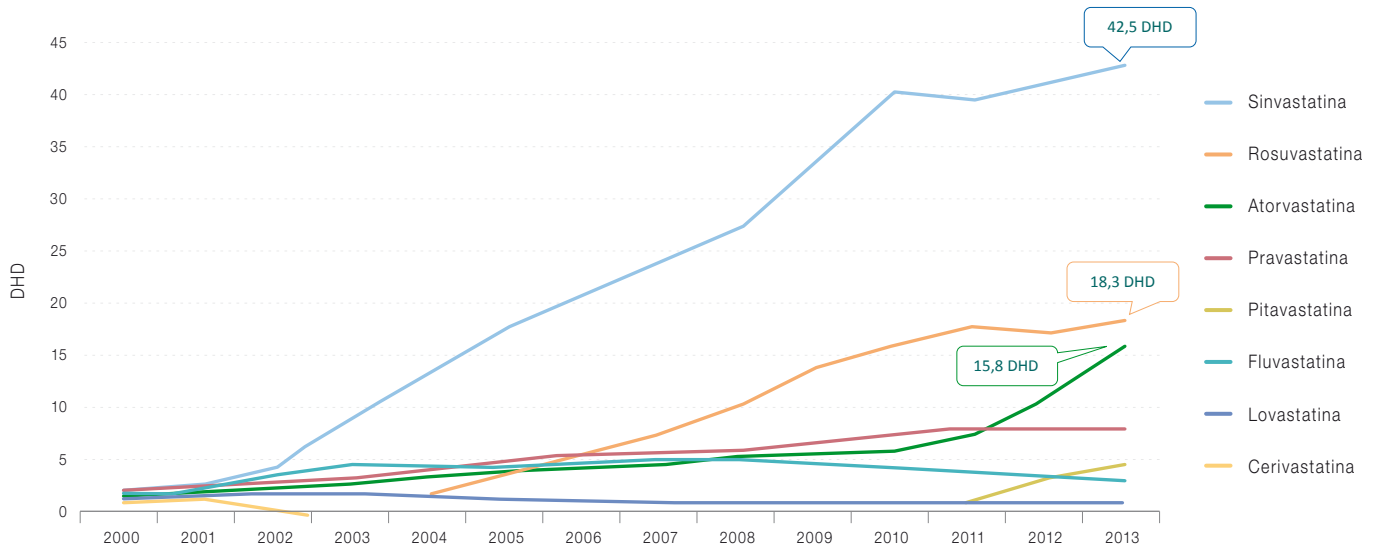
O consumo de medicação antilipidémica em Portugal sofreu um aumento de mais de 500% em apenas 10 anos (20), e, no caso das estatinas, esse aumento foi de quase 800%. Das estatinas comercializadas em Portugal, a sinvastatina é 2-3 vezes mais utilizada que a rosuvastatina ou a atorvastatina (gráfico 1) (21). Este facto será devido principalmente às normas de orientação clínica da Direção-Geral da Saúde que indicam que deverá ser privilegiado o tratamento inicial com sinvastatina em pessoas com risco cardiovascular moderado a muito alto (22). O efeito da variante *SLCO1B1**5 parece ser específico ao tipo de estatina, sendo mais forte com a sinvastatina e a atorvastatina, seguidas da fluvastatina, pravastatina e rosuvastatina (23).

Quadro 1: Genótipos identificados na amostra do estudo e_COR (15).

SNP	Gene	MAF	Genótipo	N	%	Freq. alélica	Efeito associado ao tipo de estatina específico e nível de evidência (9)		
							Efeitos secundários adversos	Concentração do fármaco	Eficácia do fármaco
rs4149056	SLCO1B1	C=0.129 (ExAC) C=0.088 (1K G) C=0.115 (ESP)	TT	553	75,1	0,791	1A - Sinvastatina – maior risco de desenvolver miopatia 2A - Cerivastatina – maior risco de desenvolver rabdomiólise 3 - Atorvastatina – maior risco de eventos adversos compostos, mas não um maior risco de mialgia	2A - Rosuvastatina - concentrações plasmáticas de rosuvastatina mais elevadas 2A - Pravastatina - concentrações plasmáticas de pravastatina mais elevadas 3 - Atorvastatina - concentrações plasmáticas de atorvastatina mais elevadas	3 - Pravastatina - menor redução de CT
			CT	59	8,0	0,209			
			CC	124	16,9				
rs7412	APOE	T=0.072 (ExAC) T=0.075 (1K G) T=0.066 (ESP)	CC	1375	87,9	0,938	--	--	2A - Atorvastatina - menor redução de LCL-C
			CT	185	11,9	0,062			
			TT	5	0,3				
rs2032582	ABCB1	T=0.037 (ExAC) A=0.334 (1K G) A=0.322 (ESP)	TT	99	13,5	0,378	3 - Simvastatina – maior risco de desenvolver mialgia em doentes com FH 3 - Atorvastatina – maior risco de lesão hepática induzida por fármacos	--	2A - Simvastatina – menor redução de CT 3 - Pravastatina - menor redução de LDL-C 3 - Atorvastatina - menor redução de LDL-C
			TA	12	1,6	0,020			
			AA	0	-				
			TG	346	47,0	0,602			
			GG	261	35,5				
AG	18	2,5							
rs20455	KIF6	G=0.418 (ExAC) A=0.460 (1K G) A=0.499 (ESP)	TT	289	39,3	0,627	--	--	2B - Atorvastatina - menos provável que beneficiem de tratamento com atorvastatina 2B - Pravastatina - menos provável beneficiar de tratamento com pravastatina 3 - Atorvastatina ou pravastatina - resposta menor ao tratamento
			TC	343	46,7	0,374			
			CC	103	14,0				
rs17238540	HMGCR	G=0.036 (1K G)	TT	684	92,9	0,959	--	--	3 - Pravastatina – menor redução de LDL-C e CT 3 - Sinvastatin - menor redução de LDL-C
			GT	43	5,8	0,041			
			GG	9	1,2				
rs1057868	POR	T=0.364 (ExAC) T=0.286 (1K G) T=0.237 (ESP)	CC	0	-	0,404	--	--	3 - Atorvastatina – menor redução de CT e LDL-C em doentes com FH
			CT	459	80,8	0,596			
			TT	109	19,2				
rs1045642	ABCB1	A=0.497 (ExAC) A=0.395 (1K G) A=0.423 (ESP)	TT	159	21,7	0,464	--	--	3 - Atorvastatina – menor redução de LDL-C ou CT 3 - Sinvastatina – menor redução de CT
			TC	362	49,4	0,536			
			CC	212	28,9				
rs776746	CYP3A5	T=0.379 (1K G)	GG	37	7,68	0,378	--	3 - Sinvastatina - concentrações plasmáticas mais elevadas e uma depuração reduzida da sinvastatina	3 - Atorvastatina - resposta reduzida ao tratamento 3 - Lovastatina – menor redução de CT
			GA	290	60,17	0,622			
AA	155	32,16							
rs1057910	CYP2C9	C=0.064 (ExAC) C=0.049 (1K G) C=0.048 (ESP)	AA	626	87,31	0,937	--	3 - Fluvastatina - concentrações plasmáticas de fluvastatina mais elevadas	--
			AC	91	12,69	0,064			
			CC	0	-				
rs1128503	ABCB1	A=0.458 (ExAC) A=0.416 (1K G) A=0.358 (ESP)	TT	117	15,85	0,400	3 - Sinvastatina – maior risco de desenvolver mialgia em doentes com hipercolesterolemia	--	3 - Sinvastatina - menor redução de LDL-C e CT em doentes com hipercolesterolemia
			TC	357	48,37	0,600			
			CC	264	35,77				

ExAC - Exome Aggregation Consortium (17); 1K G - 1000 genomes (15); ESP - Exome Variant Server (16); CT - colesterol total; LDL-C - colesterol de lipoproteína de baixa densidade; FH - Hipercolesterolemia familiar; MAF - minor allele frequency.

Gráfico 1: ↘ Evolução da utilização das estatinas em Portugal, 2000-2013.



Fonte: INFARMED, 2014 ⁽²⁰⁾. DHD - dose média diária por 1000 habitantes por dia.

_Conclusões

A elevada frequência do alelo de risco SLCO1B1*5 na população portuguesa é um fator importante a considerar na prescrição de medicação antidislipídica, não só por poder levar a uma menor eficácia como também a um aumento de efeitos secundários músculo-esqueléticos adversos. Este facto é ainda mais relevante uma vez que sinvastatina é a estatina mais utilizada no país e é a que está associada a um risco de efeitos secundários mais graves e a uma menor eficácia.

Referências bibliográficas:

- (1) Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.; Authors/Task Force Members. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
- (2) Shahabi P, Dubé MP. Cardiovascular pharmacogenomics; state of current knowledge and implementation in practice. *Int J Cardiol*. 2015;184:772-95.
- (3) Johnson JA, Cavallari LH. Pharmacogenetics and cardiovascular disease - implications for personalized medicine. *Pharmacol Rev*. 2013;65(3):987-1009. <https://doi.org/10.1124/pr.112.007252>
- (4) Kellick KA, Bottorff M, Toth PP; The National Lipid Association's Safety Task Force. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S30-46.
- (5) Musunuru K, Roden DM, Boineau R, et al. Cardiovascular pharmacogenomics: current status and future directions-report of a national heart, lung, and blood institute working group. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(2):e000554. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3487365/
- (6) Voora D, Ginsburg GS. Clinical application of cardiovascular pharmacogenetics. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(1):9-20. Review. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.067>
- (7) Kajinami K, Takekoshi N, Brousseau ME, et al. Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors: exploring the potential for genotype-based individualization of coronary heart disease management. *Atherosclerosis*. 2004;177(2):219-34.
- (8) DeGorter MK, Tirona FG, Schwarz UJ, et al. Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(4):400-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000099>
- (9) Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):414-7. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3660037/
- (10) Brunham LR, Lansberg PJ, Zhang L, et al. Differential effect of the rs4149056 variant in SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. *Pharmacogenomics J*. 2012;12(3):233-7. Epub 2011 Jan 18.
- (11) SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genome-wide study. *N Engl J Med*. 2008;359(8):789-99. www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0801936
- (12) Mega JL, Morrow DA, Brown A, et al. Identification of genetic variants associated with response to statin therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(9):1310-5. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.188474>
- (13) Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, et al. Common genetic variation in the ABCB1 gene is associated with the cholesterol-lowering effect of simvastatin in males. *Pharmacogenomics*. 2009;10(11):1743-51.
- (14) Rebecchi IM, Rodrigues AC, Arazi SS, et al. ABCB1 and ABCC1 expression in peripheral mononuclear cells is influenced by gene polymorphisms and atorvastatin treatment. *Biochem Pharmacol*. 2009;77(1):66-75. Epub 2008 Sep 21.
- (15) Bourbon M, Alves, AC, Rato Q. Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa: divulgação de interesse público, introdução e metodologia. Lisboa: INSA, 2016 (no prelo).
- (16) 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*. 2012;491(7422):56-65. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3498066/

artigos breves_ n. 4

- (17) NHLBI Exome Sequencing Project (ESP). Exome Variant Server [Em linha]. Seattle, WA: University of Washington. Disponível em: <http://evs.gs.washington.edu/EVS/>. [consult. 1/1/2016].
- (18) Exome Aggregation Consortium (ExAC). ExAC Browser (Beta) [Em linha]. Cambridge, MA: Broad Institute. Disponível em: <http://exac.broadinstitute.org>. [consult. 1/6/2016]
- (19) Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, et al. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16(12):873-9.
- (20) Furtado C. Medicamentos do aparelho cardiovascular: uma análise dos padrões de utilização e despesa em Portugal Continental entre 2000 e 2011. Lisboa: INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, 2012. www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Relatorio_ApCardiovascular.pdf/96b42ac9-2e4e-4992-91a5-b6de3e0c25a4
- (21) Furtado C, Oliveira R. Estatinas: utilização, despesa e variações regionais e internacionais entre 2000 e 2013.; Lisboa: INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, 2014. www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Rel_estatinas_102014.pdf/f89db5dd-a959-4cc6-a3f4-217027c4a0fd
- (22) Direção-Geral da Saúde. Norma nº 019/2011, de 28/09/2011 (atualiz. 11/05/2017). Abordagem terapêutica das dislipidemias no adulto. www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0192011-de-28092011.aspx
- (23) Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev*. 2011;63(1):157-81. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002857>

O que acontece quando as crianças com autismo crescem? Um estudo exploratório

What happens when children with autism grow? An exploratory study

Célia Rasga, Astrid M. Vicente

astrid.vicente@insa.min-saude.pt

Departamento Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal.

_Resumo

Embora o *focus* de serviços e investigação na Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) se centre na infância e adolescência, há um reconhecimento crescente que a PEA é uma perturbação que se mantém ao longo da vida. No entanto, embora os serviços de saúde, educação e sociais para crianças com PEA estejam estabelecidos, os recursos para adultos com esta perturbação são muito menos estruturados e evidenciam fragilidades. Neste estudo discutimos a estrutura organizacional de serviços para adultos com PEA em Portugal e exploramos as práticas relativamente ao desenvolvimento de abordagens multidisciplinares, à gestão das comorbilidades, à gestão das transições durante a vida adulta e ao cuidado do idoso com PEA, e identificamos ações que melhorem o acesso ao diagnóstico e suporte pós-diagnóstico. Para o efeito, contactámos 15 instituições envolvidas em cuidados de adultos com PEA em Portugal e sintetizamos as principais ideias expressas pelos informantes relativamente ao que está a ser feito em Portugal. Concluímos que é necessária uma investigação mais sistematizada e detalhada sobre os serviços de apoio a adultos com PEA; em particular, é necessário obter mais evidência sobre as necessidades desta população relativamente à saúde, ocupação, residência, transições de vida e envelhecimento, de forma a programar e implementar soluções adequadas para o adulto que tenham em consideração as suas capacidades e competências.

_Abstract

Although Autism Spectrum Disorder (ASD) services and research are focused primarily on children, there is increasing recognition that ASD is a lifelong disorder. However, although health, education and social services for children with ASD are relatively well established, service provision for adults with ASD still shows many weaknesses, and concrete information on best practices is scarce. In this study, we discuss the organizational structure of services for adults with ASD in Portugal and explore the current practices for the development of multidisciplinary support approaches, for management of co-morbidity, for the management of transitions during adult life and for care for the autistic elder, and identify actions that improve access to diagnosis and post-diagnostic support. To gather qualitative information on these issues, we have contacted 15 institutions involved in adult care in Portugal, and synthesize the main ideas expressed by key informants regarding what is being done in Portugal. We conclude that further detailed investigation of service provision for adults with PEA is required. In particular, there is a need to better understand the needs of adults with ASD, including health, occupation, transitions, aging and residential solutions, in order to provide evidence for the development and implementation of adequate resources for adults that take into account their skills and competencies.

_Introdução

A Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) é caracterizada por um défice na comunicação e interação social e pela presença de comportamentos repetitivos, restritos e estereotipados (1). Num estudo de prevalência da PEA em Portugal, efetuado em 2000-2001, aproximadamente uma em cada mil crianças era diagnosticada com PEA (2).

Em geral, estão hoje implementadas medidas médicas, educativas e sociais para apoio das crianças com autismo (3), mas o que acontece quando estas crianças crescem? Quais as perspetivas de vida para um adulto com PEA? Há formas de inverter o processo de exclusão social aos quais, com frequência, estes adultos estão expostos?

A transição para a idade adulta apresenta um conjunto de desafios e possibilidades para o adulto com PEA. O sucesso desta transição depende não apenas do seu nível de funcionalidade e autonomia, mas também das estruturas existentes para o apoiar. Neste sentido, a necessidade de evidência útil sobre serviços disponíveis está a aumentar, à medida que um crescente número de crianças com PEA avança para a idade adulta. Estudos recentes mostraram que a base de evidência sobre serviços para adultos com PEA está subdesenvolvida e pode ser considerada um campo de investigação relativamente pouco informado (4,5). Por outro lado, há algumas décadas o autismo recebia muito menos atenção das comunidades médicas e de educação do que recebe hoje, o que significa que existem possivelmente muitos adultos ou idosos sem registo, sem diagnóstico correto e sem apoio especializado. O aumento de prevalência da PEA que se tem vindo a observar globalmente (6) reforça ainda mais a necessidade de obter evidência sobre as necessidades e capacidades dos adultos com PEA, para programação adequada dos recursos necessários para esta população.

No âmbito do projeto *Autism Spectrum Disorder in the European Union* (ASDEU) (<http://asdeu.eu/>), desenvolvemos este estudo exploratório com o objetivo de compreender melhor os serviços e práticas de cuidados para adultos com PEA que existem em Portugal. Em conjunto com outros países europeus que participam no projeto ASDEU, pretende-se criar um quadro abrangente na União Europeia que permita a adoção de uma perspetiva de ciclo de vida para indivíduos com PEA.

_Objetivos

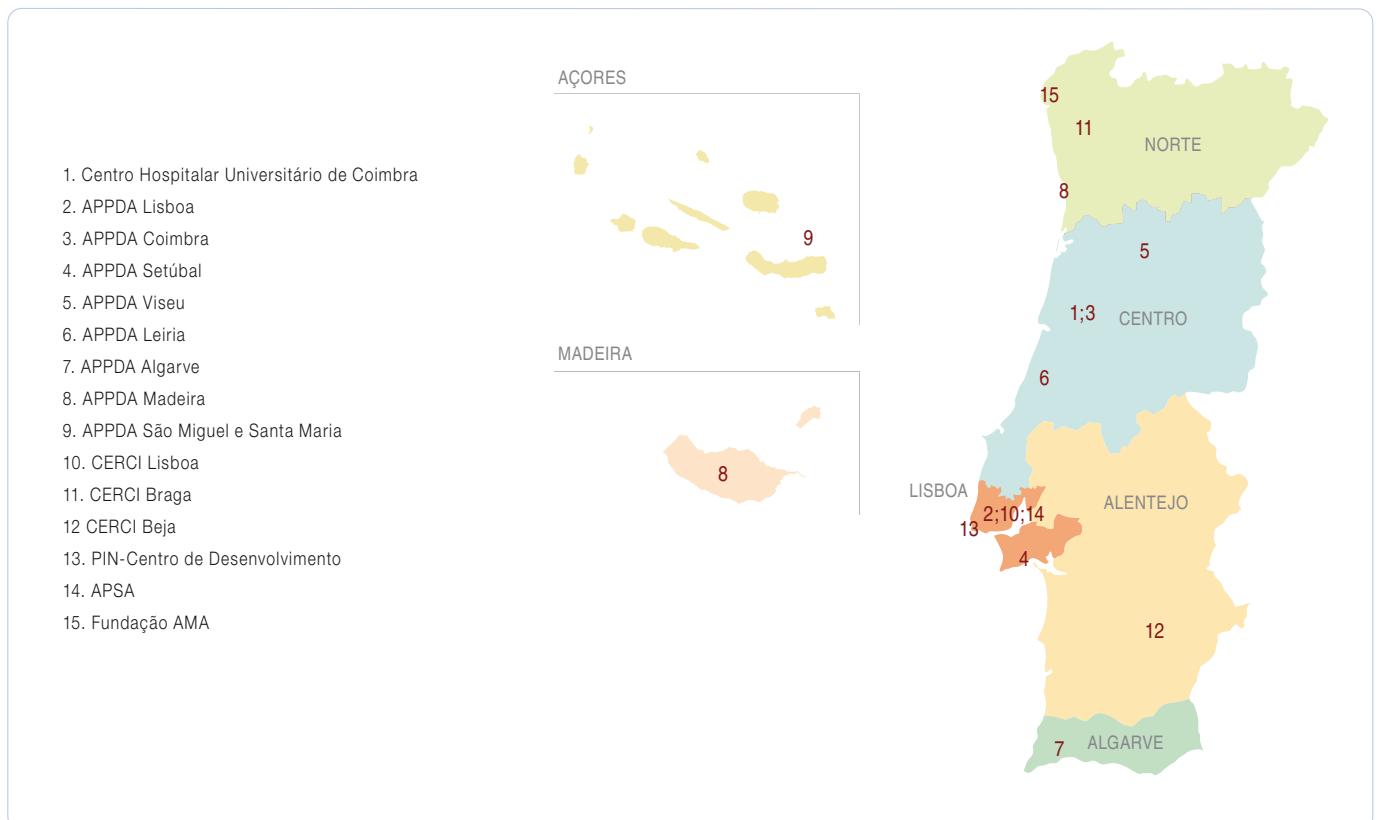
Identificar as práticas em Portugal relativas a 1) desenvolvimento de abordagens multidisciplinares adequadas à PAE na idade adulta, 2) gestão das comorbilidades associadas à PEA no adulto, 3) gestão das transições durante a vida adulta, 4) cuidados do idoso com PEA e finalmente 5) identificar ações que melhorem o acesso ao diagnóstico e suporte pós-diagnóstico

quando a PEA é detetado na idade adulta.

_Método

De forma a obter uma representação alargada dos serviços disponíveis e condições de vida do adulto com PEA, fizemos um levantamento de entidades e instituições em Portugal Continental e Ilhas que abrangessem os níveis nacional e regional, publicas e privadas e com influência nas condições de vida do adulto com PEA (figura 1). Contactámos 15 destas instituições, e entrevistámos telefonicamente um responsável de cada uma. Durante uma conversa telefónica de aproximadamente 1 hora, explicámos o objetivo do estudo e, com base num guião previamente definido, colocámos questões relativas a cada um dos cinco objetivos específicos acima referidos. Todas as entrevistas foram transcritas.

Figura 1: Organizações portuguesas de infraestruturas de cuidados.



Resultados

Organizações em Portugal

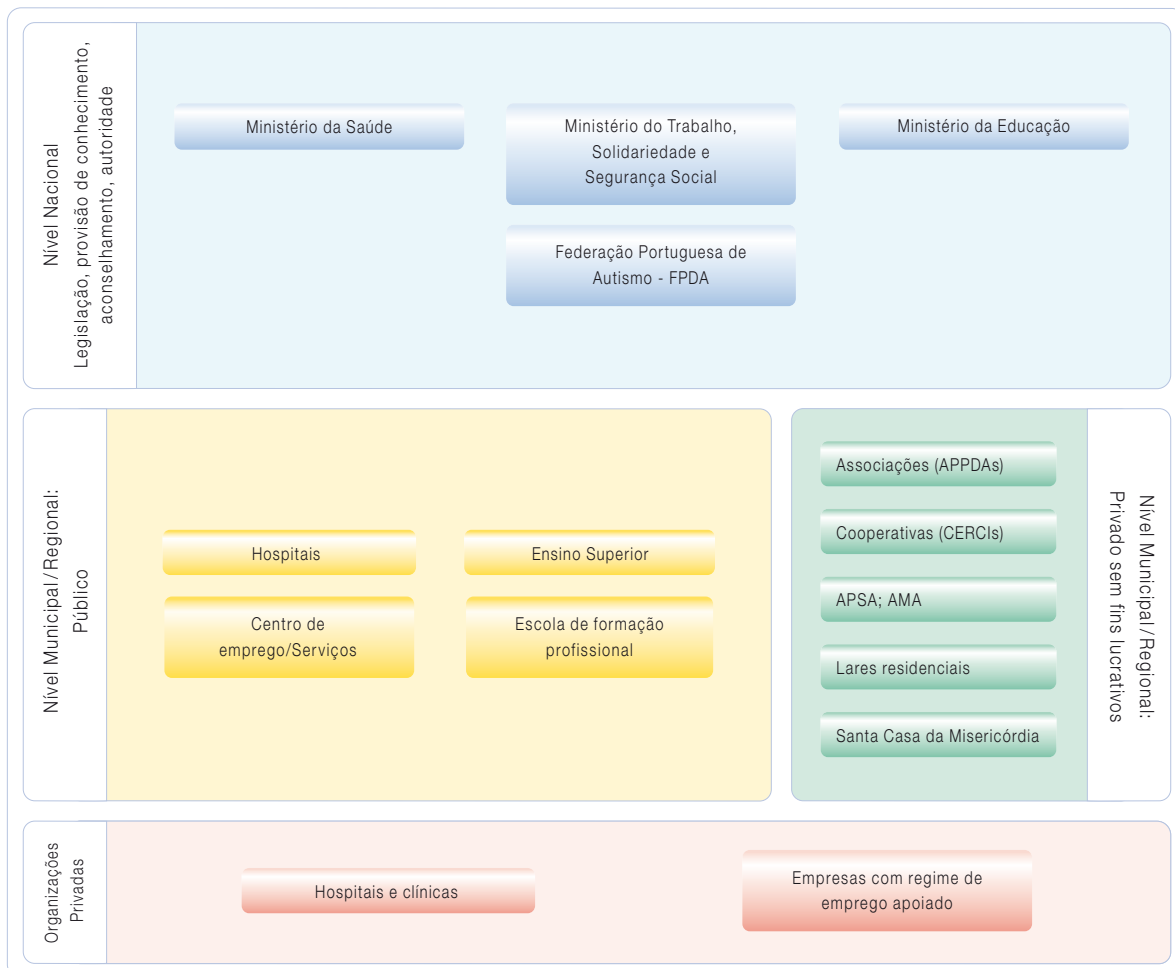
Existem três ministérios com jurisdição nacional (figura 2, área azul) que gerem a legislação, a provisão de conhecimento, o aconselhamento e a autoridade em questões relacionadas com a saúde, educação e apoio social para adultos com autismo. A legislação vigente está definida para pessoas com incapacidade e não é específica para a PEA. No plano social e de saúde a legislação abrange todo o ciclo de vida, enquanto ao nível educativo está limitada ao ensino básico e secundário.

Em relação à estrutura organizacional de serviços disponíveis para a PEA, foram identificadas primariamente instituições privadas sem fins lucrativos, as quais pertencem em grande parte a duas organizações abrangentes (figura 2, área verde):

A Associação Portuguesa para as Perturbações do Desenvolvimento e do Autismo (APPDA) inclui múltiplas associações que funcionam como Instituições Particulares de Solidariedade Social (IPSS) regionais independentes, a maioria federada sob a Federação Portuguesa de Autismo. Estas associações promovem a proteção dos direitos dos pacientes e das famílias e a melhoria da sua qualidade de vida. Muitas disponibilizam serviços de intervenção psicopedagógica e apoio às pessoas com PEA e famílias, incluindo Centros de Atividades Ocupacionais (CAO) que abrangem crianças, jovens e adultos e, alguns casos, têm lares residenciais.

A Cooperativa de Educação e Reabilitação de Cidadãos com Incapacidades (CERCI), inclui várias Cooperativas de Solidariedade Social com fins não lucrativos, de âmbito regional, as quais são entidades de referência no contexto da inclusão

Figura 2: Estrutura organizacional de serviços para adultos com Perturbação do Espectro do Autismo.



social, proporcionando melhor qualidade de vida e diferentes formas de viver em comunidade a pessoas com deficiência intelectual e múltiplas deficiências. As CERCI's oferecem serviços de apoio e intervenção psicopedagógica e os seus CAOs servem muitos adultos com PEA. Contudo não são específicas para pessoas com PEA, tendem a abranger essencialmente casos mais graves com problemas cognitivos acentuados e não incluem serviços residenciais.

Existem ainda algumas outras associações não abrangidas por estas duas organizações, e dirigidas especificamente a pessoas com PEA, que oferecem ocupação, apoio para diagnóstico e intervenção e, nalguns casos, lares residenciais. São exemplos a Fundação AMA (Associação de Amigos do Autismo) e a Associação Portuguesa de Síndrome de Asperger (APSA).

No geral, todas as instituições contactadas dispõem de equipas multidisciplinares para apoio e intervenção e CAOs, onde os adultos podem desenvolver atividades como jardinagem, música ou exercício físico. Nalguns casos, estas associações desenvolveram programas para emprego protegido, estabelecendo redes com empresas ou outras instituições (por exemplo a APSA). No entanto, a capacidade de absorção destes programas é ainda muito limitada.

Centros de desenvolvimento privados prestam serviços de diagnóstico e intervenção médica e psicopedagógica mas, embora estendam este apoio a jovens adultos, são essencialmente dirigidos para crianças e abrangem PEA e outros problemas de desenvolvimento (figura 2, área rosa).

No sistema público (figura 2, área amarela) e em termos de saúde, os adultos com autismo são seguidos normalmente por consultas de psiquiatria, que lidam essencialmente com as comorbilidades psiquiátricas. Outros problemas médicos são tratados em consultas de especialidade. Os raros hospitais psiquiátricos que ainda existem em Portugal internam alguns casos de autismo muito graves. Algumas IPSS que desenvolvem a sua ação no âmbito da Saúde Mental e Psiquiatria (figura 2), como por exemplo o Instituto das Irmãs Hospitaleiras do Sagrado Coração de Jesus, o Instituto São João de Deus e a Santa Casa

da Misericórdia, oferecem também possibilidade de residência para casos graves, e têm múltiplos programas de ocupação e acompanhamento, mas não são específicos para autismo.

Condições de vida de adultos com PEA

Em relação às questões formuladas, com base no guião sobre as condições de vida de adultos com PEA, foi referido por estas instituições que, na maioria dos casos, o indivíduo com PEA tem diagnóstico realizado durante a infância ou adolescência e, quando entra numa associação na idade adulta, já tem diagnóstico conhecido. Muitos desses adultos já estão integrados nessas organizações desde a infância. São raros os casos de diagnóstico desta perturbação na idade adulta. Nestas instituições é muito raro o contacto com um idoso com PEA. A pessoa mais velha que nos foi referida encontra-se na APPDA Lisboa e tem 54 anos.

A transição para a vida adulta foi-nos referida como de grande complexidade. Quando a pessoa com PEA deixa a escola regular, será desejável que possa encontrar uma solução para desenvolver as suas capacidades ou ter alguma forma de ocupação. Nesta fase não existe uma resposta adequada dos serviços sociais, de educação e saúde, uma vez que as mesmas práticas se aplicam a todas as pessoas com PEA, independentemente do nível de autonomia individual. Este facto torna esta transição difícil para as pessoas com PEA e para as suas famílias, uma vez que há poucas soluções para a sua ocupação, nomeadamente para educação (por exemplo no ensino superior adaptado) ou emprego protegido. No entanto, encontramos algumas instituições que já projetam um caminho para a autonomia, com acompanhamento de equipas multidisciplinares, com base num projeto de vida e desenvolvimento de competências pessoais e sociais. Também encontramos algumas universidades que disponibilizam recursos e apoios para receber adultos com PEA.

Desde logo foi equacionado o problema residencial, uma vez que a oferta nacional de soluções residenciais especializadas para adultos com PEA é muito escassa. Das 15 associações privadas sem fins lucrativos contactadas, apenas 3 oferecem

este serviço. A APPDA com maior oferta residencial é a de Lisboa, que acomoda 37 pessoas, no entanto tem uma lista de espera de dezenas de adultos. Outras IPSS têm soluções para casos graves. São em particular limitadas as ofertas de soluções para adultos com maior autonomia.

Também aos 18 anos a pessoa com PEA tem alta dos serviços de pediatria que o acompanharam durante a infância e adolescência, e os jovens adultos passam a ser seguidos pelos serviços hospitalares de psiquiatria. Esta transição é também complexa, porque existem poucas consultas de adulto com especialização em autismo e em geral estas não têm equipas multidisciplinares que possam adequadamente providenciar os cuidados médicos específicos necessários, nomeadamente em relação à gestão das comorbilidades. A desejável articulação entre os serviços médicos e estruturas educativas e sociais é muito limitada quer na fase de transição quer na idade adulta, e faz-se mais frequentemente através das associações.

_Discussão e conclusões

Embora tenhamos encontrado pontos positivos, a opinião geral foi de que existem muitas carências no apoio adequado de adultos com PEA, em particular tendo em consideração o seu nível de autonomia e capacidade.

Foi sublinhada a necessidade de mais informação e de mais formação sobre esta perturbação na idade adulta, para profissionais da saúde, educação e serviço social e decisores políticos, no sentido de melhorar a compreensão sobre o que é o autismo. É crucial construir pontes entre a pediatria e a idade adulta na esfera da saúde, educação e apoio social. Para tal, é preciso repensar as políticas de saúde mental para a PEA, incluindo as práticas de diagnóstico e sobretudo de intervenção; é fundamental adaptar a legislação e as práticas das instituições académicas, de forma a adequá-las para os adultos em transição que podem realizar um percurso académico; e é necessário promover a integração no mundo laboral, com mediadores para a relação entre o adulto com PEA e o empregador. É ainda fundamental resolver a escassez de residências para adultos com PEA, com condições adequadas ao seu nível de autonomia.

É preciso ter em consideração o aumento da prevalência da PEA nas últimas décadas, para valores globais da ordem de 1% (6). É fundamental a consciencialização da necessidade de intervir rapidamente, de forma a proporcionar ao adulto com PEA os recursos adequados para uma vida produtiva e mais independente. O trabalho qualitativo aqui exposto faz parte de um levantamento a nível europeu para construção de um inquérito estruturado sobre a vida do adulto com PEA. Este inquérito será um instrumento da maior utilidade para recolha de evidência científica de forma abrangente e sistemática, que permita a definição de políticas sociais, educativas e de saúde adequadas ao adulto com PEA.

Referências bibliográficas:

- (1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
- (2) Oliveira G, Ataíde A, Marques C, et al. Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(10):726-33. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.2007.00726.x/epdf>
- (3) van Schalkwyk GI, Volkmar FR. Autism Spectrum Disorders: Challenges and Opportunities for Transition to Adulthood. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2017;26(2):329-39.
- (4) Shattuck PT, Roux AM, Hudson LE, et al. Services for Adults With an Autism Spectrum Disorder. *Can J Psychiatry*. 2012; 57(5): 284-91. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3538849/
- (5) Murphy CM, Wilson CE, Robertson DM, et al. Autism spectrum disorder in adults: diagnosis, management, and health services development. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1669-86. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4940003/
- (6) Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res*. 2012;5(3):160-79. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3763210/

Interações gene-ambiente na perturbação do espectro do autismo

Gene-environment interactions in autism spectrum disorder

João Xavier Santos¹⁻⁴; Célia Rasga^{1,2}; Ana Rita Marques¹⁻⁴; Muhammad Asif¹⁻⁴; Astrid Moura Vicente^{1,2,4,5}

astrid.vicente@insa.min-saude.pt

(1) Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal.

(2) Instituto de Biosistemas e Ciências Integrativas, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

(3) Programa doutoral BioSys - Sistemas Biológicos, Genómica Funcional e Integrativa. Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

(4) Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

(5) Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal.

_Resumo

A Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) tem uma heritabilidade estimada de 50%, indicativa de uma componente genética que pode ser modulada por fatores ambientais. A evidência de associação com autismo de alguns compostos potencialmente tóxicos levou-nos a colocar a hipótese de que genes envolvidos em processos de destoxificação e regulação da permeabilidade de barreiras fisiológicas (p. ex. placenta, hematoencefálica) são candidatos para a PEA. Neste trabalho definimos uma lista de 519 genes de destoxificação e das barreiras de permeabilidade, e comparamos a frequência de *Copy Number Variants* (CNVs) nestes genes em 2446 crianças com PEA, recrutadas através do *Autism Genome Project* (AGP), com 10355 controlos sem patologia neuropsiquiátrica da *Database of Genomic Variants*. Como validação, foram avaliados indivíduos com PEA da *Simons Foundation Autism Research Initiative* (SFARI) (N=1124). Verificou-se que 555 (22,7%) indivíduos com PEA apresentavam CNVs contendo 173 dos 519 genes de interesse, 31 dos quais foram encontrados exclusivamente em pacientes com PEA, enquanto 23 genes eram significativamente mais frequentes em CNVs de indivíduos com PEA do que em controlos. Múltiplos dos genes identificados estão envolvidos no transporte através de barreiras fisiológicas ou na destoxificação de toxinas relevantes para a PEA. Este estudo reforça a hipótese de que, em indivíduos geneticamente suscetíveis, a exposição a fatores ambientais potencialmente tóxicos pode contribuir para a PEA.

_Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) has an estimated heritability of 50%, indicating a genetic component that may be modulated by the environment. Recent studies implicate exposure to specific toxins in ASD etiology. We thus hypothesize that genes involved in detoxification and regulation of physiological barrier permeability processes (e.g. placenta, blood-brain barrier) are plausible candidates for ASD etiology. In this study we defined a candidate list of 519 detoxification and barrier permeability genes that may interact with toxicants relevant for ASD. We compared the frequency of *Copy Number Variants* (CNVs) targeting these genes in 2446 ASD patients, recruited through the *Autism Genome Project*, and 10355 controls without neuropsychiatric disease from the *Database of Genomic Variants*, and validated results in 1124 ASD subjects from the *Simons Foundation Autism Research Initiative*. We found that 173 of the 519 detoxification and barrier genes were targeted by CNVs from 555 (22.7%) individuals with ASD. Of these genes, 31 were exclusively targeted by CNVs in ASD subjects and 23 were significantly more frequent in ASD than in controls.

Network analysis showed that many of these genes are involved in the transport through physiological barriers or the detoxification of potential toxicants relevant for ASD. This study reinforces the hypothesis that the exposure to environmental factors in genetically susceptible individuals may contribute to ASD risk.

_Introdução

A Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) é uma perturbação do neurodesenvolvimento, fenotipicamente complexa, com uma prevalência global estimada em cerca de 1% e um rácio masculino:feminino de 1:4. Esta condição é caracterizada por défices na comunicação e interação social e comportamentos repetitivos e estereotipados, aos quais podem estar associadas outras alterações de comportamento e comorbilidades (1).

Na última década, estudos de grande dimensão identificaram um número significativo de fatores genéticos que contribuem para a suscetibilidade para o autismo. Múltiplas variantes genéticas raras, em particular alterações nucleotídicas e Variantes de Número de Cópias (*Copy Number Variants*, CNVs), são responsáveis por uma fração considerável dos casos de PEA (2). No entanto, as alterações genéticas identificadas não explicam totalmente a etiologia desta condição. Estudos recentes estimam a heritabilidade da PEA em cerca de 50% (3), sugerindo um papel importante de fatores epigenéticos e ambientais. Esta hipótese é reforçada pela observação consistente de que a exposição pré-, peri e pós-natal a potenciais toxinas ambientais, incluindo metais pesados, ftalatos ou bisfenol A, está associada ao desenvolvimento da perturbação (4,5). Atualmente, um modelo poligénico e multifatorial, assumindo interações entre genes e ambiente, é uma possível explicação para a PEA.

As barreiras fisiológicas de permeabilidade, incluindo a placenta, a barreira hematoencefálica e os cílios respiratórios, são cruciais na regulação da exposição a toxinas ambientais, particularmente durante o neurodesenvolvimento. Processos de destoxificação são fundamentais para a remoção das toxinas pelo organismo. Assim, colocamos a hipótese de que genes que codificam moléculas envolvidas nestes processos são possíveis candidatos na mediação de uma maior suscetibilidade ao efeito de toxinas ambientais, em indivíduos com PEA.

_Objetivo

Neste estudo pretendemos identificar variantes em genes de destoxificação e das barreiras de permeabilidade que possam interagir com fatores ambientais na PEA, e detetar situações em que uma suscetibilidade genética às referidas toxinas possa contribuir para o desenvolvimento da perturbação.

_Materiais e métodos

Fatores ambientais relevantes para a etiologia da PAE e genes envolvidos nos processos de destoxificação e permeabilidade das barreiras (genes-alvo) foram selecionados através de revisão sistemática da literatura e de bases de dados, incluindo a *Human Protein Atlas* (www.proteinatlas.org/) (6) e a *The Toxin and Toxin-Target Database* (www.t3db.ca/) (7). Para a identificação de interações entre os genes-alvo e fatores ambientais relevantes para a PEA, a *Comparative Toxigenomics Database* (<http://ctdbase.org/>) (8) foi utilizada.

CNVs que incluíam genes-alvo e o respetivo padrão de transmissão foram obtidos de dois *datasets* de indivíduos com PEA: *Autism Genome Project* (AGP) (2) (n=2446) e *Simons Foundation Autism Research Initiative* (SFARI) (9) (n=1124). Como controlo, foram usados dados de duas populações constituídas por indivíduos adultos (n=10355), sem historial de doença neurológica, (10,11) publicamente acessíveis através da *Database of Genomic Variants* (<http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>). As populações com PEA e controlo selecionadas foram genotipadas utilizando plataformas da Illumina.

A análise estatística (Teste de Fisher ou Teste do χ^2) foi realizada usando o ambiente de desenvolvimento integrado R. O teste de Bonferroni para comparações múltiplas foi aplicado.

_Resultados

Da literatura e bases de dados, foram identificadas 8 toxinas particularmente relevantes para a PEA e 519 genes envolvidos nos processos de destoxificação e permeabilidade das barreiras (genes-alvo) (tabela 1 e figura 1). A presença destes genes em CNVs de indivíduos com PEA dos *datasets* AGP e SFARI foi analisada.

No *dataset* AGP, 555 (22,7%) dos indivíduos com PEA apresentavam CNVs contendo 173 (33,3%) dos 519 genes-alvo (tabela 1). Destes 173 genes, 31 eram alterados por CNVs apenas em indivíduos com PEA e não por CNVs de indivíduos controlo (tabela 1). O gene mais frequentemente deletado ou duplicado por CNVs exclusivamente na PEA foi o *STS* (0,49%), seguido de *CYP2D6* e *ARFS*. Dos 173 genes-alvo, 23 apresentavam-se alterados por CNVs com uma frequência significativamente superior em indivíduos com PEA comparativamente a controlos, após correção de Bonferroni para comparações múltiplas ($P < 3.52 \times 10^{-4}$) (tabela 1). Entre estes encontravam-se 8 genes que codificam UDP-glucuronosiltransferases (UGTs), três genes que codificam glutionas S-transferases (GSTs) e dois genes codificantes de proteínas do sistema de transporte molecular ABC (ABCs). Observou-se uma tendência para um aumento na percentagem de duplicações em relação a deleções que incluem os genes-alvo, em particular para genes exclusivamente encontrados em CNVs de indivíduos com PEA. No entanto, estas diferenças não foram estatisticamente significativas. Relativamente ao padrão de transmissão de CNVs contendo genes-alvo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas havendo, no entanto, um aumento do número de CNVs *de novo* contendo genes exclusivamente ou mais frequentemente presentes em indivíduos com PEA. Isto poderá sugerir um potenciamento do efeito de toxinas ambientais por variantes não herdadas dos pais em indivíduos com PEA.

Os resultados do *dataset* AGP foram validados usando o grupo de pacientes do *dataset* SFARI. 8 dos 31 genes exclusivos da PEA e 7 dos 23 genes mais frequentes na PEA no AGP foram também encontrados exclusivamente ou em frequência significativamente superior em indivíduos com PEA no *dataset* SFARI (tabela 1).

Verificou-se ainda que 48 dos 54 genes associados à PEA interagem com uma ou várias das 8 toxinas relevantes para esta perturbação. A maioria destas toxinas atravessa barreiras fisiológicas e funciona como disruptores endócrinos. Foi notado que genes como *ABCC1*, *ABCG2* e *GSTM1* são ubíquos, interagindo com várias toxinas (figura 1). Outros genes como, *STS* e alguns *UGTs*, têm alvos mais específicos.

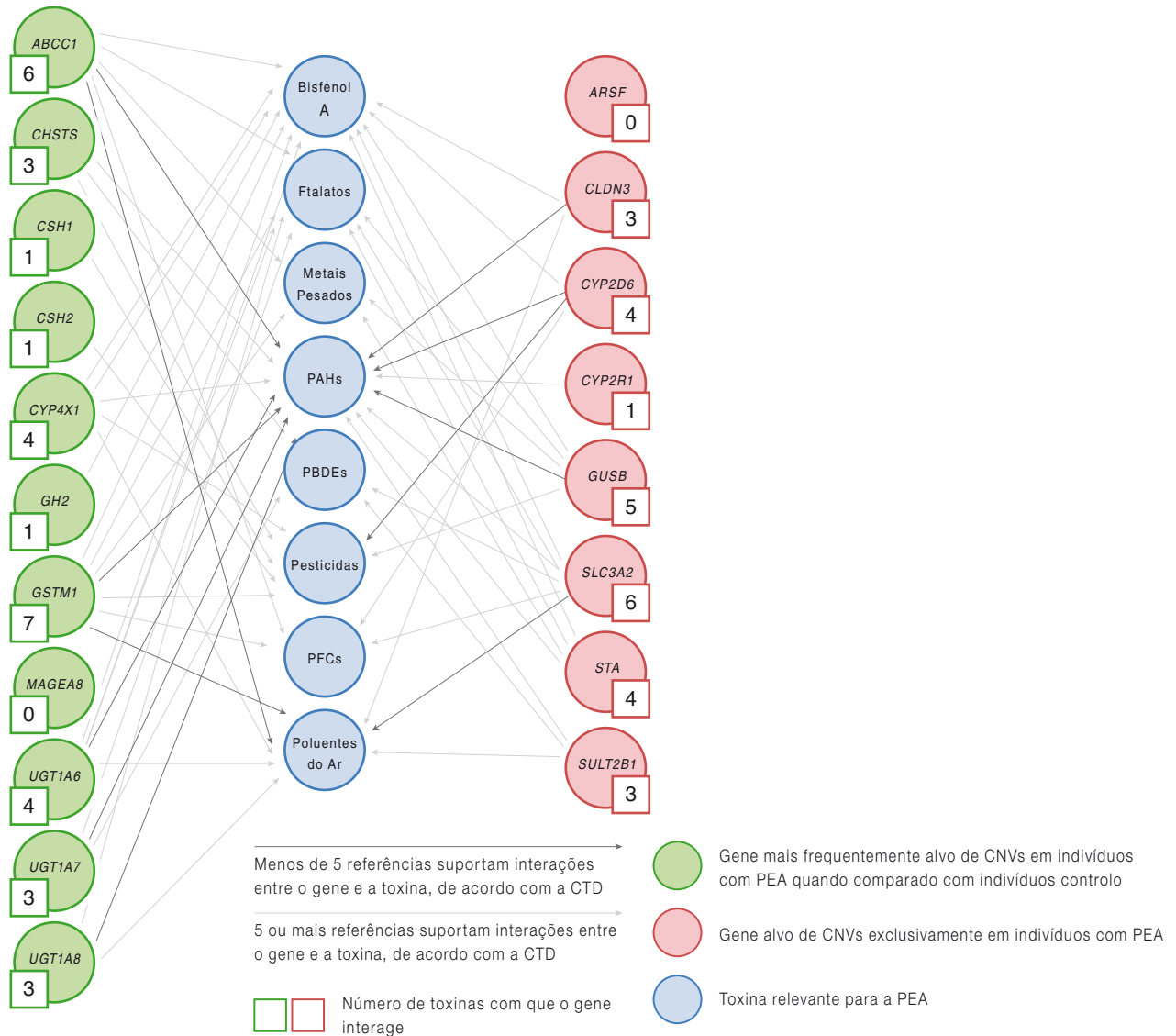
Processos relacionados com metabolismo de xenobióticos encontram-se enriquecidos nos genes encontrados (*CYP450s*, *UGTs*, *GSTs* e *ARSs*). Notavelmente, o gene *GSTM1*, que codifica uma enzima envolvida na destoxificação de toxinas ambientais e produtos de stresse oxidativo, foi previamente implicado na etiologia da PEA (12).

Tabela 1: Associação de genes-alvo duplicados ou deletados por CNVs com a Perturbação do Espectro do Autismo (dados dos datasets AGP e SFARI).

Genes mais frequentemente encontrados em CNVs de indivíduos com PEA, comparativamente a indivíduos controlos, após correção para comparações múltiplas									Genes exclusivamente encontrados em CNVs de indivíduos com PEA		
Gene	Dataset AGP				Dataset SFARI				Gene	Dataset AGP	Dataset SFARI
	AGP n(%)	DGV n(%)	Estatística de Teste	P-value	SFARI n(%)	DGV n(%)	Estatística de Teste	P-value		AGP n(%)	SFARI n(%)
<i>GSTM1</i>	20 (0,82)	5 (0,05)	56.21	6.5x10 ⁻¹⁴	2 (0,18)	5 (0,05)	1.07	1.4x10 ⁻⁰¹	<i>STS</i>	12 (0,50)	7 (0,62)
<i>CYP4X1</i>	17 (0,70)	2 (0,02)	56.48	6.6x10 ⁻¹¹	7 (0,62)	2 (0,02)	16.44	2.6x10 ⁻⁰⁶	<i>CYP2D6</i>	9 (0,37)	5 (0,44)
<i>CHST5</i>	33 (1,35)	38 (0,37)	32.85	9.9x10 ⁻⁰⁹	23 (2,05)	38 (0,37)	50.96	9.4x10 ⁻¹³	<i>ARSF</i>	5 (0,20)	1 (0,09)
<i>CSH1</i>	19 (0,78)	13 (0,13)	31.09	2.5x10 ⁻⁰⁸	9 (0,80)	13 (0,13)	20.76	5.2x10 ⁻⁰⁶	<i>GUSB</i>	3 (0,12)	1 (0,09)
<i>UGT1A8</i>	14 (0,57)	6 (0,06)	30.35	3.6x10 ⁻⁰⁸	3 (0,27)	6 (0,06)	3.30	5.0x10 ⁻⁰²	<i>CLDN3</i>	1 (0,04)	4 (0,36)
<i>MAGEA8</i>	16 (0,65)	9 (0,09)	29.81	4.8x10 ⁻⁰⁸	15 (1,33)	9 (0,09)	69.78	6.6x10 ⁻¹⁷	<i>CYP2R1</i>	1 (0,04)	1 (0,09)
<i>UGT1A10</i>	13 (0,53)	6 (0,06)	26.83	2.2x10 ⁻⁰⁷	3 (0,27)	6 (0,06)	3.30	5.0x10 ⁻⁰²	<i>SLC3A2</i>	1 (0,04)	1 (0,09)
<i>UGT1A6</i>	11 (0,45)	5 (0,05)	22,43	2.2x10 ⁻⁰⁶	3 (0,27)	5 (0,05)	4.17	3.6x10 ⁻⁰²	<i>SULT2B1</i>	1 (0,04)	1 (0,09)
<i>UGT1A7</i>	11 (0,45)	5 (0,05)	22,43	2.2x10 ⁻⁰⁶	3 (0,27)	5 (0,05)	4.17	3.6x10 ⁻⁰²			
<i>UGT1A9</i>	11 (0,45)	5 (0,05)	22,43	2.2x10 ⁻⁰⁶	3 (0,27)	5 (0,05)	4.17	3.6x10 ⁻⁰²			
<i>ABCC1</i>	11 (0,45)	4 (0,04)	25.16	7.7x10 ⁻⁰⁶	8 (0,71)	4 (0,04)	14.63	2.9x10 ⁻⁰⁶			
<i>CSH2</i>	14 (0,57)	12 (0,12)	18.15	2.0x10 ⁻⁰⁵	8 (0,71)	12 (0,12)	17.41	3.0x10 ⁻⁰⁵			
<i>GH2</i>	14 (0,57)	13 (0,13)	16.71	4.4x10 ⁻⁰⁵	8 (0,71)	13 (0,13)	16.01	6.3x10 ⁻⁰⁵			

O valor de *P* foi calculado usando o teste χ^2 ou Teste de Fisher, consoante o cumprimento dos pressupostos. Para ambos os datasets foi aplicada correção de Bonferroni para comparações múltiplas: dataset AGP: $P < 3.52 \times 10^{-4}$; dataset SFARI: $P < 4.46 \times 10^{-4}$. A cinza estão assinalados valores de *P* que têm significado estatístico em ambos os dataset AGP e SFARI.

Figura 1: ⬇ Interações gene-ambiente potencialmente relevantes para a PEA.



Na figura estão representadas interações entre genes exclusivamente ou mais frequentemente encontrados em CNVs de indivíduos com PEA, quando comparado com controlos, e 8 toxinas ambientais relevantes para a perturbação. A *Comparative Toxicogenomics Database* (CTD) foi usada para identificar as interações entre os genes e as toxinas ambientais. PAHs – Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos; PBDEs – Éteres de Difenila Polibromados; PFCs – Compostos Perfluorados

_Conclusões

Ao demonstrar que genes envolvidos na destoxificação de xenobióticos e na regulação da permeabilidade das barreiras são exclusivamente ou mais frequentemente alterados por CNVs em indivíduos com PEA, reforçamos a hipótese de que a exposição a fatores ambientais em indivíduos geneticamente suscetíveis pode contribuir para a PEA.

Futuramente, iremos avaliar um grupo de crianças portuguesas com PEA em que dados de exposição ambiental, recolhidos através de um questionário específico, de codificação geográfica e de análise de matrizes biológicas, serão integrados com dados genéticos e com informação clínica. Nomeadamente, dentes decíduos, que são um repositório para a exposição a toxinas durante diferentes fases do neurodesenvolvimento, serão analisados.

Referências bibliográficas:

- (1) Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res.* 2012;5(3):160-79.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3763210/
- (2) Pinto D, Delaby E, Merico D, et al. Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. *Am J Hum Genet.* 2014;94(5):677-94.
- (3) Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, et al. The familial risk of autism. *JAMA.* 2014;311(17):1770-7.
- (4) Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics.* 2011;128(2):344-55.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3387855/
- (5) Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, et al. Gene x Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Front Psychiatry.* 2014;5:53.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4120683/
- (6) Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science.* 2015;347(6220):1260419.
- (7) Wishart D, Arndt D, Pon A, et al. T3DB: the toxic exposome database. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(Database issue):D928-34. Epub 2014 Nov 5.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4383875/
- (8) Davis AP, Grondin CJ, Johnson RJ, et al. The Comparative Toxicogenomics Database: update 2017. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(D1):D972-D978. Epub 2016 Sep 19.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5210612/
- (9) Fischbach GD, Lord C. The Simons Simplex Collection: a resource for identification of autism genetic risk factors. *Neuron.* 2010;68(2):192-5.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.10.006>
- (10) Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet.* 2011;43(9):838-46.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3171215/
- (11) Shaikh TH, Gai X, Perin JC, et al. High-resolution mapping and analysis of copy number variations in the human genome: a data resource for clinical and research applications. *Genome Res.* 2009;19(9):1682-90. <http://genome.cshlp.org/content/19/9/1682.long>
- (12) Kanduri C, Kantojärvi K, Salo PM, et al. The landscape of copy number variations in Finnish families with autism spectrum disorders. *Autism Res.* 2016;9(1):9-16. Epub 2015 Jun 6.

Prevalência, conhecimento e controlo da diabetes em Portugal: resultados do Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015)

Prevalence, awareness and control of diabetes in Portugal: results from the first National Health Examination Survey (INSEF 2015)

Marta Barreto^{1,2}, Irina Kislaya¹, Vânia Gaio¹, Ana Paula Rodrigues¹, Ana João Santos¹, Sónia Namorado¹, Liliana Antunes¹, Ana Paula Gil¹, José Manuel Boavida³, Ana Clara Silva⁴, Patrícia Vargas⁵, Tamara Prokopenko⁶, Baltazar Nunes^{1,2}, Carlos Matias Dias^{1,2}; INSEF Research Group

marta.barreto@insa.min-saude.pt

(1) Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal.

(2) Centro de Investigação em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.

(3) Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa, Portugal.

(4) Instituto de Administração da Saúde e Assuntos Sociais, IP-RAM, Secretaria Regional da Saúde da Região Autónoma da Madeira, Funchal, Madeira, Portugal.

(5) Direção de Serviços de Cuidados de Saúde, Secretaria Regional da Saúde da Região Autónoma dos Açores, Angra do Heroísmo, Açores, Portugal.

(6) Unidade Local de Saúde do Litoral Alentejano. Unidade de Saúde Pública Alentejo Litoral, Alcácer do Sal, Portugal.

_Resumo

A Diabetes Mellitus é uma grande ameaça para a saúde pública em todo o mundo, continuando a aumentar em prevalência e significado. As estimativas da sua prevalência, conhecimento e controlo são essenciais para monitorizar as suas tendências de forma efetiva. Neste contexto, foi realizado o primeiro Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF) à população residente em Portugal, com idade compreendida entre os 25 e os 74 anos, em 2015. O INSEF consistiu num estudo transversal de prevalência, que incluía a medição do nível de HbA1c no sangue, um exame físico e uma entrevista geral de saúde. A prevalência geral de diabetes foi estimada em 9,9% (IC95%: 8,4; 11,5), sendo mais elevada nos homens do que nas mulheres (12,1% vs 7,8%). A diabetes era mais prevalente entre os indivíduos que apresentavam baixa escolaridade e sem atividade profissional. A maioria dos indivíduos diabéticos estava ciente de sua condição (87,1%) e encontrava-se a tomar medicação antidiabética (79,7%). Destes, 63,2% apresentaram níveis de HbA1c inferiores a 7,0%. A prevalência de diabetes permanece mais elevada do que as estimativas globais e europeias, embora haja maior consciencialização e melhor controlo dos objetivos clínicos relacionados com esta doença crónica.

_Abstract

Diabetes Mellitus is a major public health threat around the world, continuing to increase both in prevalence and significance. Estimates of its prevalence, knowledge and control are essential to monitor its trends effectively. In this context, the first National Health Examination Survey (INSEF) was performed on the resident population in Portugal aged between 25 and 74 years old, in 2015. The INSEF consisted of a cross-sectional prevalence study, which included the measurement of the HbA1c level in the blood, a physical examination and a general health interview. The overall prevalence of diabetes was estimated at 9.9% (95% CI: 8.4, 11.5), being higher in men than in women (12.1% vs 7.8%). Diabetes was more prevalent among individuals with low education level and without professional activity. The majority of diabetic individuals were aware of their condition (87.1%) and were taking antidiabetic medication (79.7%). Of these, 63.2% had HbA1c levels lower than 7.0%. The preva-

lence of diabetes in Portugal remains higher than the global and European estimates, although there is greater awareness and better control of the clinical objectives related to this chronic disease.

_Introdução

A diabetes constitui um problema global de saúde pública, dadas as graves consequências que podem decorrer da progressão da doença. Em Portugal, a sua prevenção e controlo tem reflexo no Programa Nacional de Saúde Prioritário – o Programa Nacional para a Diabetes (1).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que o número de pessoas diagnosticadas com diabetes tenha evoluído de 108 milhões em 1980 para 422 milhões em 2014, correspondendo a uma prevalência de 8,5% em pessoas acima dos 18 anos (2). O último estudo de base populacional com exame físico, realizado com o objetivo específico de estimar a prevalência de diabetes em Portugal, foi realizado em 2009 (PREVADIAB) (3). Neste estudo estimou-se uma prevalência de 11,7% no grupo populacional dos 20 aos 79 anos que, por extrapolação e tendo em conta o envelhecimento populacional, permitiu projetar uma prevalência de 13,1% para 2015 (4). A prevalência da diabetes aqui reportada corresponde à avaliação do nível de HbA1c (hemoglobina glicosilada) no sangue, a qual é utilizada como proxy do nível de glucose no sangue.

De acordo com o critério de diagnóstico definido pela OMS, são consideradas diabéticas as pessoas com um nível de HbA1c igual ou superior a 6,5% (2). A HbA1c tem vindo a ser cada vez mais utilizada na avaliação do nível de glucose no sangue em estudos populacionais, visto que oferece várias vantagens técnicas tanto pré-analíticas como analíticas em relação a outros métodos, podendo ser medida sem que o indivíduo se encontre em jejum (5). Por outro lado, vários estudos mostram uma correlação bastante satisfatória entre a HbA1c e a glicose no sangue em jejum (4).

_Objetivo

Este artigo tem como objetivo descrever a prevalência, o conhecimento e o controlo da diabetes na população residente em Portugal.

_Materiais e métodos

O primeiro Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF), foi realizado em 2015 pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge em colaboração com as cinco Regiões de Saúde e as duas Secretarias Regionais de Saúde das Regiões Autónomas de Saúde e com o Instituto Norueguês de Saúde Pública.

A população-alvo foi constituída por indivíduos não institucionalizados, com idade compreendida entre os 25 e os 74 anos, residentes em Portugal há mais de 12 meses e capazes de seguir uma entrevista em português. Foi definida uma amostra aleatória estratificada por região de 4200 indivíduos (600 por cada região), tendo sido alcançada uma amostra de 4911 indivíduos (6).

Todos os indivíduos selecionados foram convidados por carta e contactados por telefone para agendamento do inquérito.

O inquérito compreendeu a realização de um exame físico, entrevista pessoal e colheita de sangue de acordo com procedimentos previamente definidos (7). O trabalho de campo decorreu entre fevereiro e dezembro de 2015, tendo sido realizado por profissionais de saúde com treino específico nos procedimentos do estudo.

A prevalência da diabetes (calculada com base no nível de HbA1c igual ou superior a 6,5%, reporte de toma de medicação para diminuir o nível de glucose no sangue, prescrita por um médico, nas duas semanas anteriores à entrevista, ou reporte de diagnóstico de diabetes por um médico), do seu conhecimento (proporção de indivíduos que reportaram diagnóstico de diabetes entre o total de indivíduos diabéticos) e controlo (indivíduos com HbA1c inferior a 7,0% entre os indivíduos que autorreportaram diagnóstico de diabetes) foi estimada por sexo, grupo etário e região de saúde, tendo sido definido um nível de significância de 5%.

A qualidade dos dados, nomeadamente a variabilidade interobservador foi monitorizada ao longo do trabalho de campo (6).

O projeto foi aprovado pela Comissão Nacional de Proteção de Dados, pela Comissão de Ética do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge e pelas sete Comissões de Ética Regionais.

_Resultados

Com base nos resultados do INSEF foi possível estimar que 5,5% da população residente em Portugal com idade entre os 25 e os 74 anos, em 2015, tinha um nível de HbA1c $\geq 6,5\%$, o nível definido pela OMS para diagnóstico de diabetes. Com um nível de HbA1c entre 5,7% e 6,5% (pré-diabéticos), encontrava-se 19,0% da população. Os restantes 75,5% possuíam um nível de HbA1c $< 5,7\%$ (gráfico 1).

A prevalência da diabetes a nível nacional, com base na definição acima descrita (HbA1c $\geq 6,5\%$, toma de medicação para a diabetes ou com diagnóstico autorreportado), foi de 9,8% (IC95%: 8,4 a 11,4). Entre os homens, a prevalência foi de 12,1% (IC95%: 10,5 a 14,0) e entre as mulheres foi de 7,7% (IC95%: 5,8 a 10,1) (gráfico 2).

A prevalência da diabetes tinha uma variação de 0,9% a 23,8%, de acordo com o grupo etário, aumentando com a idade, sendo mais baixa no grupo etário dos 35 aos 44 anos (0,9%) e mais elevada no grupo etário dos 65 aos 74 anos (23,8%) (gráfico 2). Da população com um nível de HbA1c igual ou superior a 6,5%, 72,8% estavam a ser medicados.

Gráfico 1: Distribuição da prevalência de diabetes (HbA1c $\geq 6,5\%$, medicação ou autorreporte) na população residente em Portugal com idade compreendida entre os 25 e os 74 anos, em 2015, por sexo e por grupo etário.

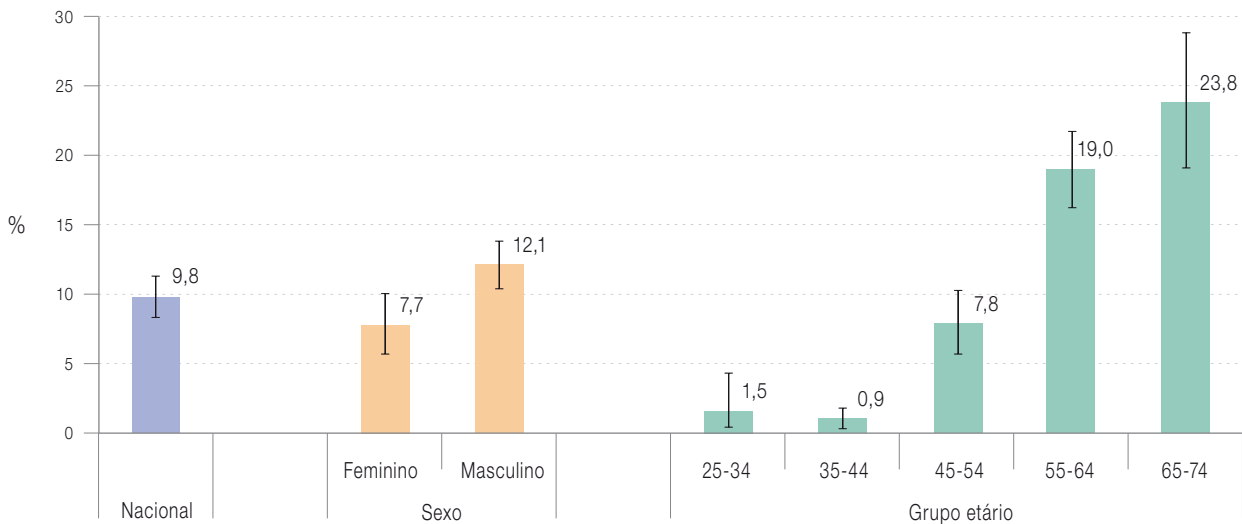
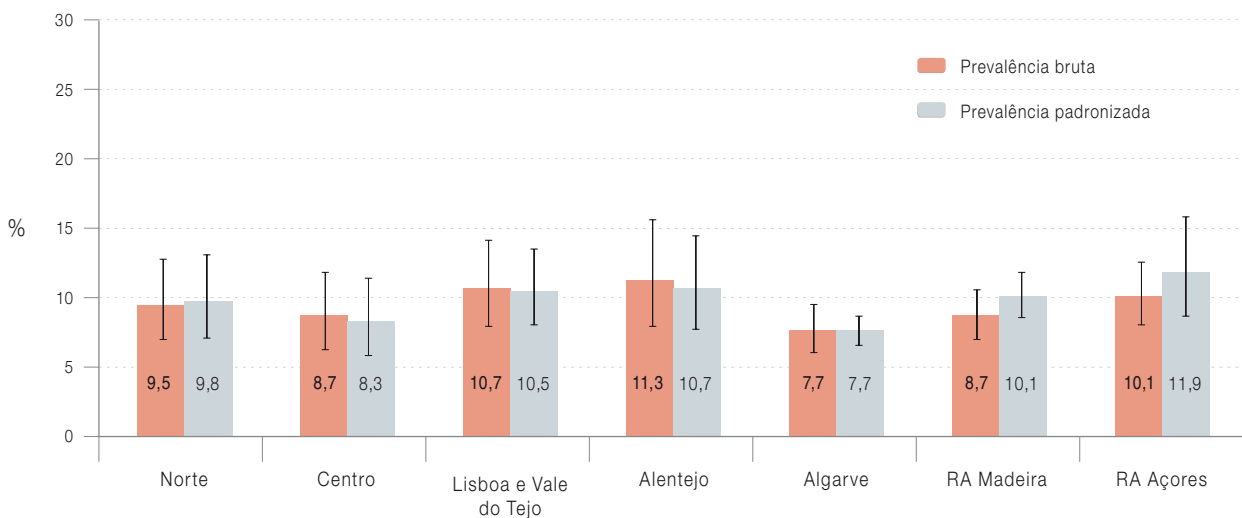


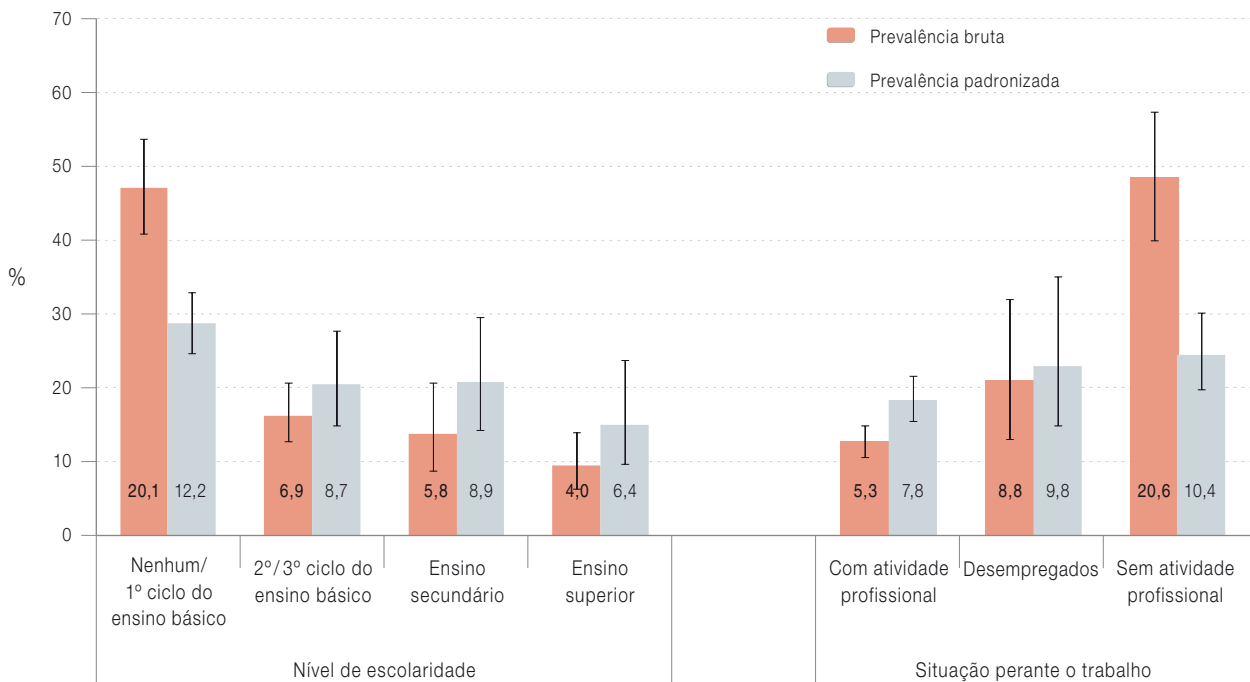
Gráfico 2: Distribuição da prevalência (bruta e padronizada para o sexo e grupo etário) de diabetes (HbA1c $\geq 6,5\%$, medicação ou autorreporte) na população residente em Portugal com idade compreendida entre os 25 e os 74 anos, em 2015, por região.



Por outro lado, considerando apenas os indivíduos que declararam estar a tomar medicação para a diabetes, observou-se que 10,7% e 35,6% apresentavam, respetivamente, os níveis de HbA1c abaixo de 5,7% e entre 5,7 e 6,5%. Cerca de 53,7% apresentavam valores de HbA1c iguais ou superiores a 6,5%. Por região, a prevalência da diabetes variou entre 7,7% no Algarve e 11,3% no Alentejo (gráfico 3).

Ao padronizar as prevalências regionais da diabetes para o sexo e grupo etário, as prevalências não se alteram substancialmente em termos de amplitude de variação, passando, no entanto, o valor mais alto a ser observado na Região Autónoma dos Açores (11,9%). Por nível de escolaridade e situação perante o trabalho, a prevalência de diabetes foi mais elevada entre indivíduos sem qualquer nível de escolaridade

Gráfico 3: Distribuição da prevalência (bruta e padronizada para o sexo e grupo etário) de diabetes ($HbA1c \geq 6,5\%$ ou medicação, medicação ou autorreporte) na população residente em Portugal com idade entre os 25 e os 74 anos, em 2015, de acordo com o nível de escolaridade e situação perante o trabalho.



ou apenas com o ensino básico (20,1%) e mais baixa entre os indivíduos com o ensino superior (4,0%). Padronizando estas estimativas para o sexo e grupo etário, a tendência mantém-se, reduzindo-se, no entanto, a amplitude de variação. A distribuição da prevalência da diabetes variou também, de acordo com a situação perante o trabalho dos participantes, observando-se a mais baixa entre os indivíduos com atividade profissional (5,3%), e a mais elevada entre os indivíduos sem atividade profissional (20,6%). Novamente, após padronização para o sexo e grupo etário, as estimativas da prevalência aproximam-se, passando a ser de 7,8% entre os indivíduos com atividade profissional e 10,4% entre os indivíduos sem atividade profissional.

Entre os 495 participantes que preenchiam os critérios de diabetes do INSEF, 87,1% tinham sido previamente diagnosticados com diabetes, deixando 12,9% dos indivíduos desconhecedores da sua condição de saúde. Dentro de indivíduos diagnosticados, 79,7% declararam tomar medicamentos antidiabéticos

prescritos por um médico nas duas semanas que precederam a entrevista. Também dentro de indivíduos diagnosticados, 63,2% tinham níveis de HbA1c controlados ($HbA1c \leq 7,0\%$).

Discussão e conclusão

A prevalência de diabetes na população residente em Portugal, com idade entre os 25 e os 74 anos, em 2015, foi de 9,8%, valor este mais elevado do que o obtido por autorreporte (8,8%) no INS 2014 (8). No entanto, os dados do INSEF mostram que existe uma grande variação na taxa de prevalência entre homens e mulheres (12,1% e 7,7%, respetivamente), o que não é observado no INS 2014 (9,4% e 8,2%, respetivamente). Em comparação com outros estudos nacionais, a estimativa da prevalência da diabetes com base no INSEF, é ligeiramente inferior à estimada pelo estudo PREVADIAB de 2009 (INSEF: 9,8%, IC95%: 8,4 a 11,4 vs PREVADIAB: 11,7%, IC95%: 10,8 a 12,6), o único estudo de âmbito nacional com medição do nível

de glucose no sangue ou prova de tolerância à glucose (PTGO) (3). No entanto, esta ligeira diferença encontrada (1,9%) pode ser explicada tendo em consideração algumas diferenças metodológicas entre ambos os estudos, tal como a população-alvo (INSEF: 25-74 anos e PREVADIAB: 20-79 anos), o método de diagnóstico usado (INSEF: HbA1c, medicação ou autorreporte e PREVADIAB: glucose ou PTGO) e o erro de amostragem associado às estimativas da prevalência. Na realidade, ao comparar os resultados do estudo PREVADIAB, para a mesma população do INSEF (25 aos 74 anos), e aplicando os mesmos critérios (HbA1c \geq 6,5% ou diabetes autorreportada ou evidência de medicação) estima-se, para 2009, uma prevalência de diabetes de 10,7% (IC95%: 9,8 a 11,7%), valor bastante mais próximo do estimado no INSEF, parecendo assim demonstrar a existência de estabilidade neste indicador comparando com os resultados aqui publicados. Refira-se ainda que no PEVADIAB continua a verificar-se a diferença significativa entre o género, com uma maior prevalência no sexo masculino. Exceto no PREVADIAB, em nenhum outro estudo é observada esta diferença na prevalência de diabetes entre homens e mulheres. Tal diferença pode ser devida ao facto de os homens desenvolverem diabetes a um nível mais baixo de obesidade abdominal do que as mulheres (9). Observações relacionadas com a diferente distribuição de tecido adiposo, resistência à insulina, hormonas sexuais e níveis de glucose entre homens e mulheres corroboram esta hipótese (9).

Para a prevalência total de diabetes, não foram aqui considerados os casos de diabetes exclusivamente diagnosticados por PTGO, que no estudo PREVADIAB representavam 30% dos casos não diagnosticados. Também a nível global, a *International Diabetes Federation* (IDF) reporta uma prevalência de diabetes de 9,1% na Europa (10).

Desde 2009, em que 44% das pessoas com diabetes desconheciam sua condição de saúde (7), em 2015 esse valor diminuiu para 12,9%. Este facto pode ser devido à existência de um programa de saúde prioritário dedicado especificamente à diabetes (1), o que permitiu a melhoria do diagnóstico desta doença através da monitorização de grupos com maior risco de desenvolver diabetes e formação específica de profissionais de saúde de cuidados primários.

Embora a maioria dos indivíduos com diabetes diagnosticada possa atingir o nível de controlo de glicemia recomendada para a HbA1c (63,2%), esse valor é inferior aos 69,7% obtidos em 2009.

Em conclusão, a prevalência de diabetes permanece alta, é mais prevalente entre os indivíduos com um nível socioeconómico mais baixo, embora haja maior conhecimento relacionados com a diabetes desde 2009.

INSEF Research group: Clara Alves Alves (Departamento de Saúde Pública, Administração Regional de Saúde (ARS) Norte), Liliana Antunes (Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, INSA), Emília Castilho (Departamento de Saúde Pública e Planeamento, ARS Algarve), Eugénio Cordeiro (Departamento de Saúde Pública, ARS Centro), Ana Dinis (Núcleo de Estudos e Planeamento, Departamento de Planeamento e Contratualização, ARS Lisboa e Vale do Tejo), Vânia Gaio, Ana Paula Gil, Irina Kislaya, Sónia Namorado, Ana Paula Rodrigues, Ana Santos, Marta Barreto, Baltazar Nunes, Carlos Matias Dias (Departamento de Epidemiologia, INSA), Tamara Prokopenko (Departamento de Saúde Pública, ARS Alentejo), Ana Clara Silva (Instituto de Administração da Saúde e Assuntos Sociais, Secretaria Regional de Saúde da Região Autónoma da Madeira), Patrícia Vargas (Divisão de Planeamento e Qualidade, Direção de Serviços de Cuidados de Saúde, Direção Regional da Saúde, Secretaria Regional da Saúde da Região Autónoma dos Açores).

Referências bibliográficas:

- (1) Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para a Prevenção e Controlo da Diabetes. Lisboa: DGS, 2008.
www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-diabetes/programa-nacional-para-a-diabetes/programa-nacional-de-prevencao-e-controlo-da-diabetes.aspx
- (2) World Health Organization. Global Status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: WHO, 2014.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf
- (3) Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med.* 2010;27(8):879-81.
- (4) van 't Riet E, Alsema M, Rijkelijhuizen JM, et al. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care.* 2010;33(1):61-6. Epub 2009 Oct 6. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2797987/
- (5) World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. Geneva:WHO, 2011.
www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/
- (6) Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. 1º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015): relatório metodológico. Lisboa: INSA IP, 2016.
<http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/3832>
- (7) Tolonen H (ed). EHES Manual Part C. European Level Collaboration. 2nd ed. Helsinki: National Institute of Health and Welfare, 2016.
www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/131504/URN_ISBN_978-952-302-702-2.pdf?sequence=1
- (8) Instituto Nacional de Estatística, Instituto nacional de saúde Doutor Ricardo Jorge. Destaque à comunicação social - Inquérito Nacional de Saúde 2014, 11 de novembro de 2015 [Em linha]. Lisboa: INE, 2015.
www.ine.pt/hgt_server/attachfileu.jsp?look_parentBoui=245381255&att_display=n&att_download=y
- (9) Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Genet Med.* 2009;6(Suppl 1):60-75.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2908522/
- (10) International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Belgium: IDF, 2015.
www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html

Caracterização sociodemográfica da prevalência da dor lombar crónica autorreportada na população residente em Portugal através do Inquérito Nacional de Saúde 2014

Sociodemographic characterization of self-reported chronic low back pain prevalence in Portugal: results from the National Health Survey 2014

Irina Kislaya, Mariana Neto

irina.kislaya@insa.min-saude.pt

Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal.

_Resumo

O presente estudo foi realizado com o objetivo de estimar a prevalência de dor lombar crónica e as suas características sociodemográficas na população portuguesa, com idade igual ou superior a 25 anos, utilizando dados do Inquérito Nacional de Saúde 2014. A prevalência de dor lombar crónica foi de 36,6%, tendo aumentado com a idade, foi maior nas mulheres, nos participantes que completaram apenas a educação pré-escolar, que apresentavam rendimentos mais baixos e que residiam nas regiões Centro e Lisboa e Vale do Tejo. Praticar atividade física pelo menos um dia por semana e apresentar uma menor categoria de Índice de Massa Corporal (IMC) estiveram associados a uma menor prevalência de dor lombar. Esses resultados são consistentes com a informação da literatura e apoiam a adoção de políticas orientadas para capacitação individual, literacia e promoção da saúde, estilos de vida saudáveis e que visem contribuir para a redução das desigualdades em saúde.

_Abstract

The aim of this study is to estimate the prevalence of chronic low back pain and its sociodemographic characteristics in the Portuguese population aged 25 years or more using data from the National Health Survey 2014. The prevalence of chronic low back pain was 36,6%, which increased with age, was higher in women, those who completed only pre-school education, with lower incomes and residing in the Centre region and the Lisbon and Tagus Valley region. The practice of physical activity at least one day a week and a lower BMI category were associated with a lower prevalence of low back pain. These results are consistent with the literature and support the adoption of policies aimed at individual empowerment, literacy and health promotion, healthy lifestyles and contribute to the reduction of health inequalities.

_Introdução

A dor lombar crónica afeta entre 5,9% e 19,9% da população nos países europeus (1,2), tendo impacto significativo tanto ao nível individual como ao nível social e económico (1,3). Em Portugal, representa elevados encargos para o Estado e custos

económicos para a sociedade, sendo que em 2010 a estimativa de custos anuais relacionados com consultas médicas, exames e tratamentos, bem como com o absentismo laboral e as situações de abandono precoce do mercado de trabalho devido aos problemas de saúde associados à dor crónica foi de 4611 milhões de euros, o que é equivalente a cerca de 2,7% do PIB em 2010 (4).

A nível mundial, o problema da dor crónica apresenta uma tendência crescente. Entre 2005 e 2013, o número total de anos de vida saudável perdidos devido a doença, lesão ou fator de risco (*Disability Adjusted Life Years-DALY*) atribuíveis à dor lombar ou cervical sofreu um aumento de 16,2%, passando a ser a quarta principal causa de carga global da doença (5).

Segundo as estimativas obtidas para Portugal, no âmbito do estudo *Global Burden of Disease* (GBD) 2013, as dores crónicas, lombares e cervicais, foram os problemas de saúde que mais contribuíram para o total de DALY na população portuguesa em 2013 (5).

O conhecimento sobre os fatores associados à dor lombar crónica é importante para a definição de estratégias de intervenção em saúde pública para reduzir o impacto da dor e melhorar a qualidade de vida e o bem-estar dos doentes com dor crónica lombar na população portuguesa.

_Objetivo

Este estudo teve como objetivo estimar a prevalência de dor lombar crónica na população residente em Portugal em 2014 e estudar a sua associação com as características sociodemográficas, índice de massa corporal e prática de atividade física.

_Métodos

Foi realizado um estudo epidemiológico transversal com base nos dados do Inquérito Nacional de Saúde 2014 (INS 2014) (6). A amostra usada no presente estudo é constituída por 16 786 pessoas com 25 ou mais anos de idade, por a prevalência da dor lombar ser muito baixa nos grupos etários inferiores (15-24 anos) e não permitir uma desagregação por variáveis socioeconómicas.

Estimou-se a prevalência de dor lombar autorreportada (*"Durante os últimos 12 meses sofreu de alguma das seguintes doenças? Dores lombares ou outros problemas crónicos nas costas"*) para o total da população, estratificada por variáveis demográficas (região, grau de urbanização do local de residência, sexo e grupo etário), socioeconómicas (nível de escolaridade e quintil de rendimento mensal líquido por adulto equivalente), prática de atividade física e categorias do índice de massa corporal (IMC). Para identificar os fatores associados à dor lombar crónica foi utilizando o modelo de regressão de Poisson. As magnitudes das associações foram medidas pelas razões de prevalências (RP) ajustadas para região, grau de urbanização do local de residência, sexo, grupo etário, nível de escolaridade e quintil de rendimento mensal líquido por adulto equivalente, prática de atividade física e categorias do índice de massa corporal. Todas as estimativas apresentadas foram ponderadas de acordo com o desenho amostral (6). O tratamento e a análise estatística de dados foram desenvolvidos com recurso ao programa de análise estatística Stata 11. O nível de significância dos testes foi estabelecido em 5%.

_Resultados

A prevalência de dor lombar crónica na população portuguesa com 25 ou mais anos de idade foi de 36,6% IC95%=[35,4% a 37,9%], sendo 43,7% no sexo feminino e 28,4% no sexo masculino (tabela 1). A prevalência de dor lombar crónica aumentou com a idade, de 13% no grupo etário de 25 a 34 anos para 60,4% no grupo etário de 85 ou mais anos.

Esta prevalência variou entre 29,3% na Região Autónoma dos Açores e 41,9% na região Centro. Quando se considerou o grau de urbanização da área de residência, verificou-se uma maior

prevalência de dor crónica lombar nos residentes das zonas pouco povoadas (42,1%) em comparação com os residentes em zonas mediantemente povoadas (34%) ou densamente povoadas (35%).

No que diz respeito às características socioeconómicas, a distribuição da prevalência de dor lombar crónica variou entre 18,3% para os indivíduos com o ensino superior e 63,8% para os indivíduos com o ensino pré-escolar. Os indivíduos com o rendimento mais baixo (1º quintil) apresentavam uma prevalência de 44% e os indivíduos com o rendimento mais alto (5º quintil), 25%.

Uma menor prevalência de dor lombar crónica ocorreu nos indivíduos que praticavam uma atividade física pelo menos um dia por semana (26,1%) e nos que apresentavam um IMC abaixo de 25kg/m² (29%).

Os resultados da análise multivariada (tabela 2) indicam que o sexo, o grupo etário, a região, o nível de escolaridade, o quintil de rendimento, a categoria de IMC e a prática de atividade física estavam associados à dor lombar crónica. A prevalência de dor lombar era 1,46 vezes mais elevada no sexo feminino, comparativamente ao masculino (RP=1,46), duplicou no grupo etário de 45-54 anos (RP=2,01) e quase triplicou para o grupo etário 85+ anos (RP=2,95) comparativamente ao grupo de referência (25-34 anos).

artigos breves_ n. 8

Tabela 1: ↓ Estimativas de prevalência de dor lombar crónica autorreportada segundo características demográficas, socioeconómicas e comportamentais.

	%	IC95%
Sexo		
Masculino (n=7239)	28,4	[26,8; 30,07]
Feminino (n=9523)	43,7	[42,1; 45,4]
Grupo etário		
25-34 (n=1839)	13,0	[10,93; 15,31]
35-44 (n=3181)	22,0	[19,93; 24,26]
45-54 (n=3018)	33,3	[30,89; 35,88]
55-64 (n=3026)	49,1	[46,28; 51,91]
65-74 (n=2849)	53,2	[50,31; 56,0]
75-84 (n=2238)	58,1	[54,92; 61,13]
85+ (n=611)	60,4	[54,21; 66,2]
NUTS2		
Norte (n=2490)	34,8	[32,54; 37,12]
Centro (n=2972)	41,9	[39,13; 44,74]
Lisboa e Vale do Tejo (n=2856)	37,0	[34,59; 39,53]
Alentejo (n=2036)	38,8	[36,04; 41,64]
Algarve (n=2399)	32,2	[29,45; 35,1]
RA Açores (n=1868)	29,3	[25,97; 32,96]
RA Madeira (n=2141)	30,4	[26,95; 34,13]
Grau de urbanização		
Área densamente povoada (n=5027)	35,0	[32,95; 37,13]
Área mediantemente povoada (n=5462)	34,0	[31,84; 36,16]
Área pouco povoada (n=6273)	42,1	[39,87; 44,34]
Nível de escolaridade		
Pré-escolar (n=2344)	63,8	[60,63; 66,84]
Básico 1 e 2 ciclo (n=7045)	47,6	[45,75; 49,49]
Básico 3 ciclo (n=2432)	27,6	[25,03; 30,24]
Secundário (n=2409)	23,6	[21,32; 25,98]
Superior (n=2532)	18,3	[16,16; 20,57]
Rendimento mensal líquido por adulto equivalente *		
1º quintil (baixo) (n=3580)	44,0	[41,22; 46,76]
2º quintil (n=3422)	44,5	[42,0; 46,93]
3º quintil (n=3318)	38,7	[36,13; 41,26]
4º quintil (n=3197)	32,4	[29,99; 34,9]
5º quintil (alto) (n=3245)	25,0	[22,8; 27,26]
Índice de Massa Corporal		
IMC<25 kg/m ² (n=6542)	29,0	[27,33; 30,63]
25 kg/m ² ≤IMC<30kg/m ² (n=6683)	40,0	[38,11; 41,99]
IMC≥30 kg/m ² (n=3166)	47,1	[44,4; 49,77]
Prática de exercício físico pelo menos 1 dia por semana		
Não (n=11769)	41,4	[39,91; 42,99]
Sim (n=4954)	26,1	[24,32; 27,89]

Tabela 2: ↓ Estimativa das razões de prevalência ajustadas de dor lombar crónica autorreportada, segundo características demográficas, socioeconómicas e comportamentais.

	RP	IC95%	p
Sexo			
Masculino	1		
Feminino	1,46	[1,37; 1,55]	<0,001
Grupo etário			
25-34	1		
35-44	1,52	[1,26; 1,84]	<0,001
45-54	2,01	[1,68; 2,43]	<0,001
55-64	2,77	[2,29; 3,34]	<0,001
65-74	2,75	[2,27; 3,32]	<0,001
75-84	2,82	[2,32; 3,41]	<0,001
85+	2,95	[2,41; 3,59]	<0,001
NUTS2			
Norte	1		
Centro	1,16	[1,06; 1,26]	0,001
Lisboa e Vale do Tejo	1,14	[1,04; 1,24]	0,003
Alentejo	1,02	[0,93; 1,13]	0,655
Algarve	0,96	[0,87; 1,07]	0,456
RA Açores	0,85	[0,75; 0,96]	0,012
RA Madeira	0,89	[0,79; 0,99]	0,043
Grau de urbanização			
Área densamente povoada	1		
Área mediantemente povoada	0,97	[0,90; 1,06]	0,502
Área pouco povoada	1,04	[0,96; 1,13]	0,342
Nível de escolaridade			
Pré-escolar	1,73	[1,48; 2,03]	<0,001
Básico 1 e 2 ciclo	1,68	[1,46; 1,93]	<0,001
Básico 3 ciclo	1,33	[1,14; 1,54]	<0,001
Secundário	1,27	[1,10; 1,46]	0,001
Superior	1		
Rendimento mensal líquido por adulto equivalente *			
1º quintil (baixo)	1,16	[1,04; 1,30]	0,009
2º quintil	1,18	[1,06; 1,31]	0,003
3º quintil	1,14	[1,03; 1,27]	0,014
4º quintil	1,08	[0,96; 1,21]	0,192
5º quintil (alto)	1		
Índice de Massa Corporal			
IMC<25 kg/m ²	1		
25 kg/m ² ≤IMC<30kg/m ²	1,15	[1,07; 1,22]	<0,001
IMC≥30 kg/m ²	1,23	[1,14; 1,33]	<0,001
Prática de exercício físico pelo menos 1 dia por semana			
Não	1		
Sim	0,88	[0,82; 0,94]	<0,001

* Quintis definidos segundo o manual metodológico do inquérito de saúde europeu por entrevista. As estimativas apresentadas não contemplam as situações "não sabe / não responde". RP – razão de prevalência ajustada.

Quando comparados com os participantes da região Norte, verificou-se que os residentes na região Centro (RP=1,16) e na região Lisboa de Vale do Tejo (RP=1,14) apresentavam uma maior prevalência de dor lombar.

A prevalência de dor lombar crónica nos indivíduos que praticam exercício físico pelo menos um dia por semana foi mais baixa (RP=0,88), comparativamente com os indivíduos com estilo de vida sedentário.

_Discussão

No presente estudo, a prevalência dor lombar crónica foi de 36,6%, sendo este valor mais elevado do que o obtido no estudo EpiReumaPt, realizado em Portugal em 2011-2013 (7), no qual 26,4% (IC95%=23,3% a 29,5%) dos participantes reportaram ter dor lombar crónica.

Estas diferenças podem ser em parte explicadas pelo facto de o INS 2014 pesquisar a existência de dor lombar crónica de forma inespecífica e porque a pergunta do INS 2014 está formulada de forma não discriminatória, abarcando outras alterações da saúde da coluna lombar. Por seu lado, o EpiReumaPt procede a essa pesquisa de uma forma mais orientada para a dor de causa osteoarticular. Também as diferenças metodológicas dos estudos, tais como a opção por populações-alvo diferentes (EpiReumaPt - 18+ anos; presente estudo - 25+ anos) poderão justificar esta diferença nas prevalências.

Os resultados revelam uma acentuada variação nas taxas de prevalência entre homens e mulheres e entre os grupos etários. A maior prevalência de dor lombar no sexo feminino e nos indivíduos com idade avançada são consistentes com os resultados dos estudos anteriores (2,7).

Verificou-se associação de dor lombar com o nível socioeconómico, sendo a maior prevalência observada nos grupos de indivíduos com níveis mais baixos de escolaridade e de rendimento. No caso do nível de escolaridade parece existir um gradiente no sentido de que um menor nível está associado a uma maior prevalência de dor lombar crónica.

Verificou-se que a dor lombar crónica estava associada a baixa frequência de prática de atividade física e ainda com excesso de peso e obesidade.

_Conclusões e recomendações

Os resultados são consistentes com a literatura e suportam o reforço das opções de investimento em medidas orientadas para a melhoria da capacitação do indivíduo, nomeadamente no que diz respeito à prática de atividade física, hábitos alimentares e estilos de vida saudáveis através do aumento da literacia em saúde e da promoção da saúde.

As desigualdades identificadas na distribuição da dor lombar e fatores associados, deverão ser também tidas em conta e justificar medidas transversais a várias áreas de intervenção em saúde que contemplem a redução das desigualdades relacionadas com a escolaridade.

No que respeita ao INS 2014, recomenda-se que a pergunta sobre dor lombar seja reformulada de modo a pesquisar cada fator de forma inequívoca: *Tem dor lombar crónica? Tem outros problemas crónicos nas costas?*

Referências bibliográficas:

- (1) Juniper M, Le TK, Mladi D. The epidemiology, economic burden, and pharmacological treatment of chronic low back pain in France, Germany, Italy, Spain and the UK: a literature-based review. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(16):2581-92.
- (2) Fernández-de-las-Peñas C, Hernández-Barrera V, Alonso-Blanco C, et al. Prevalence of neck and low back pain in community-dwelling adults in Spain: a population-based national study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(3):E213-9.
- (3) Gouveia M, Augusto M. Custos indirectos da dor crónica em Portugal. *Rev Port Saúde Pública*. 2011;29(2):100-7. www.scielo.mec.pt/pdf/rpsp/v29n2/v29n2a02.pdf
- (4) Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, et al. The economic impact of chronic pain: a nationwide population-based cost-of-illness study in Portugal. *Eur J Health Econ*. 2016;17(1):87-98. Epub 2014 Nov 22.
- (5) Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, et al. ; GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015;386(10009):2145-91. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4673910/
- (6) Instituto Nacional de Estatística, Instituto Nacional de saúde Doutor Ricardo Jorge. Inquérito Nacional de Saúde 2014 [Em linha]. Lisboa: INE, 2016. www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=263714091&PUBLICACOESmodo=2
- (7) Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, et al.; EpiReumaPt study group. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt- a national health survey. *RMD Open*. 2016;2(1):e000166. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4731842/

Recomendações para a transferência e adaptação de boas práticas em promoção da saúde e prevenção de doenças crónicas: a experiência da ação conjunta CHRODIS

Recommendations to transfer and adapt good practices in health promotion and prevention of chronic diseases: the joint action CHRODIS experience

Alexandra Costa, Rui Salvador, Luciana Costa

luciana.costa@insa.min-saude.pt

Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal.

_Resumo

As doenças crónicas representam 86% de todas as mortes na Europa e por esse motivo, minimizar este peso torna-se uma prioridade central para a União Europeia e para os seus Estados-membros. Neste contexto, existe uma grande necessidade de identificar, partilhar e transferir exemplos de Boas Práticas (BP) em matéria de promoção da saúde e prevenção de doenças crónicas. A partir deste pressuposto formou-se o consórcio europeu JA-CHRODIS (*Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing Across the Life Cycle*) cujo principal objetivo é a prevenção de doenças crónicas e a promoção do envelhecimento saudável a partir da facilitação de intercâmbio de BP entre os vários parceiros. Após um processo consultivo e participativo foram identificadas, selecionadas e avaliadas algumas BP europeias que se verificam eficazes na sua área de atuação. Realizaram-se visitas de estudo aos locais de origem das práticas selecionadas por forma a avaliar o seu contexto de implementação e estudar a sua potencialidade de transferibilidade. O resultado final foi a identificação de um conjunto de critérios-chave que constituem um conjunto de recomendações práticas que pretende servir como uma ferramenta facilitadora na transferência de BP.

_Abstract

Chronic diseases account for 86% of all deaths in Europe. For this reason, minimizing this burden is a central priority for the European Union and its Member States. Therefore, there is a great need to identify, share and transfer examples of good practice in health promotion and prevention of chronic diseases. In this context, the European consortium JA-CHRODIS (Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Aging Across the Life Cycle) was formed. Its main objective is the prevention of chronic diseases and the promotion of healthy aging through the facilitation of exchange of Good Practices (GP) among the various partners. After a consultative and participative process, some European GP's which were found to be effective in areas of its performance have been identified, selected and evaluated. Subsequently, partners held study visits on selected GP's examples in order to assess their implementation context and their transferability potential. The main result was the identification of a set of key criteria that constitute a set of practical recommendations that intend to serve as a facilitating tool in GP transfer.

_Introdução

A maior parte das doenças crónicas são preveníveis, ou o seu início pode ser retardado, através da implementação de políticas e intervenções que abordam fatores de risco individuais e coletivos modificáveis. Na Europa, as doenças crónicas são responsáveis por 86% de todas as mortes, afetam mais de 80% das pessoas com mais de 65 anos de idade e são um desafio contemporâneo para os sistemas de saúde e sociedade (1). Contudo, apenas 3% dos custos de saúde nos Estados-Membros da UE são atualmente investidos em medidas de prevenção, enquanto cerca de 97% são gastos em tratamento (2).

Em resposta a este cenário, foi criado o consórcio europeu JA-CHRODIS (*Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing Across the Life Cycle*). Esta iniciativa tem como principal objetivo a prevenção de doenças crónicas e a promoção do envelhecimento saudável na população europeia ao longo das diferentes fases do ciclo de vida, a partir da facilitação de intercâmbio de Boas Práticas (BP). Neste contexto, a partilha e a transferência de BP poderão assim resultar numa melhoria de políticas, programas e intervenções clínicas ou de saúde pública nas condições crónicas.

A JA-CHRODIS conta com a participação de mais de 70 parceiros associados e colaboradores, de 25 países europeus. O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, é um dos representantes de Portugal participando como parceiro associado através do seu Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis (3). Fazem ainda parte desta ação conjunta como parceiros nacionais, a Direção-Geral da Saúde, a Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal e o consórcio Ageing@Coimbra.

_Objetivos

Neste artigo pretende-se fazer a divulgação da experiência do INSA no âmbito do grupo de trabalho "Promoção da Saúde e Prevenção da doença" da JA-CHRODIS, para a definição de um conjunto de critérios e recomendações práticas para a transferibilidade de BP tendo em vista a redução do peso das doenças crónicas nos sistemas de saúde e sociedade europeias.

_Material e métodos

A abordagem adotada envolveu revisão da literatura e uma consulta no formato de uma metodologia Delphi modificada de um grupo de mais de 25 especialistas europeus no domínio da promoção da saúde e prevenção primária (4). Com base nos critérios pré-estabelecidos foram selecionadas 41 BP locais, regionais ou nacionais (isto é, políticas, programas e intervenções clínicas ou de saúde pública) provenientes de 13 países parceiros que apresentaram exemplos promissores de BP baseados em evidências mensuráveis, que resultaram da colaboração de instituições públicas e da sociedade civil. Procurou-se dar especial atenção a práticas que demonstraram ter um impacto positivo sobre o estado de saúde das populações, com foco em grupos vulneráveis (3). Os exemplos selecionados refletem uma ampla gama de áreas, ao longo de todas as fases do ciclo de vida, bem como diferentes grupos-alvo (5).

Destas 41 BP pré-selecionadas foram escolhidas 6 de forma a estudar a sua potencial transferibilidade. Neste contexto, entre abril e junho de 2016, os parceiros realizaram visitas de estudo aos locais de origem das BP (Islândia, Itália, Noruega, Portugal, Países Baixos e Reino Unido) (4). Foram explorados aspetos relacionados com a transferibilidade e aplicabilidade a outros contextos regionais e locais. Estes aspetos foram avaliados a partir de uma descrição detalhada das estruturas e contexto local onde as práticas foram implementadas.

_Resultados

Os resultados obtidos a partir das visitas de estudo realizadas, permitiram observar que há uma forte necessidade de:

- Trocar experiências e conhecimentos entre os parceiros que estão a implementar os exemplos de BP e os parceiros interessados em investigar se estas podem ser implementadas no seu contexto específico;
- Identificar como uma determinada BP pode ser potencialmente transferida e/ou ampliada;
- Discutir elementos fundamentais, bem como outros componentes que precisam ser adaptados à situação da nova área, se transferida e/ou ampliada (6).

Após a experiência de terreno definiram-se como fatores de sucesso para a ampliação e transferência de BP a existência de (6):

- Uma estrutura ascendente (*bottom-up*) com inclusão da população-alvo e forte compromisso no nível mais elevado da organização;
- Uma abordagem intersectorial, multinível e multiprofissional;
- Recursos humanos qualificados e comprometidos, documentação detalhada, acompanhamento e avaliação;
- Um compromisso de longo prazo com financiamento estável.

O resultado final foi a elaboração de um relatório com um conjunto de critérios-chave para a identificação de BP em promoção da saúde e prevenção primária de doenças crónicas e a publicação de um conjunto de recomendações práticas neste âmbito (5).

_Discussão

Uma vez que já existe um corpus importante de BP que podem ser encontradas em toda a Europa, nem sempre há necessidade de projetar novas práticas de raiz podendo antes ser inspiradas noutras já existentes. No entanto, e com frequência, é difícil decidir o que deve ser considerado na transferência das BP existentes para um novo contexto. Uma desvantagem deste processo é que diferentes línguas e critérios de avaliação dificultam o acesso a essas informações (2).

Um dos objetivos da JA-CHRODIS é ultrapassar as barreiras da falta de experiência na adaptação de BP existentes e de como ampliá-las e transferi-las para a maximização do seu aproveitamento (2). Ao avaliar no terreno exemplos de BP, foram identificados diferentes critérios que podem influenciar a transferibilidade, a escalabilidade e a capacidade destas em produzir os mesmos efeitos positivos num novo cenário.

O desenvolvimento da primeira “Plataforma de Conhecimento” europeia no âmbito desta ação conjunta oferece a possibilidade de acesso a um conjunto de BP práticas implementadas em países europeus, avaliadas por peritos internacionais segundo os critérios selecionados e estabelecidos e com impacto positivo comprovado na Promoção da Saúde e Prevenção Primária. Adicionalmente, através da utilização desta plataforma existe ainda a oportunidade de que novas BP submetidas possam ser avaliadas e receberem recomendações por parte da equipa de peritos (7).

_Conclusões

Em resumo, concluiu-se que a aplicabilidade e possibilidade de transferência de práticas só pode ser melhorada através de um conhecimento tão completo quanto possível da intervenção (3).

Uma vez que os critérios de avaliação são uniformes, representam outra vantagem desta abordagem permitindo que os profissionais de saúde que procuram fazer a sua transferência (ou de elementos) possam comparar facilmente as várias opções (4).

O conjunto de recomendações deve ser entendido como uma ferramenta de orientação para gestores de projeto, decisores políticos, partes interessadas e profissionais em vez de serem requisitos absolutos (6). Derivam da análise das visitas de estudo e refletem a experiência prática dos processos internos da prática no terreno.

As conclusões deste trabalho pretendem servir como uma ferramenta facilitadora na transferência de BP entre países europeus, através da identificação e divulgação de intervenções eficazes nas áreas identificadas.

Referências bibliográficas:

- (1) Comissão Europeia. Seychell M. Para uma melhor prevenção e gestão das doenças crónicas. Boletim Informativo Saúde-EU. 2016 Fev 25;169. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/newsletter/169/focus_newsletter_pt.htm
- (2) Comissão Europeia. JA-CHRODIS – Workpackage 5: Our Work [Em linha]: <http://chrodis.eu/our-work/05-health-promotion/>
- (3) Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. JA-CHRODIS apresenta boas práticas na promoção da saúde e prevenção primária de doenças crónicas [Em linha]. (notícia publicada no website, 30-09-2015). Disponível em: www.insa.min-saude.pt/ja-chrodis-apresenta-boas-praticas-na-promocao-da-saude-e-prevencao-primaria-de-doencas-cronicas/
- (4) Comissão Europeia. JA-CHRODIS - Good Practices in Health Promotion & Primary Prevention of Chronic Diseases: summary report. [2015] http://chrodis.eu/wp-content/uploads/2015/09/Summary-Report-CHRODIS-WP5-Task-3_Version-1.3.pdf
- (5) Comissão Europeia. JA-CHRODIS - Recommendations report on applicability and transferability of practices into different settings and countries: report on work done. 2017. http://chrodis.eu/wp-content/uploads/2014/10/170223_wp5-t5_report-successfactorstansf-scalability_wotable2.pdf
- (6) Comissão Europeia. JA-CHRODIS - Practical recommendations to transfer and adapt good practices: a report of study visits. CHRODIS Brochure. [2015].
- (7) Comissão Europeia. JA-CHRODIS - The Chrodis Platform: Exchanging knowledge to better prevent and manage chronic diseases. CHRODIS Brochure. [2015].

Impactos da poluição atmosférica na saúde: perspetivas do projeto FUTURAR

Health impacts related to air pollution: perspectives of the FUTURAR project

Ana Mendes^{1,2}, Solange Costa^{1,2}, Joana Ferreira³, Joana Leitão³, Pedro Torres⁴, Carlos Silveira³, Hélder Relvas³, Myriam Lopes³, Alexandra Monteiro³, Peter Roebeling³, Ana Isabel Miranda³, João Paulo Teixeira^{1,2}

a.sofia.mendes@insa.min-saude.pt

(1) Departamento de Saúde Ambiental, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto, Portugal

(2) Unidade de Investigação em Epidemiologia, Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal

(3) Centro de Estudos do Ambiente e do Mar; Departamento de Ambiente e Ordenamento, Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal

(4) Faculdade de Engenharia, Universidade do Porto, Porto, Portugal

_Resumo

A poluição atmosférica é um importante fator para o desenvolvimento e exacerbação de doenças respiratórias, como a asma, a doença pulmonar obstrutiva crónica e o cancro do pulmão, bem como, um impacto substancial na doença cardiovascular. Além disso, a poluição atmosférica responde por 3,1% dos anos de vida ajustados pela incapacidade global (tempo gasto em estados de saúde reduzida). Apesar da redução de emissões de poluentes atmosféricos e melhoria da qualidade do ar verificadas na Europa e em Portugal na última década, os valores limite legislados para as concentrações de ozono (O₃) e matéria particulada (PM) continuam a ser excedidos. Nesse contexto, o projeto FUTURAR - Qualidade do Ar em Portugal em 2030 - apoio à decisão política, pretende investigar os impactos, custos e benefícios das projeções de redução de emissões para 2030, usando modelos numéricos para estimar a distribuição espacial dos efeitos no ambiente e na saúde em Portugal.

_Abstract

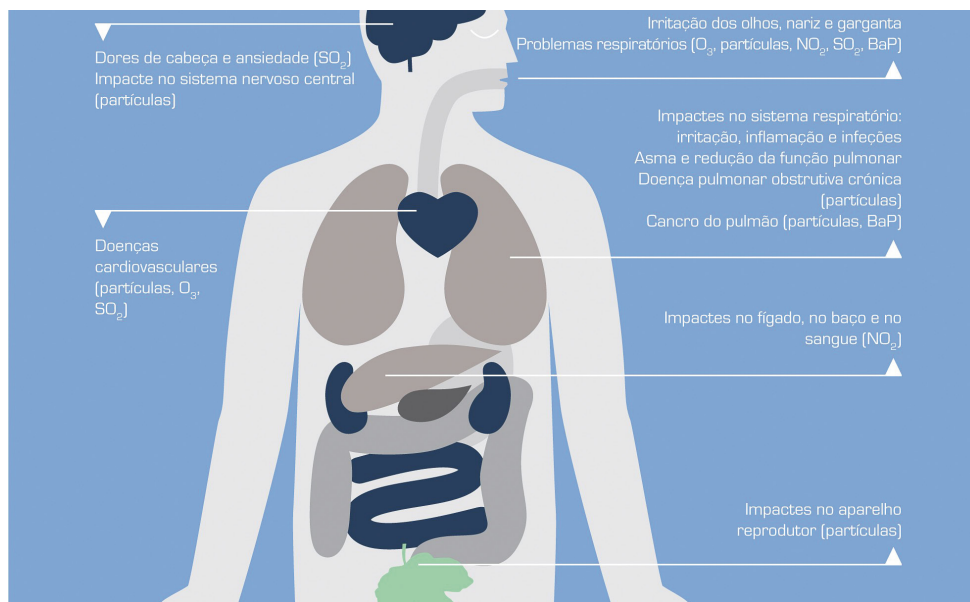
Air pollution is an important stimulus for the development and exacerbation of respiratory diseases, such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer, as well as, a substantial impact on cardiovascular disease. Furthermore, air pollution accounts for 3.1% of global disability-adjusted life years (time spent in states of reduced health). Despite the atmospheric emissions decrease and the air quality improvement in Europe and Portugal over the last decade, EU standards for ozone (O₃) and particulate matter (PM) concentrations are still exceeded. In this context, the main goal of FUTURAR project is to investigate the air quality impacts, costs and benefits of emission reduction projections for 2030, using modelling tools to estimate the spatial distribution of environment and health impacts over Portugal.

_Introdução

O impacto mundial da poluição do ar é de 3,1 milhões de mortes no ano de 2010, em 52,8 milhões referentes a todas as causas e todas as idades, segundo o estudo da *Global Burden of Disease* (1). Em 2013, a Agência Internacional de Investigação em Cancro (IARC) classificou a poluição do ar como cancerígena para os seres humanos (2). Nesse sentido, a poluição atmosférica é um importante fator para o desenvolvimento e exacerbação de doenças respiratórias, como asma, doença pulmonar obstrutiva crónica e cancro do pulmão, bem como, um impacto substancial na doença cardiovascular (3) (figura 1).

Apesar da redução de emissões e melhoria da qualidade do ar verificadas na Europa e em Portugal na última década, os valores limite legislados para as concentrações de ozono (O₃) e matéria particulada (PM) continuam a ser excedidos. Neste sentido, a Estratégia Temática para a Poluição Atmosférica (ETPA) revista em dezembro de 2013, incluía uma proposta de diretiva para a revisão dos Tetos de Emissão Nacionais (TEN) de NO_x, SO₂, COV e NH₃ e um teto adicional para PM_{1,5} a atingir em 2030, que foi publicada em dezembro de 2016 (Diretiva (UE) 2016/2284) (4). A avaliação de impacto da ETPA, elaborada pelo IIASA (*International Institute for Applied Systems Analysis*), demonstra a magnitude dos benefícios económicos resultantes da melhoria da saúde obtida na aplicação de um cenário MTRF (considerando a redução máxima tecnicamente possível) para os anos 2025 e 2030 relativamente ao cenário CLE (relativo às reduções decorrentes da legislação atual) (5, 6). De acordo com a referida avaliação, a legislação atual em conjunto com medidas adicionais levará a um aumento de 52%

Figura 1: Impacto da poluição atmosférica na saúde.



Fonte: European Environment Agency, 2017 (9)

na esperança média de vida na Europa em 2030 relativamente a 2005 e uma diminuição do número de mortes prematuras devido à exposição ao O_3 em 34%. A redução da deposição irá proteger a biodiversidade e as áreas florestais contra a acidificação. Segundo os resultados atualizados (7, 8), a opção custo-eficaz das medidas de redução de emissões para a melhoria da qualidade do ar (correspondente a 70% dos benefícios do MTRF) prevê para Portugal um decréscimo das emissões de SO_2 em 83% relativamente a 2005 (8). As emissões de NO_x e PM deverão sofrer uma redução de 61 e 68% respetivamente, o NH_3 19% e os COV 44%. No entanto, estas estimativas são obtidas por país com base em emissões totais nacionais, sem informação ao nível da variabilidade espacial e alocação geográfica dos impactos na qualidade do ar e na saúde.

Neste contexto, o projeto FUTURAR – Qualidade do Ar em Portugal em 2030 – apoio à decisão política (<http://futurar.web.ua.pt/en/project>), pretende investigar os impactos, custos e benefícios das projeções de redução de emissões para 2030, usando modelos numéricos para estimar a distribuição espacial dos efeitos no ambiente e na saúde em Portugal.

_Objetivo

Este artigo pretende descrever a importância do projeto FUTURAR no âmbito da saúde ambiental, numa perspetiva de apoio à tomada de decisão na definição de estratégias públicas relativas ao controlo da qualidade do ar e avaliação de impactos da poluição atmosférica no ambiente e na saúde em Portugal.

_Projeto, indicadores base e impactos na saúde

O projeto FUTURAR detém uma abordagem inovadora de apoio à decisão política em Portugal, com o objetivo de obter os seguintes instrumentos e respostas de investigação:

- cenários de emissões desagregados mais robustos com especial destaque para uma melhor caracterização espacial das emissões de NH_3 provenientes da agricultura, com base nas emissões atuais e projeções dos cenários TEN por setor de atividade e poluente, e em dados e projeções de energia, população, uso do solo;
- estimativas da qualidade do ar futura com elevada resolução temporal e espacial para os anos base e alvo dos TEN (2020, 2025, 2030) considerando alteração da meteorologia e modelos de qualidade do ar *online* e *offline* e um co-

nhecimento aprofundado dos processos de formação e remoção de O₃ e PM;

iii) mapeamento dos indicadores de qualidade do ar que traduzem o impacto dos cenários de redução de emissões no ambiente e na saúde usando as relações concentração-resposta mais adequadas a Portugal;

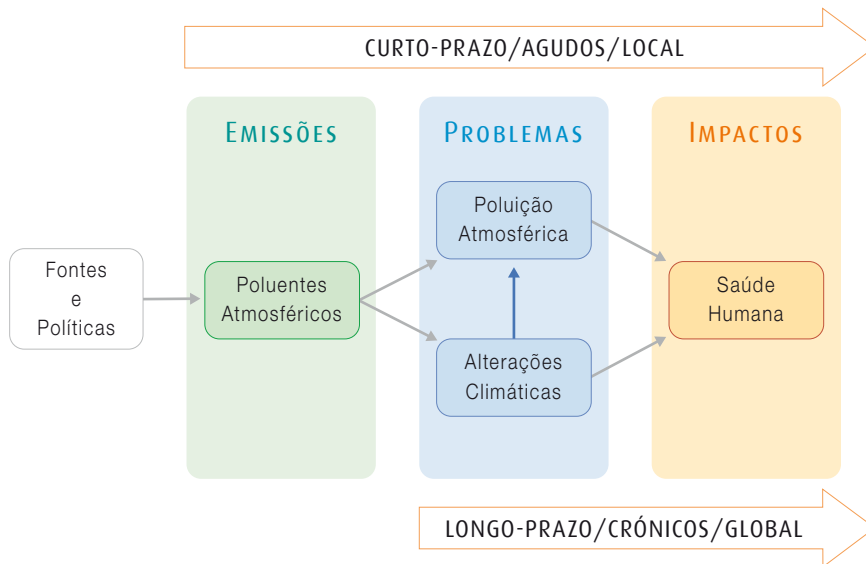
iv) mapeamento do custo-benefício (figura 2) associado a cada um dos cenários TEN, considerando as funções concentração-resposta, globalmente aceites e específicas para cada país, para a maioria das causas de morbidade e mortalidade (tabela 1).

Tabela 1:  OECD Indicadores do estado de saúde: mortalidade (Portugal).

	Ano	Número de mortes totais	Mortes / 100 000 habitantes (taxas padronizadas)	Anos perdidos / 100 000 habitantes com idade entre 0 a 69 anos
Neoplasias malignas da traqueia, brônquios e pulmão	2010	3658	29,1	..
	2011	3711	29,2	..
	2012	3675	28,5	..
	2013	4010	30,7	..
	2014	3937	29,9	..
Enfarte agudo do miocárdio	2010	4976	39,1	..
	2011	4627	35,3	..
	2012	4614	34,4	..
	2013	4568	33,4	..
	2014	4619	34,2	..
Doenças do sistema respiratório	2010	11792	93,1	..
	2011	11930	90,4	..
	2012	13908	102,1	..
	2013	12627	90,7	..
	2014	12164	88	..
Neoplasias malignas da traqueia, brônquios e pulmão	2010	168,9
	2011	176,2
	2012	171,9
	2013	182,1
	2014	163,3
Enfarte agudo do miocárdio	2010	112,5
	2011	109,7
	2012	96,5
	2013	94,0
	2014	121,1
Doenças do sistema respiratório	2010	120,9
	2011	122,6
	2012	98,3
	2013	106,6
	2014	110,2

Fonte: OECD.Stat, maio 2017 (10).

Figura 2: ↓ Cobenefícios da mitigação das emissões de poluentes atmosféricos para a futura qualidade do ar e saúde humana.



Adaptado de: West JJ, et al., 2013 (10).

A revisão de literatura sobre os impactos na saúde, realizada no âmbito do projeto MAPLIA - *Moving from Air Pollution to Local Integrated Assessment* (<http://projeto-maplia.web.ua.pt/>) (12), continua a ser desenvolvida e alargada para adquirir uma compreensão importante e completa sobre o estado da arte (estudos coorte e de caso-controle) dos efeitos na saúde e métricas relacionadas à exposição humana a O_3 , PM e seus precursores abordadas pela diretiva TEN. Está em curso a identificação das funções de exposição-resposta, com foco na morbilidade, mortalidade e indicadores de saúde relevantes, usando a distribuição espacial das concentrações de poluentes do ar para cada cenário, considerando a variabilidade geográfica em Portugal. Estas funções de exposição-resposta serão usadas para estimar o impacto de saúde de cada cenário de redução de emissões e produzir mapas para cada indicador de saúde selecionado.

Este projeto auxiliará as entidades competentes (ex. Agência Portuguesa do Ambiente, APA) na definição de estratégias políticas ao nível nacional/regional para o controlo das emissões. Apoiará também a implementação das novas políticas

de qualidade do ar em Portugal e contribuirá para o programa nacional de controlo da poluição atmosférica (PNCPA) (um requisito da nova diretiva TEN), através da elaboração de recomendações e orientações à decisão política. Além disso, os resultados do FUTURAR permitirão ajustar e corrigir as estimativas efetuadas pelo IIASA para Portugal relativamente à redução de emissões e impactos no ambiente e na saúde.

Financiamento:

Projeto financiado pelo FEDER-COMPETE e pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (POCI-01-0145-FEDER-016752), (PTDC/AAG-MAA/2569/2014).

Referências bibliográficas:

- (1) Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, et al.; ESC Heart Failure Association. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015;36(2):83-93b. Epub 2014 Dec 9.
- (2) International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. IARC: Outdoor air pollution a leading environmental cause of cancer deaths. IARC Press release n. 221, 17 October 2013. www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/pdf/pr221_E.pdf
- (3) European Environment Agency. Air quality in Europe: report 2016. Copenhagen: EEA, 2016 (EEA Report no. 28/2016). www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2016

artigos breves_ n. 10

- (4) Comissão Europeia. Diretiva (UE) 2016/2284 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 14 de dezembro de 2016, relativa à redução das emissões nacionais de certos poluentes atmosféricos, que altera a Diretiva 2003/35/CE e revoga a Diretiva 2001/81/CE.
<http://data.europa.eu/eli/dir/2016/2284/oj>
- (5) Comissão Europeia. Proposta de Diretiva do Parlamento Europeu e do Conselho, de 18 de dezembro de 2013, relativa à redução das emissões nacionais de determinados poluentes atmosféricos e que altera a Diretiva 2003/35/CE /* COM/2013/0920 final - 2013/0443 (COD) */
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:52013PC0920&qid=1499856718543>
- (6) Holland M. Cost-benefit analysis of final policy scenarios for the EU Clean Air Package (Version 2. Corresponding to IIASA TSAP Report #11, Version 2a), Edinburgh, Ecometrics Research and Consulting UK, 2014.
<http://ec.europa.eu/environment/air/pdf/TSAP%20CBA.pdf>
- (7) Amann M (ed). The final policy scenarios of the EU Clean Air Policy Package (TSAP Report #11 Version 1.1a). Laxenburg, Austria: International Institute for Applied Systems Analysis, 2014. <http://ec.europa.eu/environment/air/pdf/TSAP.pdf>
- (8) Amann M (ed). Adjusted historic emission data, projections, and optimized emission reduction targets for 2030: a comparison with COM data 2013 - Part B: results for Member States (TSAP Report #16B Version 1.1). Laxenburg, Austria: International Institute for Applied Systems Analysis, 2015.
http://ec.europa.eu/environment/air/pdf/review/TSAP_16b.pdf
- (9) Comissão Europeia. Agência Europeia do Ambiente. Sinais – Viver num clima em mudança, 2013, Infografia - Impacte da poluição atmosférica na saúde (2013-05-06). Copenhaga, AEA, 2013.
www.eea.europa.eu/pt/sinais-da-aea/sinais-2013/infografia/impacte-da-poluicao-atmosferica-na-saude-2
- (10) West JJ, Smith SJ, Silva RA, et al. Co-benefits of Global Greenhouse Gas Mitigation for Future Air Quality and Human Health. *Nat Clim Chang.* 2013;3(10):885-89.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4051351/
- (11) Organisation for Economic Co-operation and Development. OCDE.Stat [Em linha]. [consult. 20/6/2017]. http://stats.oecd.org/index.aspx?DatasetCode=HEALTH_STAT
- (12) Costa S, Ferreira J, Silveira C, et al. Integrating health on air quality assessment: review report on health risks of two major European outdoor air pollutants: PM and NO₂. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2014;17(6):307-40.

Exposição ocupacional a nanofibras por via respiratória e potencial impacto na saúde

Occupational respiratory exposure to nanofibers and its potential health impact

Célia Ventura^{1,2,3}, Henriqueta Louro^{1,3}, António Sousa-Uva², Maria João Silva^{1,3}

celia.ventura@insa.min-saude.pt

(1) Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal.

(2) Departamento de Saúde Ocupacional e Ambiental. Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.

(3) Centro de Toxicogenómica e Saúde Humana. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.

_Resumo

Com a generalização da produção e incorporação de nanofibras em diversos produtos para consumo humano, prevê-se o aumento considerável da exposição humana a estes nanomateriais, particularmente em contexto ocupacional. Isto intensifica a preocupação de que as propriedades singulares das nanofibras possam conduzir a efeitos nefastos no organismo. De facto, estudos anteriores sobre aerossóis ultrafinos, poluição atmosférica e fibras minerais e nanofibras, têm demonstrado que algumas delas têm o potencial de causarem efeitos adversos na saúde humana, nomeadamente ao nível de desenvolvimento de doença respiratória. É o caso da exposição por via inalatória aos nanotubos de carbono, em que vários estudos laboratoriais demonstraram possível citotoxicidade, genotoxicidade e imunotoxicidade, bem como o desenvolvimento de inflamação pulmonar, fibrose intersticial com granulomas e efeitos carcinogénicos em modelos animais. Por outro lado, outras nanofibras aparentam a inexistência de efeitos tóxicos, como a nanocelulose, provavelmente biocompatível e com características prometedoras para várias aplicações em biomedicina. O conhecimento dos efeitos tóxicos das nanofibras representa um contributo importante para a avaliação do efeito na saúde decorrente da exposição ocupacional, por forma a permitir a gestão do risco pelas autoridades regulamentares.

_Abstract

With the widespread production and application of nanofibers into various products, a considerable increase of human exposure to these nanomaterials is expected, particularly in the occupational setting and by inhalation. This intensifies the concern about the deleterious effects of nanofibers on biological systems. Previous studies on ultrafine aerosols, atmospheric pollution and manufactured mineral fibres and nanofibers have demonstrated that some can cause adverse effects on human health, namely, the development of respiratory disease. This potential was observed for carbon nanotubes, for which several in vitro studies have demonstrated possible cytotoxicity, genotoxicity and immunotoxicity, with the development of pulmonary inflammation, interstitial fibrosis with granulomas, as well as carcinogenic effects in animal models. On the other hand, other nanofibers suggest the absence of toxic effects, such as nanocellulose, a promising biocompatible material for several applications in biomedicine. The knowledge of nanofibers toxic effects represents an important contribution to the health effects from exposure in occupational settings, in order to allow risk management by the regulatory authorities.

_Inovação tecnológica e exposição ocupacional a nanofibras

As nanofibras são nanopartículas que se caracterizam por terem duas das suas dimensões inferiores a 100nm e uma terceira significativamente superior (1). Nesta definição englobam-se nanofibras muito distintas, como os nanotubos de carbono (NTC) e as nanofibras de celulose (NFC). Uma singularidade muito interessante dos nanomateriais, em geral, e das nanofibras, em particular, relaciona-se com o facto das suas propriedades físico-químicas serem únicas e determinarem a sua aplicabilidade em domínios muito vastos da ciência e tecnologia. Os NTC têm encontrado inúmeras aplicações em revestimentos e eletrónica, entre outros. As NFC, por sua vez, indicam ser um material biocompatível e adequado para aplicações em biomedicina, como em medicina regenerativa, membranas de hemodiálise e sistemas estáveis de administração sustentada de fármacos (2).

Os avanços contínuos que têm ocorrido na produção e incorporação de nanofibras em diversos produtos fazem prever o aumento considerável da exposição humana a estes nanomateriais, principalmente num contexto ocupacional. A *National Science Foundation* estimou que, em 2020, a nanotecnologia tenha um impacto de \$3 trilhões na economia global e que empregue 6 milhões de trabalhadores na manufatura de produtos baseados em nanomateriais (3). Atualmente, de acordo com o princípio da precaução, várias organizações científicas e profissionais concluíram existir informação preliminar suficiente para que os nanomateriais, entre os quais as nanofibras, sejam considerados um fator de risco para a saúde pública em termos de possível doença pulmonar de origem ocupacional (4). Por este motivo, o *National Institute for Occupational Safety and*

Health (NIOSH) dos Estados Unidos da América apresentou, como plano estratégico de investigação e orientação para os anos de 2013-2016, a proteção dos trabalhadores das nanotecnologias (5). Em Portugal, no sentido de se conhecer a realidade nacional, o consórcio PTONANO (www.ptonano.pt), uma parceria estabelecida entre o Instituto de Soldadura e Qualidade, o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, o Instituto Português da Qualidade e a Direção-Geral da Saúde, desenvolveu esforços para identificar laboratórios e indústrias associados à síntese, produção ou utilização de nanomateriais ao nível nacional.

No contexto ocupacional, tanto a absorção de nanofibras por via inalatória como por via transdérmica são possíveis, sendo que a absorção gastrointestinal resulta do transporte

mucociliar de nanofibras inaladas em caso de acidentes ou quando as normas de higiene não são cumpridas (6). Após a inalação e deposição das nanofibras no epitélio pulmonar, estas podem interagir com os macrófagos, podendo ser eliminadas, ou atingir o interstício e os fibroblastos e células endoteliais. Aqui, é possível que se distribuam a outras partes do corpo, onde podem interagir com as células e tecidos alvo, incluindo as células do sistema imunitário (6). As fases mais críticas em termos de exposição ocupacional aos nanomateriais vão desde a sua produção e transporte, até à sua incorporação em matrizes e libertação das mesmas após trabalho mecânico (7). No seu manual de boas práticas para a avaliação do risco dos nanomateriais no local de trabalho, o *Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail* (IRSST) do Canadá recomenda a implementação

Quadro 1: Resumo das recomendações do *Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail* para prevenir a exposição ocupacional a nanofibras (7).

Tipo de nanofibra	Tipo de empresa	Fontes de Exposição	Tamanho das Partículas no Ar (nm)	Controlos	Recomendações específicas baseadas nas leituras das emissões nos postos de trabalho
Nanocelulose	Investigação/ Produção	Esmerilhação Produção Peneiramento Limpeza	[5-40]	Hotte	Reter os nanomateriais na origem Reparar e manter a ventilação geral Seguir as recomendações de utilização de hottes Alterar práticas de trabalho Estabelecer um programa de proteção respiratória
Nanotubos de carbono de parede simples	Produtor	Recolha Limpeza	[200-10,000]	Hotte Confinamento do local de produção Vestiário adjacente à área de trabalho Proteção respiratória (FPA=100)	Seguir as recomendações de utilização de hottes Rever o programa de proteção respiratória e realizar testes de estanquidade
Nanotubos de carbono de parede múltipla	Investigação/ Integração	Homogeneização Análise térmica Fresagem	[24-500]	Caixa de luvas (Glove box) Proteção respiratória (FPA=10)	Mudar de luvas na caixa de luvas Fazer a homogeneização numa hotte Modificar práticas de polimento e serragem Manter o programa de proteção respiratória
Nanofibras de carbono	Investigação/ Integração	Recolha Limpeza	[100-400]	Área contida Vestiário duplo, adjacente à área de trabalho Hotte Ventilação geral (20 renovações de ar/h) Proteção respiratória (FPA=25-1,000)	Seguir as recomendações de utilização de hottes Modificar a sequência de saída dos vestiários Manter o programa de proteção respiratória

FPA: Fator de proteção atribuído.

de uma estratégia preventiva e feita caso-a-caso, tendo em consideração a avaliação do risco associado a cada posto de trabalho (7). As medidas preventivas recomendadas estão descritas no quadro 1.

Apesar destas recomendações, são necessários estudos de biomonitorização ao nível ocupacional. Contudo, a enorme heterogeneidade das nanofibras dificulta a constituição de coortes para estudos epidemiológicos e o equipamento e metodologia de amostragem e caracterização de nanofibras para monitorização ambiental é muitas vezes insuficiente (8). Além disso, na maioria dos casos, ainda não decorreu um período de tempo suficientemente extenso para permitir o estudo de eventuais efeitos crónicos decorrentes da exposição (4,8). Como tal, a definição convencional de valores limite de exposição é difícil. Os NTC são uma exceção, tendo o NIOSH recomendado como limite de exposição uma concentração média de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de carbono elementar em 8 horas de trabalho (9).

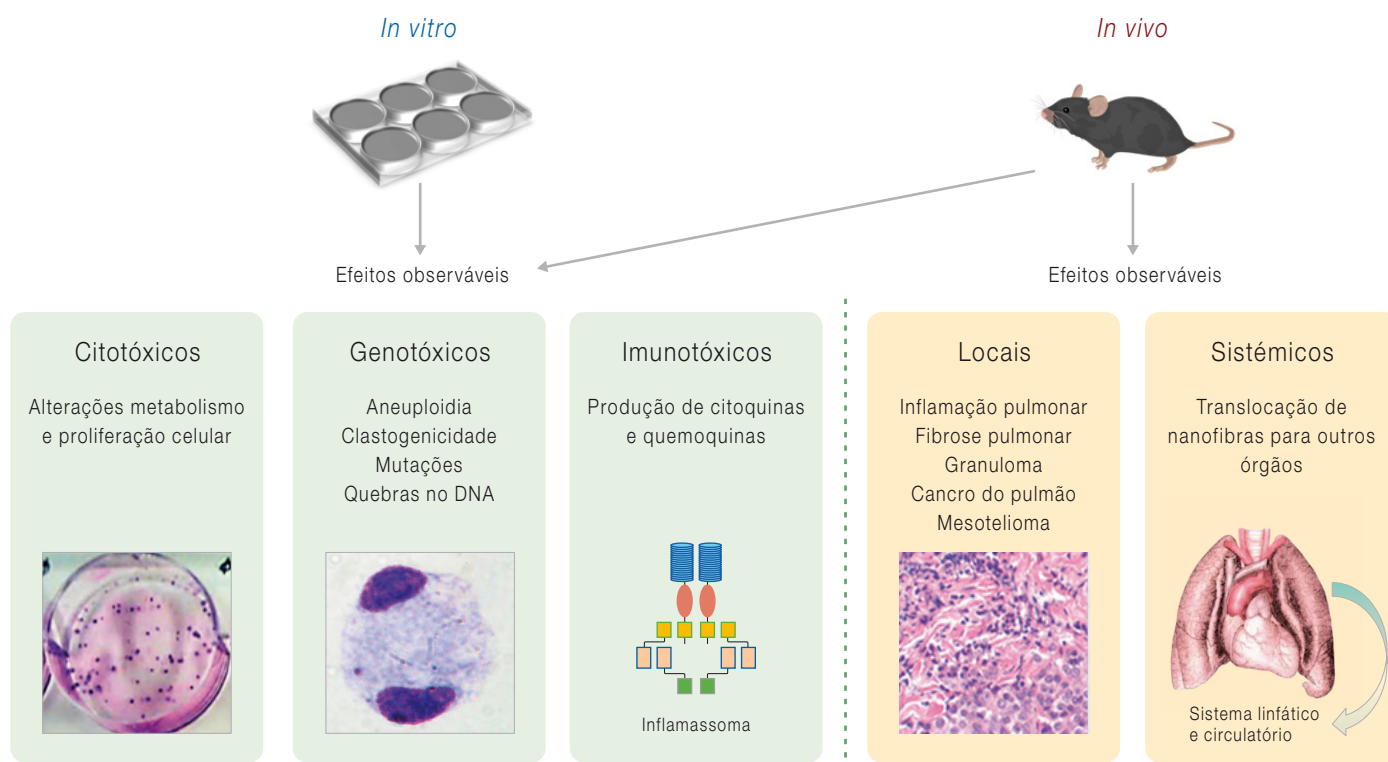
Estudos toxicológicos *in vitro* e *in vivo*

Inúmeros estudos *in vitro* e *in vivo* têm vindo a demonstrar que algumas nanofibras podem ser um potencial fator de risco para a saúde, sendo os NTC as nanofibras mais estudadas. Nos últimos anos, foram vários os estudos com suspensões líquidas de NTC administradas em modelos murinos por instilação intra-traqueal ou aspiração faríngea onde se observou o desenvolvimento de inflamação pulmonar aguda ou persistente, fibrose intersticial, com a formação de granulomas, e hiperplasia brônquica e bronco-alveolar (10). Os estudos toxicológicos *in vitro* também demonstraram possíveis efeitos imunotóxicos, citotóxicos e genotóxicos para alguns NTC (11-13), que têm vindo a ser relacionados com as suas propriedades intrínsecas, principalmente com a sua razão de aspeto, área de superfície, cristalinidade e estado de dispersão (14-16). Isto implica que seja necessário caracterizar individualmente a toxicidade de cada nanofibra e relacioná-la com as propriedades físico-químicas inerentes, embora seja previsível que alguns conceitos possam ser generalizáveis, permitindo a sua categorização em grupos de risco (17). Por exemplo, foi já demonstrado que a dimensão, durabilidade e dose das partículas fibrosas são parâmetros

determinantes da toxicidade e patogenicidade das nanofibras, embora outras características, tais como a solubilidade, reatividade da superfície e carga possam também influenciar esses efeitos (18).

Relativamente ao potencial carcinogénico dos NTC, apenas o NTC de parede múltipla MWCNT-7 foi classificado pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) como possivelmente carcinogénico (Grupo 2B) (19). Este NTC induziu mesotelioma após injeção intraperitoneal em ratinhos e ratos (20-22) e injeção intraescrotal em ratos (23). Além disso, promoveu a progressão neoplásica de células pulmonares de ratinho previamente expostas a metilcolantreno, causando adenomas e adenocarcinomas broncoalveolares em doses atingíveis em contexto ocupacional (24). Os diversos efeitos adversos observáveis nos ensaios toxicológicos após a exposição a NTC encontram-se esquematizados na figura 1. Pelo contrário, outras nanofibras, como as NFC, aparentam não ser citotóxicas, genotóxicas ou imunotóxicas, embora os estudos ainda sejam algo limitados (2).

Figura 1: Efeitos adversos caracterizados nos ensaios toxicológicos realizados em células pulmonares (*in vitro*) e em modelos animais (*in vivo*) expostos a nanofibras. Para alguns NTC foi observado o desenvolvimento destes efeitos tóxicos, enquanto para as NFC não foi observado, até à data, nenhum efeito significativo.



Conclusões

As nanofibras são um nanomaterial inovador e com um elevado impacto na indústria, tecnologia e biomedicina. Contudo, desconhecem-se os seus potenciais efeitos na saúde humana, principalmente ao nível respiratório.

Os resultados obtidos *in vitro* e em modelos animais permitem conhecer os possíveis mecanismos patogénicos desencadeados pela exposição a nanofibras por via inalatória.

Para além disso, poderão permitir a identificação de biomarcadores de exposição ou efeito, aplicáveis na avaliação e gestão do risco associado à exposição ocupacional, previamente ao aparecimento de sintomas.

Agradecimentos:

Trabalho cofinanciado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia, Centro de Investigação em Toxicogenómica e Saúde Humana – ToxOmics (UID/BIM/00009/2013) e pelo INSA (2017DGH1351).

Referências bibliográficas:

- (1) International Organization for Standardization. ISO/TS 80004-2:2015 Nanotechnologies-Vocabulary-Part 2: Nano-objects.
- (2) Lin N, Dufresne A. Nanocellulose in biomedicine: Current status and future prospect. Eur Polym J 2014; 59, 302-25.
- (3) Roco MC, Hersam MC, Mirkin CA. Nanotechnology research directions for societal needs in 2020: retrospective and outlook. New York: Springer, 2011, pp. 159-220. (Science Policy Reports; 1).
- (4) Trout DB, Schulte PA. Medical surveillance, exposure registries, and epidemiologic research for workers exposed to nanomaterials. Toxicology. 2010;269(2-3):128-35. Epub 2009 Dec 16.
- (5) National Institute for Occupational Safety and Health. Protecting the nanotechnology workforce: NIOSH nanotechnology research and guidance strategic plan, 2013–2016. Cincinnati, OH: NIOSH, 2013. (DHHS (NIOSH) Publication;2014-106). www.cdc.gov/niosh/docs/2014-106/pdfs/2014-106.pdf

- (6) Oberdörster G, Maynard A, Donaldson K, et al.; ILSI Research Foundation/Risk Science Institute Nanomaterial Toxicity Screening Working Group. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Part Fibre Toxicol.* 2005;2:8. www.particleandfibretoxicology.com/content/2/1/8
- (7) Ostiguy C, Debia M, Roberge B, et al. Best Practices Guidance for Nanomaterial Risk Management in the Workplace. 2nd ed. Québec: Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, 2015. (Chemical and Biological Hazard Prevention; Studies and Research Projects R-899). www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/R-899.pdf?v=2017-07-12
- (8) Liou S-H, Tsou T-C, Wang S-L, et al. Epidemiological study of health hazards among workers handling engineered nanomaterials. *J Nanopart Res.* 2012;14(878).
- (9) National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH Current intelligence bulletin 65 - Occupational Exposure to Carbon Nanotubes and Nanofibers. Cincinnati, OH: NIOSH, 2013. (DHHS (NIOSH) Publication;2013-145). www.cdc.gov/niosh/docs/2013-145/pdfs/2013-145.pdf
- (10) Shvedova AA, Yanamala N, Kisin ER, et al. Long-term effects of carbon containing engineered nanomaterials and asbestos in the lung: one year postexposure comparisons. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014;306(2):L170-82. Epub 2013 Nov 8. <http://ajplung.physiology.org/content/306/2/L170.long>
- (11) Siegrist KJ, Reynolds SH, Kashon ML, et al. Genotoxicity of multi-walled carbon nanotubes at occupationally relevant doses. *Part Fibre Toxicol.* 2014;11:6. www.particleandfibretoxicology.com/content/11/1/6
- (12) Muller J, Decordier I, Hoet PH, et al. Clastogenic and aneugenic effects of multi-wall carbon nanotubes in epithelial cells. *Carcinogenesis.* 2008;29(2):427-33.
- (13) Kisin ER, Murray AR, Sargent L, et al. Genotoxicity of carbon nanofibers: are they potentially more or less dangerous than carbon nanotubes or asbestos? *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011;252(1):1-10. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3014234/
- (14) Jackson P, Kling K, Jensen KA, et al. Characterization of genotoxic response to 15 multi-walled carbon nanotubes with variable physicochemical properties including surface functionalizations in the FE1-Muta(TM) mouse lung epithelial cell line. *Environ Mol Mutagen.* 2015;56(2):183-203. Epub 2014 Nov 12.
- (15) van Berlo D, Wilhelmi V, Boots AW, et al. Apoptotic, inflammatory, and fibrogenic effects of two different types of multi-walled carbon nanotubes in mouse lung. *Arch Toxicol.* 2014;88(9):1725-37.
- (16) Louro H, Pinhão M, Santos J, et al. Evaluation of the cytotoxic and genotoxic effects of benchmark multi-walled carbon nanotubes in relation to their physicochemical properties. *Toxicol Lett.* 2016;262:123-34.
- (17) Oberdörster G. Safety assessment for nanotechnology and nanomedicine: concepts of nanotoxicology. *J Intern Med.* 2010;267(1):89-105. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02187.x>
- (18) Lanone S, Andujar P, Kermanzadeh A, et al. Determinants of carbon nanotube toxicity. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(15):2063-9.
- (19) Grosse Y, Loomis D, Guyton KZ, et al.; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and carbon nanotubes. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1427-8.
- (20) Nagai H, Okazaki Y, Chew SH, et al. Diameter and rigidity of multiwalled carbon nanotubes are critical factors in mesothelial injury and carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(49):E1330-8. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3241783/
- (21) Takagi A, Hirose A, Nishimura T, et al. Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *J Toxicol Sci.* 2008;33(1):105-16. www.jstage.jst.go.jp/article/jts/33/1/33_1_105/_article
- (22) Takagi A, Hirose A, Futakuchi M, et al. Dose-dependent mesothelioma induction by intraperitoneal administration of multi-wall carbon nanotubes in p53 heterozygous mice. *Cancer Sci.* 2012;103(8):1440-4. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3569866/
- (23) Sakamoto Y, Nakae D, Fukumori N, et al. Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multi-wall carbon nanotube in intact male Fischer 344 rats. *J Toxicol Sci.* 2009;34(1):65-76. www.jstage.jst.go.jp/article/jts/34/1/34_1_65/_article
- (24) Sargent LM, Porter DW, Staska LM, et al. Promotion of lung adenocarcinoma following inhalation exposure to multi-walled carbon nanotubes. *Part Fibre Toxicol.* 2014;11:3. www.particleandfibretoxicology.com/content/11/1/3

Efeitos tóxicos dos nanotubos de carbono em células do trato respiratório humano

Toxicological effects of carbon nanotubes in human respiratory cells

Henriqueta Louro^{1,3}, Mariana Pinhão^{1,3}, Joana Santos^{1,3}, Ana Tavares¹, Nádia Vital^{1,3,4}, Célia Ventura^{1,2}, Maria João Silva^{1,3}

henriqueta.louro@insa.min-saude.pt

(1) Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal.

(2) Centro de Toxicogenómica e Saúde Humana. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.

(3) PToNANO, Lisboa, Portugal.

(4) Instituto de Soldadura e Qualidade, Taguspark, Oeiras, Portugal.

_Resumo

Os nanotubos de carbono de parede múltipla (NTCs) são nanomateriais (NM) frequentemente utilizados como compósitos estruturais, em aplicações energéticas e em eletrónica. Com o objetivo de contribuir para a avaliação da sua segurança para o homem, foi investigada a toxicidade de vários NTC (NM-400, NM-401, NM-402 e NM-403) considerando a relação entre as suas propriedades físico-químicas e toxicológicas. Os efeitos citotóxicos foram analisados através do ensaio clonogénico e do índice replicativo, enquanto a genotoxicidade foi avaliada através dos ensaios do cometa e do micronúcleo, em duas linhas celulares do trato respiratório humano, as células A549 e Beas-2B. A exposição das células durante 48h revelou que apenas o NM-401 era citotóxico em ambos os tipos de células, mas, após uma exposição de 8 dias, todos os NTCs eram citotóxicos nas células A549. A análise de correlação sugeriu uma associação entre a dimensão dos NTCs no meio de cultura e a sua citotoxicidade. O ensaio do cometa não revelou indução de quebras na molécula de DNA. Contudo, os NM-401 e NM-402 induziram a formação de micronúcleos em A549, mas não em Beas-2B. Como estes são os NTCs mais longos, o comprimento parece ser um fator determinante para a genotoxicidade.

_Abstract

Multi-walled carbon nanotubes (CNTs) are nanomaterials (NMs) frequently used in applications such as structural composites, energy applications and electronics. To contribute to the safety assessment of CNTs, this work investigated the toxicological effects of CNTs (NM-400, NM-401, NM-402 and NM-403), in relation to their physicochemical characteristics. The cytotoxic effects were analysed using the clonogenic assay and replication index, while genotoxic effects were evaluated by the comet and micronucleus assays, in two types of human respiratory cells, A549 and Beas-2B. The 48h-exposure of cells revealed that only NM-401 was cytotoxic in both cell lines, but after 8-days exposure, all the tested CNTs were cytotoxic in A549 cells. Correlation analysis suggested an association between the CNTs' size in cell medium and cytotoxicity. Using the comet assay, no induction of DNA damage was observed. However, NM-401 and NM-402 induced micronucleus in A549 cells but not in Beas-2B. NM-401 and NM-402 are the two longest MWCNTs analyzed in this work and therefore length of the CNT may be determinant for genotoxicity. The different CNTs effect in the two cell lines is explained in view of the size-distribution of MWCNTs in the cell medium, rather than cell's specificities.

_Introdução

A pequena dimensão dos materiais quando produzidos à escala nanométrica (<100 nm) confere-lhes propriedades físicas, químicas e biológicas que podem diferir bastante das propriedades dos materiais com a mesma composição química, mas utilizados numa escala não nanométrica. As propriedades mecânicas, óticas, elétricas e magnéticas inerentes aos nanomateriais tornam-nos vantajosos para as mais diversas aplicações industriais e biomédicas (1). Efetivamente, a tecnologia baseada nos nanomateriais, ou nanotecnologia, foi identificada como uma *key enabling technology*, impulsionadora do crescimento económico dos países industrializados, devido ao seu potencial para melhorar a qualidade e desempenho de muitos tipos de produtos e de processos. Contudo, a expansão da sua utilização contrasta com a insuficiente avaliação de risco para a saúde humana e para o ambiente, sendo considerados como um risco potencial para a saúde pública. Uma das principais preocupações relativamente aos efeitos adversos na saúde humana é o seu potencial efeito carcinogénico, que é sugerido por alguns estudos experimentais, como é o caso dos nanotubos de carbono (NTCs). Recentemente, a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) avaliou um tipo de NTC, MWCNT-7, como sendo possivelmente carcinogénico para o ser humano (Grupo 2B (2)) enquanto os restantes NTC foram considerados não classificáveis (Group 3 (2)). Esta classificação reflete os resultados contraditórios descritos na literatura relativamente à toxicidade dos NTC.

Procurando contribuir para a avaliação de seguranças dos NTCs, este trabalho teve como objetivo investigar os efeitos citotóxicos e genotóxicos de um grupo de NTCs, em duas linhas celulares do trato respiratório humano (3). Em simultâ-

neo foi investigado o impacto das várias propriedades físico-químicas dos NTCs na sua toxicidade, no sentido de possibilitar o desenvolvimento de nanomateriais mais seguros.

_Materiais e métodos

Recorrendo a quatro NTCs de referência, previamente caracterizados (NM-400, NM-401, NM-402 e NM-403 (4)), foram preparadas dispersões destes NTCs de acordo com um protocolo padronizado (5). A dimensão média dos NTCs, na dispersão inicial e quando diluídos no meio de cultura foi analisada através de *dynamic light scattering* (DLS).

Uma vez que a via de exposição humana mais provável é a via inalatória, como modelo celular foram utilizadas células alveolares (A549) e células epiteliais brônquicas (Beas-2B), que foram expostas a várias concentrações destes NTCs. A citotoxicidade foi analisada através do índice replicativo das células após 48h de exposição e pela sua capacidade de formar colónias (ensaio clonogénico) após 8 dias de exposição. Para caracterização da genotoxicidade dos NTCs utilizou-se o ensaio do micronúcleo (deteção de quebras ou perda cromossómica) após 48h de exposição e o ensaio do cometa (deteção de quebras no DNA), após 24h de exposição.

_Resultados e discussão

A análise da dispersão de cada um dos NTCs (DLS) revelou que se obtiveram dispersões homogéneas para todos e, quando estas foram diluídas no meio de cultura das células A549, verificou-se um ligeiro aumento das dimensões médias, embora ainda fossem observáveis partículas manométricas. No entanto, para o meio de cultura das células Beas-2B, as dimensões das partículas passaram a ser muito superiores e o índice de polidispersibilidade muito elevado, consistente com uma distribuição multimodal (3).

Os resultados mostraram que apenas o NM-401 apresentou efeitos citotóxicos em ambas as linhas celulares após 48h de exposição, mas todos os NTCs reduziram drasticamente a viabilidade das células A549 expostas por 8 dias (gráfico 1A), permitindo o cálculo da concentração inibitória 50% (IC₅₀) de

cada um. A análise de correlação sugeriu uma associação entre a dimensão média dos NTCs no meio de cultura e o seu IC₅₀ (gráfico 1B).

Relativamente à genotoxicidade dos NTCs, não se verificou, em nenhuma das linhas celulares, qualquer indução de quebras de cadeia simples ou dupla no DNA após uma exposição de 24h. Já no que diz respeito ao ensaio do micronúcleo, apesar de não se terem detetado efeitos nas células Beas-2B (gráfico 2A) observou-se um aumento da frequência de micronúcleos nas células A549 após 48h de exposição aos NM-401 e NM-402, indicando a indução de instabilidade cromossómica (gráfico 2B) (3).

Considerando a relação entre a toxicidade e as propriedades físico-químicas primárias dos vários NTCs, verifica-se que o NM-401 e NM-402 apresentam o maior comprimento, pelo que se sugere que esta característica é determinante da genotoxicidade. Porém, como nas células Beas-2B não houve indução de genotoxicidade, outros fatores deverão ser também considerados, nomeadamente a dimensão distinta que os NTCs adquiriram após a sua dispersão no meio de cada linha celular e que se revelou determinante para a citotoxicidade.

Gráfico 1: ↓ Redução da viabilidade celular em células A549 expostas durante 8 dias a NTCs (A) e sua correlação com a dimensão média dos NTCs dispersos no meio de cultura (B).

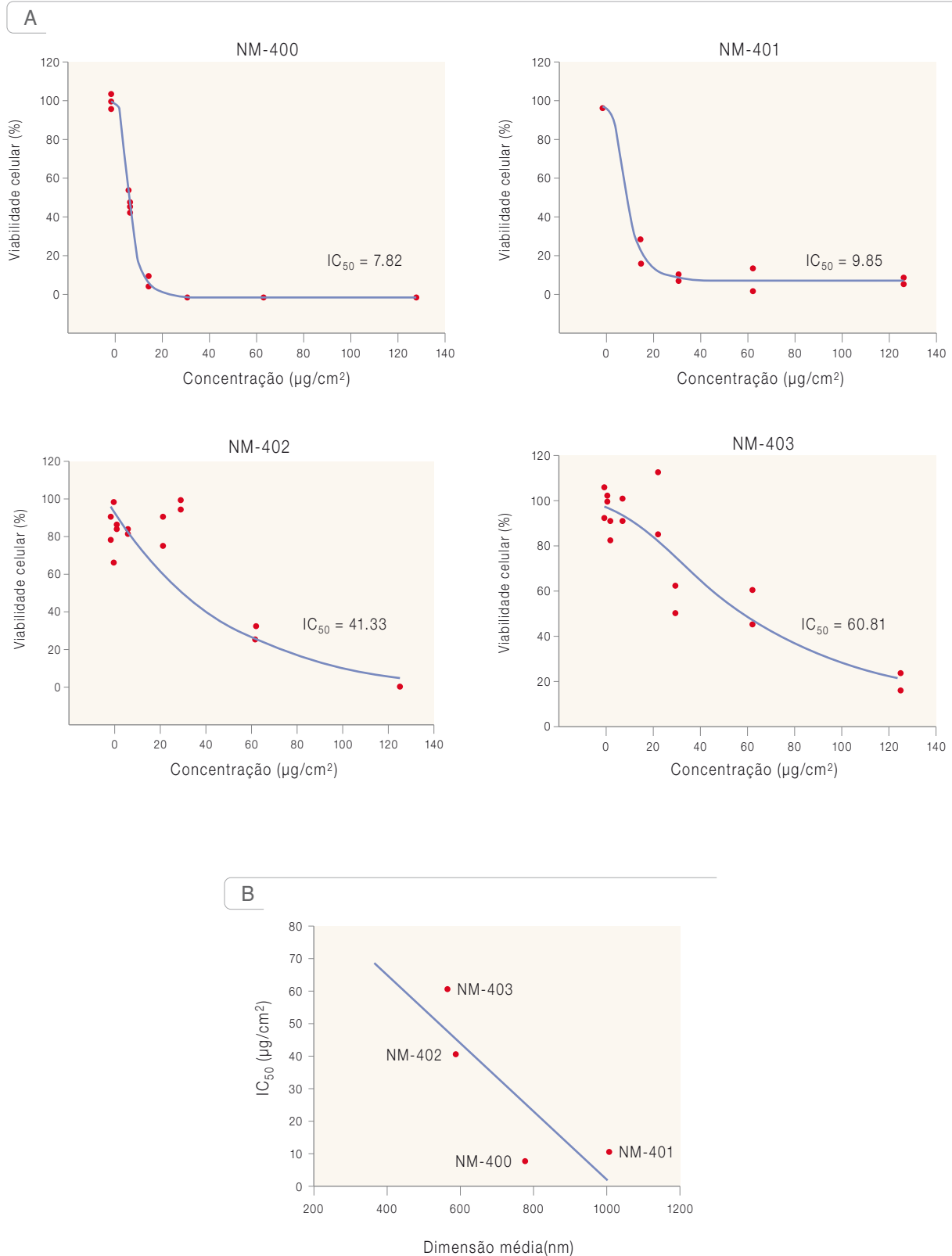
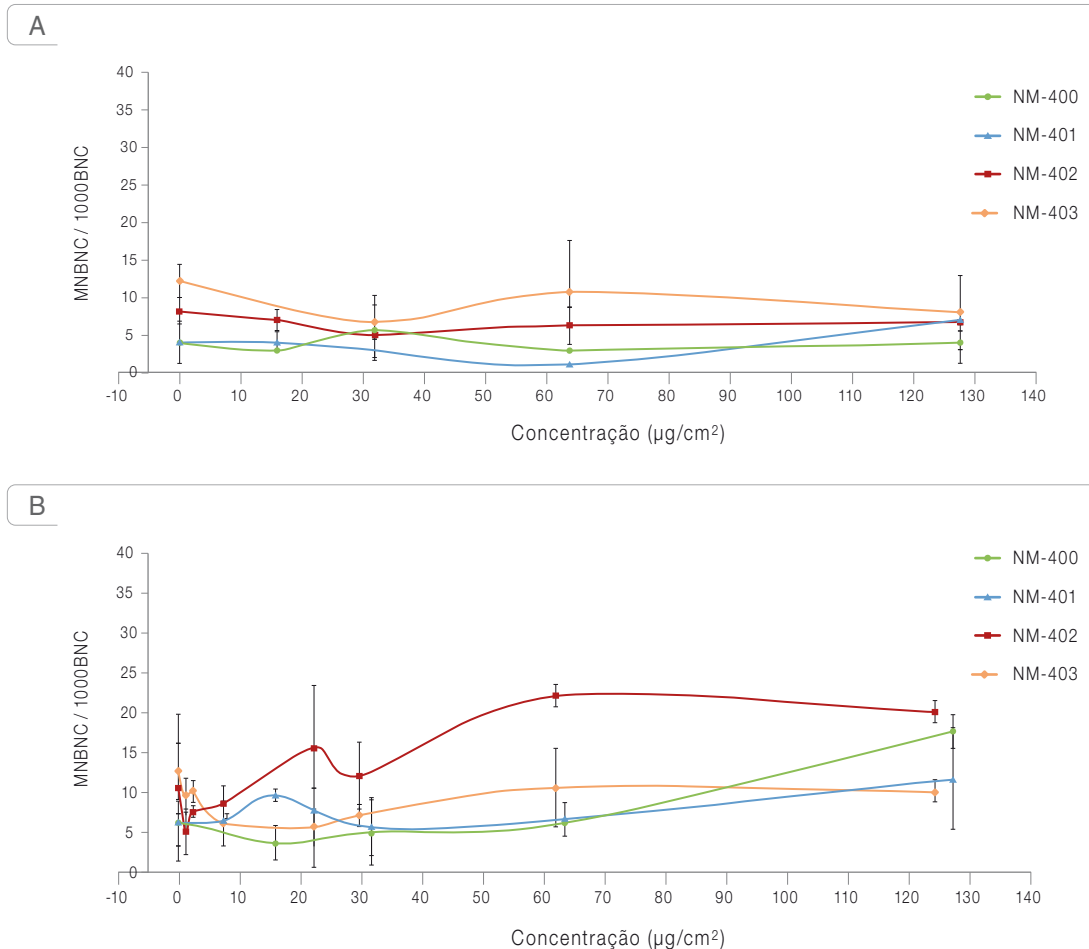


Gráfico 2: Resultados do ensaio do micronúcleo em células (A) Beas-2B e (B) A549.



MNBN- células binucleadas micronucleadas; BNC- células binucleadas.

Conclusão

Neste estudo concluiu-se que algumas formas de NTCs, designadamente os mais longos, produzem efeitos genotóxicos em células humanas. Perante a incerteza dos níveis de exposição real do organismo humano e das concentrações atingidas nos vários domínios do ambiente, a segurança da utilização dos NTCs não pode ser, por enquanto, garantida. Assim, e tendo em conta a elevada produção e a crescente utilização destes nanomateriais, são prementes futuros estudos de monitorização ambiental e humana.

Agradecimentos

Trabalho cofinanciado pelo Projetos FP7 NANoREG (GA 310584), pela Ação Concertada NANOGENOTOX (GA 2009 21) e pelo INSA (2013DGH860).

Referências bibliográficas:

- (1) Vance ME, Kuiken T, Vejerano EP, et al. Nanotechnology in the real world: Redeveloping the nanomaterial consumer products inventory. *Beilstein J Nanotechnol.* 2015 ;6:1769-80. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4578396/
- (2) Grosse Y, Loomis D, Guyton KZ, et al.; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and carbon nanotubes. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1427-8.
- (3) Louro H, Pinhão M, Santos J, et al. Evaluation of the cytotoxic and genotoxic effects of benchmark multi-walled carbon nanotubes in relation to their physicochemical properties. *Toxicol Lett.* 2016;262:123-34.
- (4) Rasmussen K, Mast J; De Temmerman P-J, et al. Multi-walled Carbon Nanotubes, NM-400, NM-401, NM-402, NM-403: characterisation and physico-chemical properties: JRC Repository: NM-series of representative manufactured nanomaterials. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2014. <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC91205>.
- (5) Jensen KA, Kembouche Y, Christiansen E, et al. The generic NANOGENOTOX dispersion protocol. Standard Operation Procedure (SOP) and background documentation. Copenhagen: National Research Centre for the Working Environment, 2011. www.anses.fr/en/system/files/nanogenotox_deliverable_5.pdf

Frutas e hortícolas: análise comparativa dos seus teores em compostos fenólicos e flavonóides totais

Fruits and vegetables: comparative analysis of total phenolics and total flavonoids contents

Inês Carvalho Santos¹, Mafalda Alexandra Silva¹, Tânia Gonçalves Albuquerque^{1,2}, Helena S. Costa^{1,2}

helenacosta@insa.min.saude.pt

(1) Unidade de Investigação e Desenvolvimento. Departamento de Alimentação e Nutrição, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal.

(2) REQUIMTE-LAQV/Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

_Resumo

O consumo diário de frutas e hortícolas faz parte das recomendações da Organização Mundial de Saúde. Diversos estudos demonstraram existir uma correlação inversa entre o consumo regular destes alimentos e o aparecimento de doenças crónicas. As frutas e os hortícolas constituem uma fonte de excelência de compostos antioxidantes e bioativos, como os compostos fenólicos e flavonóides e apresentam um elevado teor de fibra alimentar, vitaminas e minerais. O objetivo deste trabalho foi determinar o teor de compostos fenólicos e flavonóides totais em diferentes tipos de frutas e hortícolas, bem como realizar uma análise comparativa dos seus teores. De acordo com os resultados obtidos, verificou-se que o teor destes compostos variou consideravelmente consoante o tipo de hortícolas e frutas analisados. Os frutos vermelhos (mirtilos, framboesas e morangos) foram as frutas que apresentaram os teores mais elevados de compostos fenólicos e flavonóides totais e a couve roxa, gengibre e beterraba foram os hortícolas que apresentaram os maiores teores.

_Abstract

Daily consumption of fruits and vegetables is part of the World Health Organization's recommendations. Several studies have shown an inverse correlation between the regular consumption of these foods and the emergence of chronic diseases. Fruits and vegetables are an excellent source of antioxidant and bioactive compounds, such as phenolic and flavonoids compounds, and have a high content in dietary fibre, vitamins and minerals. The aim of this study was to determine the total phenolic and flavonoids compounds in different types of fruits and vegetables, as well as to perform a comparative analysis of their contents. According to our results, it was found that the content of these compounds depends on the type of vegetables and fruits analyzed. Red fruits (blueberries, raspberries and strawberries) were the fruits with the highest content of total phenolic and flavonoids compounds and purple cabbage, ginger and beetroot were the vegetables with the highest levels.

_Introdução

O consumo diário de frutas e hortícolas faz parte das recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) (1). Diversos estudos demonstraram existir uma correlação inversa entre o consumo regular destes alimentos e o aparecimento de doenças crónicas como acidentes vasculares cerebrais, cancro, diabetes e Alzheimer (2, 3).

As propriedades benéficas dos hortícolas e das frutas estão relacionadas com a sua composição nutricional, para além de serem considerados uma fonte de compostos antioxidantes e bioativos, e apresentarem um elevado teor de fibra alimentar, vitaminas e minerais (4).

Os compostos bioativos são compostos essenciais ou não essenciais que se encontram naturalmente presentes nos alimentos e que apresentam diversas propriedades benéficas para a saúde, principalmente relacionadas com o seu poder antioxidante (5, 6). Dividem-se em diferentes grupos com características distintas, entre os quais se encontram os compostos fenólicos. Estes, por sua vez, são subdivididos noutras classes como os ácidos fenólicos, os flavonóides e os taninos (7).

_Objetivos

Determinar o teor de compostos fenólicos e flavonóides totais em diferentes tipos de frutas e hortícolas e realizar uma análise comparativa dos seus teores.

_Material e métodos

Em 2016 foram adquiridos, em grandes superfícies comerciais da região de Lisboa, 14 tipos de frutas (abacate, abacaxi, banana, framboesas, kiwi, laranja, limão, manga, meloa, mirtilo

artigos breves_ n. 13

los, morangos, papaia, pera e pêsego) e 12 tipos de hortícolas (abóbora, alface iceberg, beringela, beterraba, brócolos, cenoura, courgette, couve roxa, espinafres, gengibre, pepino e tomate).

O teor de compostos fenólicos e flavonóides totais foi determinado utilizando métodos espectrofotométricos, o método de Folin-Ciocalteu e o método de complexação com cloreto de alumínio, respetivamente. No método Folin-Ciocalteu a absorvência das amostras foi lida a um comprimento de onda de 760 nm, num espectrofotómetro UV/Vis (Thermo Scientific Evolution 300, Madison, USA) utilizando como branco etanol (90%, v/v). Por sua vez, a reta de calibração foi preparada a 5 níveis de concentração, utilizando como padrão o ácido gálico, numa gama de concentrações que variou entre 0,1 a 0,9 mg/mL. Os resultados dos compostos fenólicos totais estão expressos em equivalentes de ácido gálico (EAG)/mL de extrato. Relativamente ao método de complexação com cloreto de alumínio, o comprimento de onda utilizado para a leitura da absorvência das amostras foi 490 nm, num espectrofotómetro UV/Vis (Thermo Scientific Evolution 300, Madison, USA) utilizando como branco etanol (90%, v/v). A reta de calibração foi preparada com o padrão

epicatequina, utilizando-se seis níveis de concentração, que variaram entre 10 e 100 µg/mL. Os resultados dos flavonóides totais estão expressos em equivalentes de epicatequina (EEC)/mL de extrato. As amostras foram analisadas em triplicado para ambos os métodos e estes foram efetuados de acordo com o descrito por Albuquerque *et al.* (8).

_Resultados

De acordo com os resultados obtidos o teor de compostos fenólicos totais nas amostras analisadas variou entre $0,135 \pm 0,002$ e $1,42 \pm 0,02$ mg EAG/mL (gráfico 1), para a cenoura e a couve roxa, respetivamente. O teor de flavonóides totais (gráfico 2) apresentou resultados compreendidos entre $7,69 \pm 0,96$ µg EEC/mL (courgette) e 219 ± 50 µg EEC/mL (gengibre).

Embora não exista um teor recomendado para o consumo de compostos fenólicos e flavonóides totais, os alimentos ricos nestes compostos, como os hortícolas e as frutas, têm vindo a suscitar um interesse crescente entre a comunidade científica, os consumidores e os profissionais de saúde. A OMS recomenda o consumo de 5 porções (400 g) de hortícolas e frutas por dia (1).

Gráfico 1: Teor de compostos fenólicos totais (mg de equivalentes de ácido gálico/mL de extrato) nas amostras de frutas (A) e de hortícolas (B).

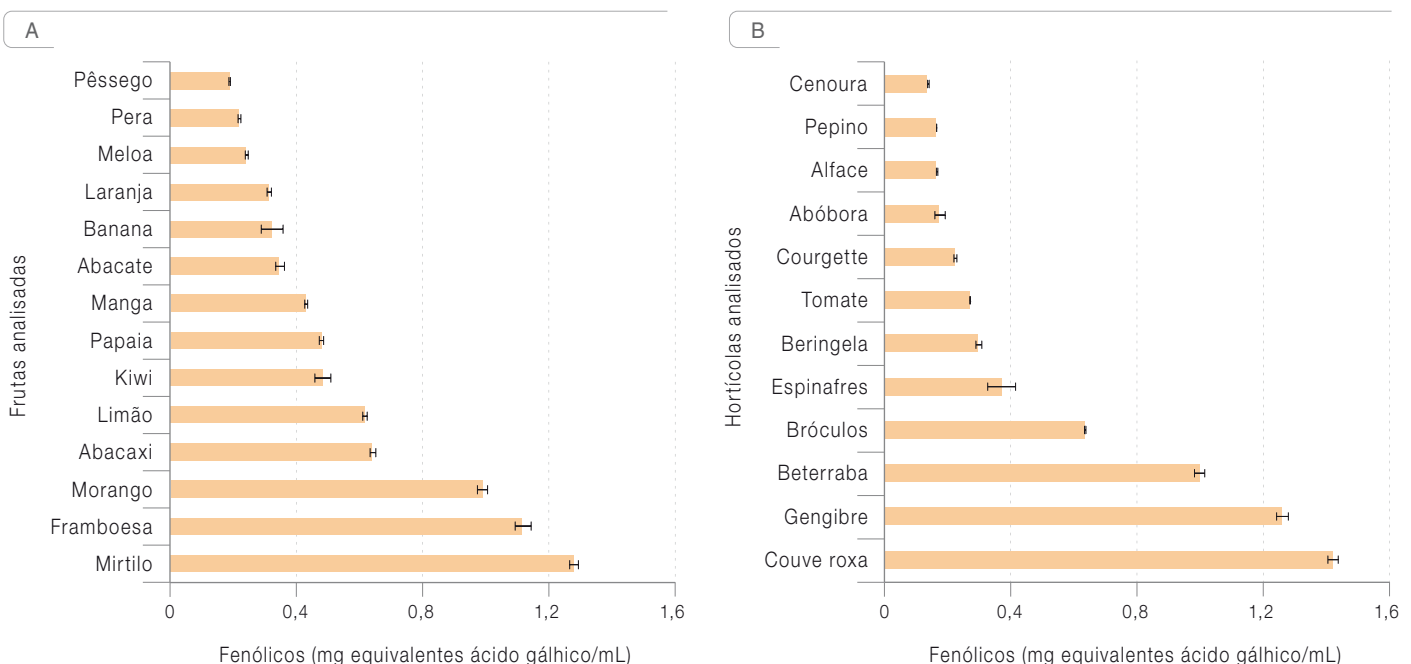
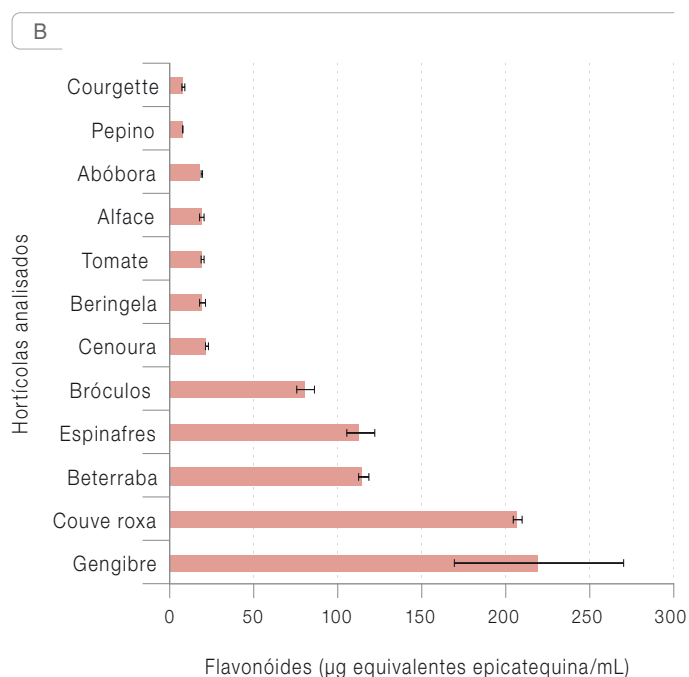
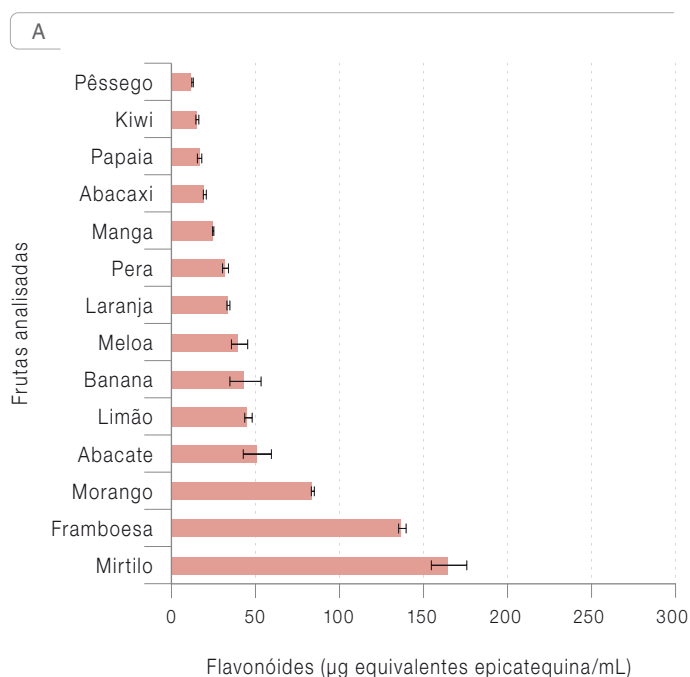


Gráfico 2: Teor de flavonóides totais (μg de equivalentes de epicatequina/mL de extrato) nas amostras de frutas (A) e de hortícolas (B).



De acordo com os gráficos 1A e 2A, verificou-se que os frutos vermelhos analisados (mirtilos, framboesas e morangos) foram os que apresentaram os teores mais elevados de compostos fenólicos e flavonóides totais. Destes, os mirtilos foram a amostra que apresentou os maiores teores, $1,29 \pm 0,01$ mg EAG/mL e 164 ± 10 μg EEC/mL para os compostos fenólicos e flavonóides totais, respetivamente. Por outro lado, o pêssego foi a fruta que apresentou o menor valor para os dois métodos.

Em relação aos hortícolas (gráfico 1B e 2B), a couve roxa foi a amostra que apresentou o teor mais elevado de compostos fenólicos totais ($1,42 \pm 0,02$ mg EAG/mL) e o gengibre de flavonóides totais (219 ± 50 μg EEC/mL). A cenoura foi a amostra que apresentou o menor teor para os compostos fenólicos totais ($0,135 \pm 0,002$ mg EAG/mL) e a courgette para os flavonóides totais ($7,69 \pm 0,96$ μg EEC/mL).

_Conclusões

O teor de compostos fenólicos e flavonóides totais variou consideravelmente consoante o tipo de hortícolas e frutas analisados.

Considerando as frutas analisadas, os frutos vermelhos apresentaram os teores mais elevados dos compostos em estudo.

No grupo dos hortícolas analisados, destacam-se a couve roxa e o gengibre por serem os que contêm os maiores teores de fenólicos e flavonóides totais, respetivamente.

O consumo diário de frutas e hortícolas deve fazer parte dos hábitos alimentares de todos os portugueses. É essencial consciencializar a população para a importância do consumo destes alimentos, bem como disponibilizar informações relativas à sua composição nutricional, incluindo o seu poder antioxidante e teor de compostos bioativos.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pelo INSA no âmbito do projeto BioCOMP (2012DAN730). Tânia Gonçalves Albuquerque agradece a bolsa de doutoramento (SFRH/BD/99718/2014) financiada por FCT, FSE e MEC.

Referências bibliográficas:

- (1) Joint FAO/WHO Workshop on Fruit and Vegetables for Health (2004 : Kobe, Japan). Fruit and vegetables for health : Report of a Joint FAO/WHO Workshop, 1-3 September, 2004, Kobe, Japan. Rome; Geneva: FAO/WHO, 2005.
www.who.int/dietphysicalactivity/publications/fruit_vegetables_report.pdf
- (2) Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(3 Suppl):559S-569S.
<http://ajcn.nutrition.org/content/78/3/559S.long>
- (3) World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR, 2007. www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second_Expert_Report.pdf
- (4) Liu RH. Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet. *Adv Nutr.* 2013;4(3):384S-92S. <http://advances.nutrition.org/content/4/3/384S.full>
- (5) Biesalski HK, Dragsted LO, Elmadfa I, et al. Bioactive compounds: definition and assessment of activity. *Nutrition.* 2009;25(11-12):1202-5.
- (6) Wang H, Cao G, Prior RL. Total antioxidant capacity of fruits. *J Agric Food Chem.* 1996;44(3):701-5.
- (7) Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr.* 2004;134(12 Suppl):3479S-85S. <http://jn.nutrition.org/content/134/12/3479S.long>
- (8) Albuquerque TG, Santos F, Sanches-Silva A, et al. Nutritional and phytochemical composition of *Annona cherimola* Mill. fruits and by-products: Potential health benefits. *Food Chem.* 2016;193:187-95.

Bolacha Maria ou de água e sal: análise nutricional comparativa

“Maria” cookies and cream crackers: nutritional comparative analysis

Tânia Gonçalves Albuquerque^{1,2}, Mafalda Alexandra Silva¹, M. Beatriz P.P. Oliveira², Helena S. Costa^{1,2}

helena.costa@insa.min-saude.pt

(1) Unidade de Investigação e Desenvolvimento. Departamento de Alimentação e Nutrição, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

(2) REQUIMTE-LAQV/Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Porto, Portugal

_Resumo

O estilo de vida da população tem sofrido alterações nos últimos anos, levando à diminuição da realização de atividade física e à improvisação de refeições rápidas, menos variadas e provavelmente menos saudáveis, onde têm papel relevante as bolachas. Estas são caracterizadas por serem ricas em açúcares, gordura e em alguns casos sal. Nos últimos anos, e em resposta ao aumento da incidência de diversas doenças crónicas, decorreram várias iniciativas, no sentido de melhorar a qualidade nutricional deste tipo de produtos. Neste trabalho determinou-se o teor de sal, gordura total e a composição em ácidos gordos de bolachas Maria e de água e sal. Realizou-se ainda uma avaliação do potencial impacto na saúde da população que as consome, tendo por base as recomendações de ingestão diária dos referidos nutrientes, bem como a porção recomendada. As bolachas de água e sal analisadas apresentaram teores superiores de gordura total e de sal, devendo ser estabelecidas metas que permitam a reformulação gradual destes alimentos. Os teores de ácidos gordos *trans* nas amostras analisadas decresceram comparativamente com dados publicados anteriormente. Parece fundamental manter os esforços no sentido de modificar a composição destes alimentos, para diminuir o risco de doenças crónicas e para a promoção da saúde da população.

_Abstract

In the last years, there has been a change in the lifestyle of the population, resulting in a lack of time for the preparation of healthy meals and to practice physical activity. Cookies are characterized by being foods rich in sugars, fat and in some cases salt. In recent years, several initiatives have been developed to improve the nutritional quality of this type of product due to the increased incidence of chronic diseases. In this work the content of salt, total fat and the fatty acid composition of “Maria” cookies and cream crackers were determined; and an evaluation of the potential impact on the health of the population was made, based on the nutrients dietary reference intakes, as well as considering the recommended portion. The analyzed cream crackers present higher levels of total fat and salt, and goals must be established to allow the reformulation of these foods. The levels of trans fatty acids in the analyzed samples decreased in comparison with previous data. It is very important to develop continuous efforts to modify the composition of these foods in order to reduce the risk of chronic diseases and to promote the health of the population.

_Introdução

Uma alimentação saudável é determinante para um bom desenvolvimento físico e intelectual, e para a promoção da saúde e do bem-estar geral. De acordo com a distribuição apresentada na Roda dos Alimentos Mediterrânica, as bolachas estão incluídas no grupo dos cereais, derivados e tubérculos (1).

Os alimentos deste grupo deverão fornecer cerca de 28% da energia total diária, o que corresponde a uma ingestão de 4 a 11 porções por dia, de acordo com a faixa etária, género e estado de saúde dos indivíduos, entre outros fatores. Também neste documento são apresentadas porções para os diferentes alimentos dos diferentes grupos, e a porção para as bolachas é de 6 unidades, que corresponde aproximadamente a 35 g (1). As bolachas são alimentos ricos em açúcares, gordura e em alguns casos sal.

Nos últimos anos, têm decorrido diversas iniciativas no sentido de melhorar a qualidade nutricional deste tipo de produtos, devido ao aumento da incidência de doenças crónicas, como a obesidade, a diabetes e a hipertensão arterial (2). No entanto, por serem amplamente disponíveis, de grande diversidade, práticas e saborosas, as bolachas são apreciadas, de uma forma geral, pelas diversas faixas etárias da população. Pelos motivos já referidos é fundamental avaliarmos a sua qualidade nutricional e o potencial impacto na saúde da população portuguesa associado ao seu consumo.

_Objetivos

Avaliar a qualidade nutricional das bolachas tipo Maria e de água e sal, com base nos teores de gordura total, sal e composição em ácidos gordos; realizar uma análise comparativa entre os dois tipos de bolachas selecionados; e estimar o

potencial impacto na saúde da população, tendo por base as recomendações de ingestão diária dos referidos nutrientes, bem como a porção recomendada.

_Material e métodos

Em 2015 foram adquiridos, em grandes superfícies da região de Lisboa, 15 tipos de bolachas (8 marcas de bolachas de água e sal e 7 marcas de bolachas tipo Maria). As amostras foram selecionadas de acordo com a disponibilidade no mercado, sem deixar de incluir produtos de marca branca, de marca comercial, sem glúten e sem açúcar. Para cada marca, foram adquiridas, no mínimo, 3 embalagens pertencentes a lotes diferentes, e sempre que possível provenientes de diferentes superfícies comerciais.

Nas amostras foram avaliados o teor de gordura total, o teor de sal e a composição em ácidos gordos, de acordo com os métodos descritos por Albuquerque *et al.* (3, 4). Para estimar o seu contributo nutricional, utilizaram-se as doses de referência do Regulamento (UE) n.º 1169/2011 e da Organização Mundial de Saúde (OMS), e as porções referidas na Roda dos Alimentos Mediterrânica (1, 5, 6).

_Resultados e discussão

O teor de sal determinado foi aproximadamente o dobro nas bolachas de água e sal, comparativamente às bolachas tipo Maria (tabela 1). A OMS recomenda uma ingestão de sal, para adultos, inferior a 5 g/dia, para prevenção de doenças crónicas, nomeadamente a hipertensão arterial (6). Uma porção (35 g) das bolachas de água e sal analisadas pode contribuir com 13% da ingestão diária recomendada de sal, enquanto que uma porção de bolachas Maria pode contribuir com 5%.

O teor de gordura total nas amostras analisadas variou entre 8,7 e 23,0 g/100 g para as bolachas Maria C e para as bolachas de água e sal C, respetivamente (tabela 1). Considerando a dose de referência de ingestão diária de gordura, para um adulto (70 g/dia) e, tendo por base uma dieta padrão de 2000 kcal, uma porção de bolachas (35 g) pode contribuir com 12% (5). No entanto, é também importante a qualidade da gordura presente nas amostras analisadas, para poder estimar os benefícios/riscos associados ao seu consumo. Com base na análise da composição em ácidos gordos das amostras (gráfico 1) é possível observar que, em 67% dos produtos analisados, os ácidos gordos saturados são os maioritários.

Tabela 1: Teores de sal e de gordura (g/100 g) nas bolachas analisadas e contributo (%) para a dose de referência.

Bolachas		Gordura		Sal	
		g/100 g	Contributo DR (%)	g/100 g	Contributo DR (%)
Água e sal	A	14,6 ± 0,3	7	1,41 ± 0,12	10
	B	14,0 ± 0,1	7	0,984 ± 0,12	7
	C	23,0 ± 0,5	12	1,45 ± 0,06	10
	D	12,6 ± 0,2	6	1,62 ± 0,11	11
	E	13,2 ± 0,2	7	1,81 ± 0,10	13
	F	11,3 ± 0,2	6	1,29 ± 0,07	9
	G	10,4 ± 0,3	5	1,05 ± 0,05	7
	H	10,3 ± 0,2	5	1,82 ± 0,12	13
Maria	A	11,0 ± 0,1	5	0,539 ± 0,07	4
	B	11,7 ± 0,2	6	0,763 ± 0,05	5
	C	8,73 ± 0,2	4	0,781 ± 0,12	5
	D	15,9 ± 0,2	8	0,646 ± 0,03	5
	E	9,03 ± 0,2	5	0,740 ± 0,06	5
	F	19,5 ± 0,3	10	0,602 ± 0,02	4
	G	17,2 ± 0,1	9	0,559 ± 0,02	4

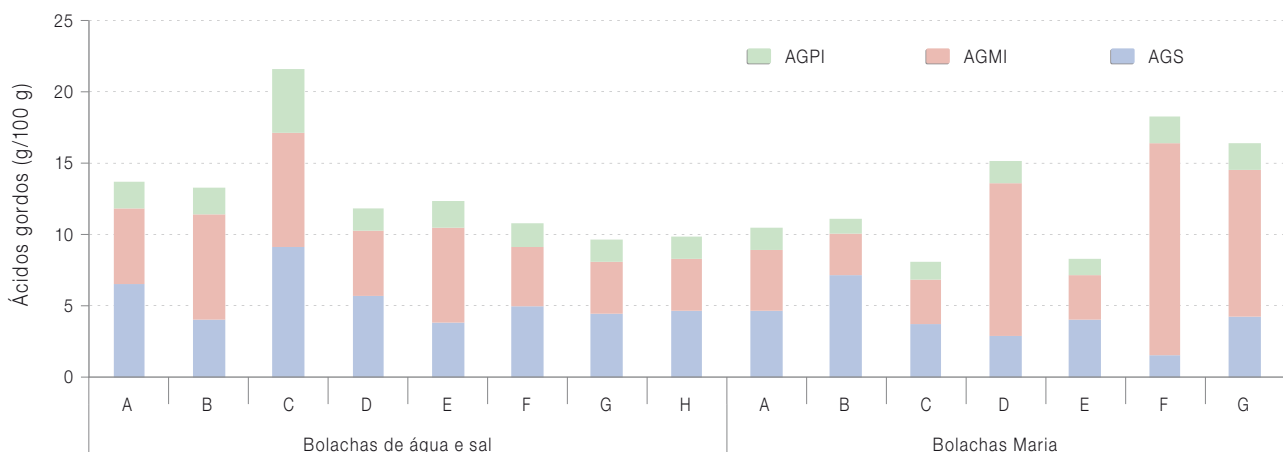
artigos breves_ n. 14

Uma alimentação rica neste tipo de ácidos gordos foi correlacionada com um aumento no risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, entre outras doenças crónicas (7). No entanto, deve reforçar-se que, apesar de não estar totalmente evidenciado, os resultados da literatura indicam que esta relação é mais forte com os ácidos gordos saturados de cadeia média, nomeadamente os ácidos láurico (C12:0), mirístico (C14:0) e palmítico (C16:0) (7).

Outro grupo de ácidos gordos que tem sido muito estudado nos últimos anos, não só pelos efeitos negativos que a sua ingestão pode causar, mas também porque têm sido reformulados muitos alimentos processados que continham teores elevados, são

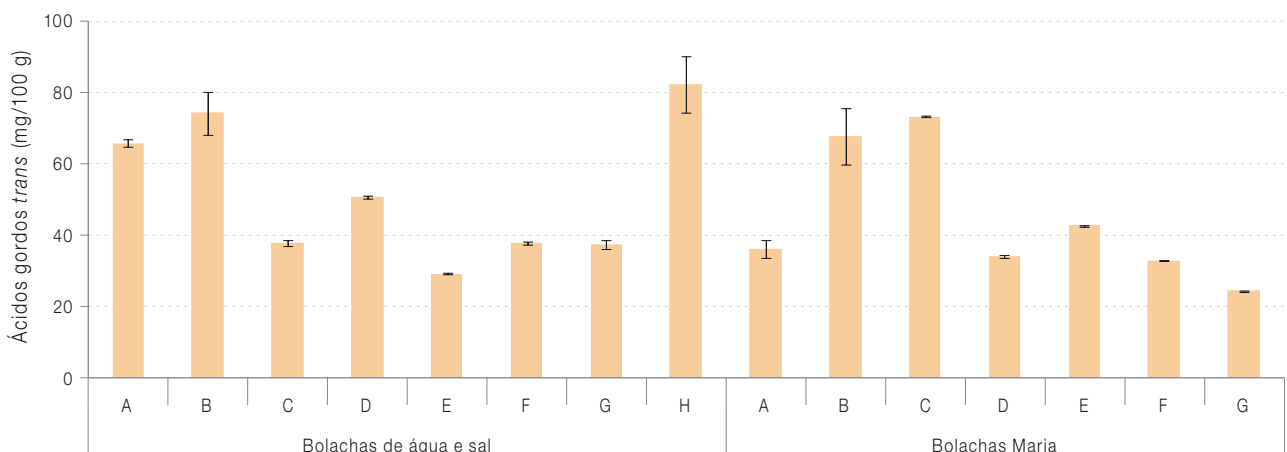
os ácidos gordos *trans* (AGT). O teor de AGT nas amostras de bolachas analisadas variou entre 24,5 e 82,4 mg/100 g, para as bolachas Maria G e bolachas de água e sal H, respetivamente (gráfico 2). De acordo com as recomendações de alguns países europeus, os alimentos processados que não contenham gordura láctea, devem apresentar um teor de ATG inferior a 2% do teor de gordura total (8). Nos anos 90, Portugal participou num estudo europeu sobre o teor destes ácidos gordos em diversas categorias de alimentos, entre as quais os produtos de pastelaria. Após uma análise comparativa com os dados da literatura e os dados obtidos neste trabalho, para o mesmo tipo de alimentos, verificou-se que os teores de AGT decresceram (9).

Gráfico 1: Composição em ácidos gordos (g/100 g) das amostras de bolachas Maria e de água e sal analisadas.



AGS – ácidos gordos saturados; AGMI – ácidos gordos monoinsaturados; AGPI – ácidos gordos poliinsaturados

Gráfico 2: Teor de ácidos gordos *trans* (mg/100 g) das amostras de bolachas Maria e de água e sal analisadas.



_Conclusões

As bolachas de água e sal analisadas apresentam teores superiores de gordura total e de sal, devendo ser estabelecidas metas que permitam a reformulação gradual destes alimentos. As bolachas analisadas, de forma geral, continuam a apresentar teores elevados de gordura saturada. No entanto, neste trabalho verificou-se que algumas bolachas apresentam quantidades superiores de ácidos gordos insaturados, que podem contribuir para a prevenção de doenças crónicas e diminuir o impacto na saúde relacionado com o consumo deste tipo de alimentos. Os teores de AGT nas amostras analisadas decresceram em comparação com os dados anteriores existentes na literatura. Esta observação pode estar relacionada com o facto de as gorduras atualmente utilizadas na confeção destes produtos terem sido substituídas.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), no âmbito do projeto PTranSALT (2012DAN828). Tânia Gonçalves Albuquerque agradece a Bolsa de Doutoramento (SFRH/BD/99718/2014) financiada pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), Fundo Social Europeu (FSE) e Ministério da Educação e Ciência (MEC).

Referências bibliográficas:

- (1) Direção-Geral da Saúde. Roda dos Alimentos Mediterrânica [Em linha]. Disponível em: www.alimentacaosaudavel.dgs.pt/roda-dos-alimentos-mediterranica/
- (2) Food and Agriculture Organization of the United Nations. Fats and fatty acids in human nutrition: report of an expert consultation. Rome: FAO, 2010. <http://foris.fao.org/preview/25553-0ece4cb94ac52f9a25af77ca5cfba7a8c.pdf>
- (3) Albuquerque TG, Sanches-Silva A, Santos L, et al. An update on potato crisps contents of moisture, fat, salt and fatty acids (including trans-fatty acids) with special emphasis on new oils/fats used for frying. *Int J Food Sci Nutr* 2012;63(6):713-17.
- (4) Albuquerque TG, Oliveira MB, Sanches-Silva A, et al. The impact of cooking methods on the nutritional quality and safety of chicken breaded nuggets. *Food Funct*. 2016;7(6):2736-46.
- (5) Comissão Europeia. Regulamento (UE) n.º 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 25 de outubro de 2011, relativo à prestação de informação aos consumidores sobre os géneros alimentícios. JO. 22.11.2011: L 304/18-63. <http://data.europa.eu/eli/reg/2011/1169/oj>
- (6) World Health Organization. Mapping salt reduction initiatives in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2013. www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/186462/Mapping-salt-reduction-initiatives-in-the-WHO-European-Region.pdf
- (7) European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal* 2010;8(3):1461. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461/full>
- (8) Mouratidou T, Livanou A, Saborido CM, et al. Trans fatty acids in Europe: where do we stand? Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2014. <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC91353/lbna26795enn.pdf>
- (9) Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Tabela da Composição dos Alimentos [Em linha]. Disponível em: <http://portfir.insa.pt/>

Aplicação da metodologia Seis Sigma na avaliação dos resultados obtidos pelos laboratórios participantes no Programa Nacional de Avaliação Externa da Qualidade (PNAEQ) da glicose (2014-2016)

Six Sigma methodology application in the evaluation of the glucose results (2014-2016) obtained by the participant laboratories of Programa Nacional de Avaliação Externa da Qualidade (PNAEQ)

João Reguengos^{1,2}, Ana Faria¹, Armandina Miranda¹, Susana Silva¹, Helena Correia¹, Ana Cardoso¹, José Requeijo²

j.reguengos@campus.fct.unl.pt

(1) Programa Nacional de Avaliação Externa da Qualidade. Unidade de Avaliação Externa da Qualidade. Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal.

(2) Departamento de Engenharia Mecânica e Gestão Industrial. Faculdade de Ciências e Tecnologias, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.

_Resumo

A determinação da glicose no sangue desempenha um papel fundamental no diagnóstico, monitorização do tratamento e do controlo da diabetes. O principal objetivo deste estudo foi a avaliação do nível Sigma dos laboratórios participantes no programa de Química Clínica do PNAEQ (2014-2016) relativamente à quantificação da glicose, através de duas avaliações distintas deste índice de qualidade. Na avaliação por amostra foi considerada a especificação mínima da qualidade baseada na variabilidade biológica e obteve-se um nível Sigma médio de 1,63, resultante de 33 amostras consideradas. Na avaliação por laboratório foi considerada a especificação desejável da qualidade baseada na variabilidade biológica, sendo avaliados 79 laboratórios que originaram um nível Sigma médio de 1,70. Ambas as avaliações indicaram níveis de desempenho que evidenciam a necessidade de melhorias. Torna-se, assim, necessário identificar as causas para o desempenho apresentado e incentivar os laboratórios a implementar ações que permitam eliminar ou reduzir a ocorrência de erros e diminuir a variabilidade dos resultados.

_Abstract

Glucose quantification plays a key role in the diabetes diagnosis and treatment monitoring. The main objective of this study was to evaluate the Sigma level of the participant laboratories of the Clinical Chemistry program of PNAEQ (2014-2016) regarding the Glucose quantification, through two different approaches. In the evaluation per sample, the minimum quality specification based on biological variability was considered and it was obtained a mean Sigma level of 1.63, considering 33 samples. In the evaluation per laboratory the desirable quality specification based on biological variability was considered and 79 laboratories were evaluated, obtaining a mean Sigma level of 1.70. Both evaluations indicated performance levels that require improvement actions. Therefore, it is necessary to identify the causes for the observed performance and encourage the laboratories to implement improvement solutions that allow to eliminate or reduce the occurrence of errors and decrease the results variability.

_Introdução

Entre 1980 e 2014, a prevalência da diabetes a nível mundial duplicou, tornando-se numa epidemia global que afetava, em 2014, cerca de 422 milhões de pessoas (1). A nível europeu, Portugal é o país com a mais elevada prevalência da diabetes, com projeções que apontam para o agravamento deste indicador até 2024 (2).

Considerando a elevada prevalência e as projeções de crescimento desta doença não transmissível, é fundamental garantir diagnósticos corretos e a monitorização eficaz do tratamento e controlo, contexto no qual a determinação da glicose assume vital importância.

O Programa Nacional de Avaliação Externa da Qualidade (PNAEQ), coordenado pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, disponibiliza anualmente seis ensaios de Química Clínica com o objetivo de avaliar o desempenho dos laboratórios que participam voluntariamente no PNAEQ, tendo em vista contribuir para a comparabilidade e harmonização de resultados entre laboratórios.

A metodologia Seis Sigma permite avaliar um processo quanto à sua capacidade para atingir o valor-alvo especificado. O valor do nível Sigma reflete a taxa de erros de um dado processo, sendo que quanto maior for o valor na escala Sigma, menor é a probabilidade do processo produzir resultados que não cumpram as especificações da qualidade.

_Objetivo

O principal objetivo deste estudo foi aplicar a metodologia Seis Sigma na avaliação do desempenho dos laboratórios participantes no PNAEQ relativamente à determinação da glicose, utilizando duas análises distintas: uma por amostra e outra por laboratório.

_Material e métodos

Foram consideradas as respostas dos laboratórios participantes no programa de Química Clínica do parâmetro glicose, e que apresentaram respostas ao envio de pelo menos 8 amostras (79 laboratórios) no período 2014-2016 (total de 36 amostras). Aplicou-se o algoritmo A, referenciado na norma ISO 13528 (3), aos resultados dos laboratórios participantes de forma a obter uma estimativa robusta da média de consenso, ou seja, menos sensível à presença de *outliers*.

Utilizando os valores obtidos do algoritmo A (*outliers* corrigidos) foram aplicadas duas análises para a determinação do nível Sigma:

1 – Determinação do nível Sigma por amostra

Foram calculados os *bias* (equação 1) para cada laboratório, determinando-se para cada amostra o *bias* médio.

Equação 1

$$Bias = \frac{|valor\ do\ laboratório - valor\ indicativo\ do\ fornecedor|}{valor\ indicativo\ do\ fornecedor}$$

Para avaliar as diferenças entre as amostras em termos de *bias* médio foi efetuada uma análise de variância assumindo o cumprimento dos pressupostos estatísticos para a sua aplicação.

Para determinação do nível Sigma foi testada a Normalidade da distribuição estatística dos dados de cada amostra utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov (4). Às amostras que não seguiam uma distribuição normal foram aplicadas transformações de Box-Cox ou de Johnson (4).

Foi calculada para cada amostra a probabilidade do *bias* exceder a especificação mínima da qualidade baseada na variabilidade biológica (5,6). Multiplicando esta probabilidade por 10^6 obteve-se a taxa de defeitos por milhão de oportunidades (DPMO) e o respetivo valor na escala Sigma.

2 – Determinação do nível Sigma por laboratório

Foi aplicado um modelo de regressão linear aos resultados de 79 laboratórios participantes, de forma a avaliar o desempenho analítico a longo prazo de cada um. Foi utilizada a folha de cálculo Excel "Long-term calculation file", desenvolvida e fornecida por Piet Meijer (7), que permite comparar o resultado individual dos laboratórios com a média de consenso dos respetivos ensaios e calcular o nível Sigma através da equação 2.

Equação 2

$$Sigma = \frac{Erro\ Total\ Admissível - Bias}{Coeficiente\ de\ Variação}$$

Sendo o Erro Total Admissível relativo à especificação desejável da qualidade baseada na variabilidade biológica (5).

Recorreu-se ao Seis Sigma enquanto metodologia e métrica, suportadas pela aplicação do ciclo DMAIC (Define, Measure, Analyze, Improve, Control) (8).

artigos breves_ n. 15

Resultados e discussão

1 – Avaliação por amostra

Através da tabela ANOVA (tabela 1), verificou-se que os *bias* obtidos para as 36 amostras avaliadas apresentam diferenças estatisticamente significativas, pelo que a concentração das amostras tem influência sobre os mesmos.

Considerando a especificação mínima da qualidade baseada na variabilidade biológica, calculou-se o nível Sigma para cada amostra, optando-se por excluir 3 amostras nesta fase por apresentarem valores aberrantes. Obteve-se um nível Sigma médio de 1,63 (máximo de 2,15 e mínimo de 0,74), sendo superior a 2 em 15,2% das amostras. (gráfico 1).

Tabela 1: Tabela ANOVA

Fontes de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrados médios	F ₀	F _{crítico}
Amostras	0,98	35	0,0279	37,44	1,57
Erro	1,42	1903	0,0007		
Total	2,40	1938			

2 – Avaliação por laboratório

Através da aplicação do modelo de regressão linear foram avaliados 79 laboratórios, cuja média do nível Sigma foi 1,70 (máximo de 3,40 e mínimo de 0,56), relativo à especificação desejável da qualidade baseada na variabilidade biológica. Obteve-se um nível Sigma superior a 2 em 34,2% dos laboratórios (gráfico 2).

Pela avaliação por laboratório a percentagem de níveis Sigma >2 (34,2%) é cerca de duas vezes superior à obtida pela avaliação por amostra (15,2%), o que poderá ser devido ao facto de se considerar como valor-alvo no primeiro caso a média de consenso e no segundo o valor fornecido pelo fabricante.

Gráfico 2: Histograma do nível Sigma por laboratório.

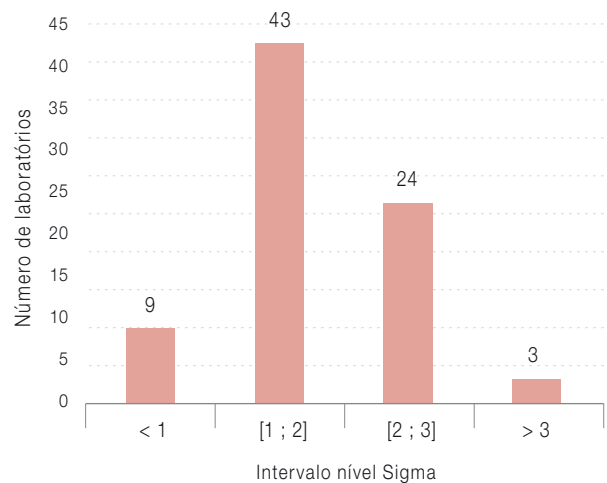
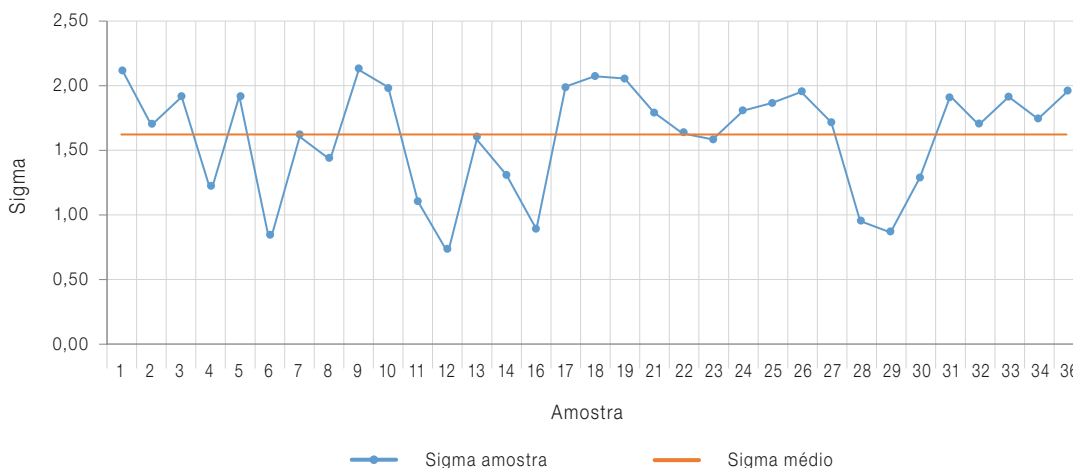


Gráfico 1: Nível Sigma para cada amostra (Sigma médio = 1,63).



_Conclusões

Apesar das diferenças entre as duas avaliações e da utilização de diferentes critérios das especificações da qualidade, a média dos níveis Sigma obtida para o desempenho laboratorial é semelhante (1,63 – avaliação por amostra com especificação mínima; e 1,70 – avaliação por laboratório com especificação desejável).

O facto da média do nível Sigma ser inferior a 2 e de apenas 34,2% dos laboratórios obterem um nível Sigma superior a 2 evidencia a necessidade de implementação de ações melhoria.

Para tal é necessário identificar as causas da variabilidade dos resultados de forma a serem aplicadas ações de melhoria que eliminem ou reduzam a ocorrência de erros e permitam diminuir a variabilidade dos resultados. Pretende-se obter um nível Sigma superior ao calculado inicialmente, traduzido em resultados mais exatos e precisos e numa maior harmonização dos resultados interlaboratoriais na determinação da glicose.

Este trabalho traduz a fase *Measure* do ciclo DMAIC sendo temas a abordar posteriormente as fases *Analyze*, *Improve* e *Control*, finalizando o ciclo.

Referências bibliográficas:

- (1) World Health Organization. Global report on diabetes: Geneva: WHO, 2016. www.who.int/diabetes/global-report/en/
- (2) de Sousa-Uva M, Antunes L, Nunes B, et al. Trends in diabetes incidence from 1992 to 2015 and projections for 2024: a Portuguese General Practitioner's Network study. *Prim Care Diabetes*. 2016;10(5):329-33.
- (3) ISO 13528:2005. Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparisons. Geneva: International Organization for Standardization.
- (4) Pereira ZL, Requeijo JG. Qualidade: planeamento e controlo estatístico de processos. 2ª ed. Lisboa: FCT-UNL/Prefácio, 2012.
- (5) Ricos C, Alvarez V, Cava F, et al. Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation [Em linha]. [consult. 21/6/2017]. www.westgard.com/biodatabase1.htm.
- (6) Weykamp C, John G, Gillery P, et al; IFCC Task Force on Implementation of HbA1c Standardization. Investigation of 2 models to set and evaluate quality targets for hb a1c: biological variation and sigma-metrics. *Clin Chem*. 2015;61(5):752-9. <http://clinchem.aaccjnls.org/content/clinchem/61/5/752.full.pdf>
- (7) Meijer P, de Maat MP, Klufft C, et al. Long-term analytical performance of hemostasis field methods as assessed by evaluation of the results of an external quality assessment program for antithrombin. *Clin Chem*. 2002;48(7):1011-5. <http://clinchem.aaccjnls.org/content/48/7/1011.long>
- (8) Werkema C. Criando a cultura Seis Sigma. 3ª ed. Belo Horizonte: Editora Werkema, 2004. (Seis Sigma; vol.1).

ficha técnica

_ Título: Boletim Epidemiológico Observações

_ Periodicidade: Quadrimestral

_ ISSN: 0874-2928, 2182-8873 (em linha)

_ Numeração: 2ª série

Volume 6, número especial 9, 2017
Doenças Não Transmissíveis

_ Diretor

Fernando de **Almeida**, Presidente do Conselho Diretivo do INSA

_ Editores

Carlos Matias Dias, Departamento de Epidemiologia
Elvira Silvestre, Biblioteca da Saúde

_ Conselho Editorial Científico

Carlos Matias Dias, Departamento de Epidemiologia
Luciana Costa, Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis
Jorge Machado, Departamento de Doenças Infeciosas
Manuela Cano, Departamento de Saúde Ambiental
Peter Jordan, Departamento de Genética Humana; Conselho Científico do INSA
Silvia Viegas, Departamento de Alimentação e Nutrição

_ Coordenação técnica **Elvira Silvestre**, Biblioteca da Saúde

_ Composição e paginação **Francisco Tellechea**, Biblioteca da Saúde
(segundo layout inicial de Nuno Almodovar Design, Lda.)

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2017.

Reprodução autorizada desde que a fonte seja citada, exceto para fins comerciais.
Isento de Registo na ERC ao abrigo do Decreto-Regulamento 8/99 de 9 de junho artº 12º nº1 a).

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
Av. Padre Cruz, 1649-016 **Lisboa, Portugal**

Tel.: (+351) 217 519 200

Fax: (+351) 217 529 400

E-mail: info@insa.min-saude.pt

www.insa.pt