

Ciências da Saúde: Da Teoria à Prática 10

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Atena
Editora
Ano 2019



Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Ciências da Saúde: Da Teoria à Prática 10

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2019 Os Autores
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora
Editora Executiva: Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira
Diagramação: Natália Sandrini
Edição de Arte: Lorena Prestes
Revisão: Os Autores

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof^a Dr^a Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof^a Dr^a Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof.^a Dr.^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof.ª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof.ª Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof.ª Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
C569	Ciências da saúde [recurso eletrônico] : da teoria à prática 10 / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. – (Ciências da Saúde. Da Teoria à Prática; v. 10) Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-402-3 DOI 10.22533/at.ed.023191306 1. Saúde – Aspectos sociais. 2. Saúde – Políticas públicas. 3. Saúde – Pesquisa – Brasil. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da. II.Série. CDD 362.10981
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A coleção “Ciências da Saúde: da teoria à prática” é uma obra composta de onze volumes abordará de forma categorizada e interdisciplinar trabalhos, pesquisas, relatos de casos, revisões e inferências sobre esse amplo e vasto contexto do conhecimento relativo à saúde. Além disso, todo o conteúdo reúne atividades de ensino, pesquisa e extensão desenvolvidas em diversas regiões do país, que analisam a saúde em diversos dos seus aspectos, percorrendo o caminho que parte do conhecimento bibliográfico e alcança o conhecimento empírico e prático.

O décimo volume apresenta informações fundamentadas e categorizadas abordando o eixo central da coleção que é da teoria à prática. O leitor poderá encontrar capítulos com explanação teórica geral sobre temas específicos assim como capítulos aplicados e exemplificados por relatos. A progressão exponencial dos avanços tecnológicos tem contribuído de forma especial nos últimos anos com as novas metodologias práticas de estudo das desordens genéticas humanas, microbianas além de oferecer metodologias novas e extremamente sensíveis.

Deste modo, esse volume se destaca por congrega temas atuais e que poderão nortear novas ideias e direcionar o leitor em novos estudos específicos, haja vista que temas como câncer, autoimunidade, ancoramento molecular, tecnologias modernas, leucemia, epigenética, CRISPR, neuropatias, serão amplamente discutidos, além dos diversos relatos de caso, durante todo o livro.

Assim o décimo volume apresenta uma teoria bem fundamentada exemplificada nos resultados práticos obtidos pelos diversos pesquisadores que arduamente desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados. Do mesmo modo é de fundamental importância uma estrutura como a Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores exporem seus resultados. Portanto, nosso profundo desejo é que este contexto possa ser transformado a cada dia, e o trabalho aqui presente pode ser um agente transformador por gerar conhecimento em uma área fundamental do desenvolvimento como a saúde.

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
“RESOLUBILIDADE DO PROCESSO DE RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA NA ATENÇÃO BÁSICA À SAÚDE”	
Dayliz Quinto Pereira Erick de Carvalho Machado	
DOI 10.22533/at.ed.0231913061	
CAPÍTULO 2	10
8 ANOS DA LIGA ACADÊMICA DE AUTOIMUNIDADE (LAAI): ALIANDO PRÁTICA MÉDICA À TEORIA	
Luiz Gustavo Rachid Fernandes Andrey Biff Sarris Fernando José Leopoldino Fernandes Candido Gabriela Benassi Cristiano Antonio do Nascimento Fabiana Postiglione Mansani	
DOI 10.22533/at.ed.0231913062	
CAPÍTULO 3	15
AÇÕES DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO: MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS E PREVENÇÃO DOS AGRAVOS	
Janaina Baptista Machado Taniely da Costa Bório Michele Rodrigues Fonseca Aline da Costa Viegas Luiz Guilherme Lindemann Franciele Budziareck das Neves Manoela Cunha Nicoletti	
DOI 10.22533/at.ed.0231913063	
CAPÍTULO 4	19
ANÁLISE DO ANCORAMENTO MOLECULAR DO HERBICIDA GLIFOSATO A PROTEÍNA GLUTATIONA S-TRANSFERASE DA CLASSE PHI 3 EM <i>Oryza sativa L.</i> (ARROZ)	
Vinícius Costa Amador Ravenna Lins Rodrigues Luana Camilla Cordeiro Braz Felipe França de Oliveira Rafael Trindade Maia	
DOI 10.22533/at.ed.0231913064	
CAPÍTULO 5	31
ANÁLISE DO CONHECIMENTO DOS CÂNCERES DE MAMA E COLO UTERINO NO SUL DE MINAS GERAIS	
Cíntia Aline Martins Bruno Bonfim Foresti Flavia Regina Ferreira Alves Renata Cristina Martins da Silva Vieira	
DOI 10.22533/at.ed.0231913065	

CAPÍTULO 6 44

AS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO ONCOLÓGICO FRENTE AS TECNOLOGIAS MODERNAS

Raimunda Vieira Machado
Luís Paulo Teixeira da Silva
Nayara Carvalho Lima
Nádia Caroline Cruz Andrade
Keilane da Silva Hipólito
Maria Márcia da Silva Melo Fernandes
Patrícia de Azeve-do Lemos Cavalcanti

DOI 10.22533/at.ed.0231913066

CAPÍTULO 7 47

ASPECTOS DA LEUCEMIA EM CRIANÇAS E A PARTICIPAÇÃO DO ENFERMEIRO NA MINIMIZAÇÃO DOS TRANSTORNOS CAUSADOS PELA DOENÇA

Dariely de Oliveira Silva
Antonio Evanildo Bandeira de Oliveira
Maria dos Remédios Magalhães Santos

DOI 10.22533/at.ed.0231913067

CAPÍTULO 8 54

AVANÇOS NA TERAPIA MOLECULAR: FARMACOGENÉTICA E FARMACOGENÔMICA

Júlia Naelly Machado Silva
Alexya Maria Leonardo de Oliveira
Cleane da Silva Machado
João Vitor Brito Oliveira
Mayara Sousa dos Santos
Sandyelle Souza do Nascimento
Williana Silva de Oliveira
Elenice Monte Alvarenga

DOI 10.22533/at.ed.0231913068

CAPÍTULO 9 65

BIOTECHNOLOGY PATENT AS A TOOL FOR PREVENTION AND CONTROL OF THE MOSQUITO

Aedes Aegypti

Jânio Rodrigo de Jesus Santos
Angela Machado Rocha
Michele Medeiros de Jesus
Fabrícia Oliveira Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.0231913069

CAPÍTULO 10 79

CONTRIBUIÇÕES DAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS NO RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Sonia Pantoja Nascimento
Rosalba Maria Costa Pessoa
Monyka Brito Lima dos Santos
Glauto Tuquarre Melo do Nascimento
Bianca Liguori de Souza
Naura Lúcia da Silva Feitosa
Alba Caroline Lopes
Renata Hanna Pessoa Sampaio
Camila Leanne Teixeira Coêlho de Sousa
Giuvan Dias de Sá Junior
Edivania Silva de Sá
Thaismária Alves de Sousa

DOI 10.22533/at.ed.02319130610

CAPÍTULO 11 88

CONTROLE DO CÂNCER DE MAMA ATRAVÉS DO RASTREAMENTO ORGANIZADO NA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA

Sonia Pantoja Nascimento
Rosalba Maria Costa Pessoa
Monyka Brito Lima dos Santos
Glauto Tuquarre Melo do Nascimento
Bianca Liguori de Souza
Naura Lúcia da Silva Feitosa
Alba Caroline Lopes
Renata Hanna Pessoa Sampaio
Camila Leanne Teixeira Coêlho de Sousa
Giuvan Dias de Sá Junior
Edivania Silva de Sá
Thaismaria Alves de Sousa

DOI 10.22533/at.ed.02319130611

CAPÍTULO 12 100

CRISPR, A NOVA FERRAMENTA PARA MODIFICAÇÃO DO ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO

Emiliano Miguel Esteves dos Santos
Valécia Natália Carvalho da Silva
Marcello de Alencar Silva
Jacks Renan Neves Fernandes
Marcos Aurélio Ayres da Silva
Artur Frota Guimarães
Kelma Regina Galeno Pinheiro
Samaritana Barros do Nascimento
Ana Cláudia Mota de Freitas
Victor Hugo do Vale Bastos
Marco Antonio Orsini Neves
Nélio Silva de Souza

DOI 10.22533/at.ed.02319130612

CAPÍTULO 13 105

DETERMINANTES DA QUALIDADE NA RADIOLOGIA ONCOLÓGICA

Patrícia Fernanda Dorow
Andrea Huhn
Juliana Fernandes da Nóbrega
Carolina Neis Machado
Laurete Medeiros Borges
Gerusa Ribeiro

DOI 10.22533/at.ed.02319130613

CAPÍTULO 14 121

EPIGENÉTICA BÁSICA

Júlia Naelly Machado Silva
Alexya Maria Leonardo de Oliveira
Cleane da Silva Machado
João Vitor Brito Oliveira
Mayara Sousa dos Santos
Sandyelle Souza do Nascimento
Williana Silva de Oliveira
Elenice Monte Alvarenga

DOI 10.22533/at.ed.02319130614

CAPÍTULO 15	133
ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO, IDENTIFICAÇÃO E MANEJO DO BURNOUT NOS CUIDADOS PALIATIVOS	
Manuela Samir Maciel Salman Debora Genezini Costa	
DOI 10.22533/at.ed.02319130615	
CAPÍTULO 16	145
ESTUDO DOS MONOGENÉTICOS PARASITOS DA TILÁPIA <i>Oreochromis niloticus</i> (LINNAEUS, 1758) COLETADAS NO RIO JACARÉ PEPIRA DO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL	
Lúcia do Valle Fragoso Diego Henrique Mirandola Dias Vieira Rodney Kozlowiski de Azevedo Vanessa Doro Abdallah Kozlowiski	
DOI 10.22533/at.ed.02319130616	
CAPÍTULO 17	158
FARMÁCIA COLORIDA: TECNOLOGIAS DE SAÚDE PARA A POPULAÇÃO INDÍGENA	
Patrícia da Silva Pantoja Karla Julianne Negreiros de Matos Antonio Edvan Camelo Filho Daysane de Pinho Machado Thamilla Kessia de Oliveira da Silva Tamires Soares Rodrigues Glaydson Diego Negreiros de Matos Maria Erivalda Farias de Aragão	
DOI 10.22533/at.ed.02319130617	
CAPÍTULO 18	170
IMUNIDADE BACTERIANA PELAS REPETIÇÕES PALINDRÔMICAS CURTAS AGRUPADAS E REGULARMENTE INTERESPAÇADAS (CRISPR): CLASSE 2 TIPO II	
Lucas Weba Soares Juliana Santana de Curcio Lívia do Carmo Silva Kleber Santiago Freitas e Silva Amanda Alves de Oliveira Thaynara Gonzaga Santos	
DOI 10.22533/at.ed.02319130618	
CAPÍTULO 19	185
LIMITES DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO MANGANÊS E O MANGANISMO	
Érica Zurana Pereira Santos Soares Helder Moreira de Oliveira Segundo Tathyanna Kelly de Macedo Furtado Pedro Cândia Neto	
DOI 10.22533/at.ed.02319130619	

CAPÍTULO 20 192

PESQUISA E APLICAÇÕES EM EPIGENÉTICA

Júlia Naelly Machado Silva
Alexya Maria Leonardo de Oliveira
Cleane da Silva Machado
João Vitor Brito Oliveira
Mayara Sousa dos Santos
Sandyelle Souza do Nascimento
Williana Silva de Oliveira
Elenice Monte Alvarenga

DOI 10.22533/at.ed.02319130620

CAPÍTULO 21 204

PREVALÊNCIA DE NEUROPATIA DIABÉTICA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 ATENDIDOS NO CONSÓRCIO INTERMUNICIPAL DE SAÚDE DO OESTE DO PARANÁ (CISOP)

Rubia Karine de Marco Barasuol
Marise Vilas Boas Pescador

DOI 10.22533/at.ed.02319130621

CAPÍTULO 22 211

PREVALÊNCIA DE DEFICIÊNCIA DE ZINCO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA FALCIFORME NA REGIÃO DE FEIRA DE SANTANA-BA

Thaís Macedo de Amorim
Carina Oliveira Silva Guimarães
Mateus Andrade Alvaia
José de Bessa Júnior

DOI 10.22533/at.ed.02319130622

CAPÍTULO 23 217

PRODUÇÃO DE GÉIS COM EXTRATO SECO DE CURCUMA LONGA: ESTUDO PRELIMINAR DE ESTABILIDADE E AVALIAÇÃO SENSORIAL

Hellen Martins Barbosa
Iara Lúcia Tescarollo

DOI 10.22533/at.ed.02319130623

CAPÍTULO 24 233

RELAÇÃO ENTRE QUEIXA PROCTOLÓGICA E DIAGNÓSTICO DE PACIENTES REFERENCIADOS A UM AMBULATÓRIO UNIVERSITÁRIO

Camila Furtado Hood
Isabelle Kristal Grala Souza e Silva
Bruna Brandão de Farias
Camila Tlustak Soares
José Ricardo de Souza Soares Júnior
Marcelo Alexandre Pinto De Britto

DOI 10.22533/at.ed.02319130624

CAPÍTULO 25 237

RELATO DE CASO: SÍNDROME DE CRI DU CHAT

Karlla Susane Costa Monteiro
Ana Vitória Leite Monte
Débora Alencar Franco Costa, Enio
Douglas Amorim Carvalho
Ravena Cristina Silva De Sousa
Rodrigo Kelson Pereira Dos Santos

DOI 10.22533/at.ed.02319130625

CAPÍTULO 26	239
RELATO DE EXPERIÊNCIA: VIVÊNCIA ACADÊMICA EM ATIVIDADE EXTENSIONISTA NA PREVENÇÃO AO CÂNCER DE COLO UTERINO	
Michele Nunes Fenzke	
Fabiane Ferreira Francioni	
DOI 10.22533/at.ed.02319130626	
CAPÍTULO 27	242
SÍNDROME DO ROUBO DA SUBCLÁVIA: UM RELATO DE CASO	
Mariana Bezerra Doudement	
Raquel da Conceição Santos Nascimento	
Camila Coelho Nóbrega Riedel	
Rodrigo Santos de Norões Ramos	
DOI 10.22533/at.ed.02319130627	
CAPÍTULO 28	250
SÍNDROME DE FOUNIER COMO COMPLICAÇÃO DE POSTECTOMIA: RELATO DE CASO	
Hugo Mendes Alencar Furtado	
Nadedja Lira de Queiroz Rocha	
Letícia Sucupira Cristino	
Lucas Mori de Lima	
Pedro Henrique Matos Grangeiro Cruz	
Harianne Leite de Alencar	
David Sucupira Cristino	
DOI 10.22533/at.ed.02319130628	
CAPÍTULO 29	252
SINDROME DE UNHA-PATELA (SINDROME DE FONG) EM GESTANTE, RELATO DE CASO	
Erika Amorim Melo Moreira	
Suellen Leal Pagano	
Michelle Magnago Ribeiro	
DOI 10.22533/at.ed.02319130629	
CAPÍTULO 30	255
SISTEMAS DE APOIO À DECISÃO MÉDICA: UMA INOVAÇÃO NA MEDICINA ONCOLÓGICA	
Brenna Lucena Dantas	
Gersica Maria Gomes Almeida Marinho	
Yago Martins Leite	
Débora Costa Marques	
Vanessa Carolinne de Andrade e Albuquerque	
Maria Juliana de Arruda Queiroga	
Renan Gomes Barreto	
DOI 10.22533/at.ed.02319130630	
CAPÍTULO 31	263
TUMOR DE WILMS: DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO, ATÉ ONDE A MEDICINA PODE AJUDAR?	
Paulo Sérgio da Paz Silva Filho	
Tainá Maria Oliveira Sousa	
Lennara Pereira Mota	
Monaliza Buana Rodrigues	
Tacyana Pires de Carvalho Costa	
Ranyelison Silva Machado	
Amanda Priscila Maia Souza	
Rosana de Oliveira Pereira	

Maria Janaina Oliveira Sousa
Geísa de Moraes Santana
Antônio Lucas Farias da Silva
Sarah Lays Campos da Silva

DOI 10.22533/at.ed.02319130631

CAPÍTULO 32 272

UTILIZANDO REDES NEURAIS ARTIFICIAIS PARA O DIAGNÓSTICO DE CÂNCER CERVICAL

Renan Gomes Barreto
Gersica Maria Gomes Almeida Marinho
Gabriela Ferreira Marinho Barreto
Renata Gomes Barreto
Lucas Oliveira Costa Aversari

DOI 10.22533/at.ed.02319130632

SOBRE O ORGANIZADOR..... 281

“RESOLUBILIDADE DO PROCESSO DE RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA NA ATENÇÃO BÁSICA À SAÚDE”

Dayliz Quinto Pereira

Departamento de Saúde-Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia.

Erick de Carvalho Machado

Departamento de Saúde-Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia

RESUMO: O câncer de próstata é a neoplasia mais frequente entre os homens e quarta causa de morte no Brasil. A incidência aumenta exponencialmente após os 50 anos de idade. Diante disto, o estudo qualitativo, tem como objetivo de analisar o processo de triagem e diagnóstico do câncer de próstata sintomático e assintomático na Estratégia de Saúde da Família (ESF) e como resultados três categorias temáticas a 1. Categoria- “Adesão do público masculino aos programas de saúde de Atenção à Saúde do Homem, 2. Categoria- “Resolubilidade do rastreamento de câncer de próstata na ABS” e a 3. Categoria - “Articulação da rede de saúde frente o rastreamento de câncer de próstata. O estudo demonstrou que o rastreamento de câncer de próstata ainda é um descenso na literatura científica e os profissionais médicos da ABS não realizam o rastreamento pela dificuldade, de forma não protocolada.

PALAVRAS-CHAVE: câncer de próstata, rastreamento, resolubilidade

ABSTRACT: Prostate cancer is the most frequent neoplasm among men and the fourth leading cause death in Brazil. The incidence increases exponentially after 50 years of age. In view of this, the qualitative study aimed to analyze the process of screening and diagnosis of symptomatic and asymptomatic prostate cancer in the Family Health Strategy (ESF) and as results three thematic categories a 1. Category- “to the health programs of Attention to the Health of the Man, 2. Category - “Resolubility of the prostate cancer screening in the ABS” and the 3. Category - “Articulation of the health network against the prostate cancer screening. The study demonstrated that screening for prostate cancer is still a decline in the scientific literature and medical professionals of the ABS do not perform the screening for the difficulty, in a non-protocol form.

KEYWORDS: prostate cancer, screening, resolubility.

1 | INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a neoplasia mais frequente entre os homens e quarta causa de morte por neoplasia no Brasil. A incidência aumenta exponencialmente após os 50 anos de idade. Devido à importância desta doença, o Ministério da Saúde criou, em 2001, o Programa

Nacional de Controle do Câncer de Próstata que tinha como objetivo diminuir a morbimortalidade associada a esta doença através do rastreamento e detecção precoce (BRASIL, 2002).

O rastreamento do câncer de próstata pode provocar efeitos benéficos quanto maléficos, que devem ser ponderados antes da implementação em uma determinada população. A compreensão de que o melhor manejo para o câncer é identifica-lo precocemente e tratá-lo, não considera algumas consequências, como o overdiagnosis e realização de procedimentos desnecessários em condições que não haveriam evolução clínica do câncer (INCA, 2013).

Dentre os exames realizados para a triagem do paciente, o toque retal é o mais utilizado, apesar de sua baixa sensibilidade e de avaliar apenas porções posterior e lateral do órgão. A dosagem do PSA sérico é o que possui maior sensibilidade e utiliza como valor de referência a concentração de 4,0 ng/ml, porém pode estar elevado em situações não-neoplásicas, como prostatites e hiperplasia benigna da próstata (BRASIL, 2002).

As recomendações das sociedades internacionais não são consistentes. O National Cancer Institute não recomenda o rastreamento para população geral, questionando se há redução de mortalidade com a detecção precoce. Enquanto que o American Cancer Society (ACS) sugere que o processo de triagem na população geral inicie a partir dos 50 anos e naqueles pacientes de alto risco, aos 45 anos (INCA, 2013; BRASIL, 2002).

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) segue a recomendação da ACS, sugerindo ainda que esta avaliação seja anual até a idade recomendada de 69 anos. Por outro lado, o Ministério da Saúde (2016) orienta a realização do exame de próstata a partir dos 40 anos, sendo gratuito na rede SUS e assegurado pela lei nº 10.289, de 20 de setembro de 2001 (Martins et al, 2006; BRASIL, 2016).

Diante disso, observa-se a relevância desse estudo, sobretudo, devido ao impacto do câncer de próstata na Saúde do Homem e na escassez de estudos sobre a resolubilidade do processo de triagem e diagnóstico do câncer de próstata na Atenção Básica.

Este estudo, portanto, tem como objetivo geral - Analisar o processo de triagem e diagnóstico do câncer de próstata sintomático e assintomático na ESF. Diante deste objetivo geral, foi desenhado quatro objetivos específicos: (1) Identificar desafios e perspectivas no processo de triagem e diagnóstico do paciente com câncer de próstata na ESF; (2) Analisar o processo de triagem e diagnóstico do paciente com câncer de próstata; e (3) Conhecer como ocorre a articulação entre a ESF e os serviços da rede de saúde frente à situação de câncer de próstata.

Por fim, pretendemos que esta pesquisa contribua para a organização do cuidado do Homem, ampliando o acesso e a resolutividade na melhoria da qualidade de triagem, diagnóstico e de assistência ao paciente com câncer de próstata.

2 | METODOLOGIA

2.1 Tipo De Estudo

Trata-se de um estudo é de natureza qualitativa. De acordo com Minayo (2007), este tipo de estudo preocupa-se com um nível de realidade que não pode ser quantificado e que trabalha com o “universo de significados, motivos, aspirações, crenças, valores e atitudes que, por sua vez, correspondem a um espaço mais profundo das relações, dos processos e dos fenômenos que não podem ser reduzidos à operacionalização de variáveis”.

Caracteriza-se como uma pesquisa exploratória uma vez que, têm como principal finalidade desenvolver, esclarecer e modificar conceitos e ideias. Este tipo de pesquisa apresenta uma menor rigidez no planejamento envolve habitualmente o levantamento bibliográfico e documental, entrevistas não padronizadas e estudos de caso (GIL, 1995).

2.2 Campo de estudo

O campo de estudo será a cidade de Feira de Santana-BA, tomando como recorte as Estratégia de Saúde da Família onde são oferecidos a comunidade o processo de triagem e diagnóstico de câncer de próstata.

A cidade de Feira de Santana está localizada na região centro-oeste do estado, a 109 km da capital, Salvador. É conhecida como Princesa do Sertão, alcunha dada por Ruy Barbosa, sendo a segunda maior cidade do Estado da Bahia e a maior cidade do interior baiano. Situa-se numa zona de planície entre o Recôncavo e os tabuleiros semiáridos do nordeste baiano em uma área territorial de 1.344 Km². Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, a população estimada em 2009 é de 591.707 habitantes (FEIRA DE SANTANA, 2008).

A Princesa do Sertão conta atualmente com uma rede de serviços composta por 83 Equipes de Saúde da Família (ESF), alcançando uma cobertura de 57,76% da população (Feira de Santana, 2009). Desse modo, este município representa local propício e com boa representatividade para realização da pesquisa.

2.3 Participantes do estudo

Os participantes do estudo são os médicos que atuam em Estratégia de Saúde da Família (ESF) onde possui um protocolo instituído de triagem e diagnóstico de câncer de próstata.

Os critérios de exclusão dos sujeitos nesta pesquisa incluem aqueles profissionais com menos de 1 mês no serviço ou que rejeitarem participar do estudo.

2.4 Técnica e instrumentos de coleta de dados

A técnica de coleta de dados foi através de entrevista semiestruturada, que nos

permitirá a oportunidade de direcionar o diálogo para o alcance dos objetivos propostos sem, contudo, cercear a liberdade e a espontaneidade dos entrevistados. Para Minayo (2007), a entrevista semiestruturada combina perguntas fechadas (ou estruturadas) e abertas, de modo que o entrevistado tem a possibilidade de discorrer o tema proposto, sem respostas ou condições prefixadas pelo pesquisador.

2.5 Análise dos dados

A análise dos dados foi realizada através da metodologia de análise de conteúdo, e para isso as entrevistas serão gravadas na íntegra. Segundo Bardin (apud MINAYO; DESLANDES; GOMES, 2007), a análise do conteúdo é um conjunto de técnicas de análise das comunicações, tudo isso com o intuito de obter indicadores que permitam a inferência de conhecimentos relativos às condições de produção/percepção destas mensagens.

A técnica de análise do conteúdo é constituída por três fases: a pré-análise, a análise do material e o tratamento dos resultados. Segundo Minayo (2007), a pré-análise consiste na organização do material, momento no qual se determinam a unidade de registro (palavras-chaves), a unidade de contexto, os recortes, a forma de categorização, a modalidade de codificação e os conceitos teóricos mais gerais que orientarão a análise. A análise é o momento em que o material que constitui o corpus é submetido a um estudo aprofundado, orientando este, em princípio pelas hipóteses e referencial teórico; por fim a fase de tratamento dos resultados na qual há o aprofundamento da análise das falas procurando desvendar o conteúdo latente (TRIVIÑOS, 1987).

2.6 Aspectos éticos da pesquisa

A fim de cumprir as normas previstas na Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, buscamos respeitar os princípios básicos da bioética: a autonomia, a não maleficência, a beneficência, a justiça e equidade (BRASIL, 2012).

Pesquisa aprovada pelo CEP/UEFS com o- CAAE. 61079316.0.0000.0053.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES:

3.1 Caracterização dos entrevistados:

Para caracterização dos participantes da pesquisa, serão apresentadas algumas informações:

Foram estudados cinco (5) profissionais de saúde, sendo todos estes médicos atuantes na Atenção Básica de Saúde (ABS). Destes, três (3) são do sexo feminino e 2 são do sexo masculino. A faixa etária de maior frequência foi de 40 a 50 anos.

Com relação ao tempo de atuação na ABS todos informaram acima de seis (6)

meses, variando de seis (6) meses a quatorze (14) anos. Podemos considerar essa informação como um fator positivo, uma vez que a maioria dos profissionais conhece a rotina da ABS.

3.2 Percepção dos profissionais de saúde sobre o acolhimento com classificação de risco

Realizada análise das entrevistas é possível compreender a percepção dos profissionais de saúde sobre o contexto do Rastreamento de câncer de próstata na Atenção Básica de Saúde no interior da Bahia. A partir da análise do material coletado, emergiram as seguintes categorias: Adesão do público masculino aos programas de saúde de Atenção à Saúde do Homem; Resolubilidade do rastreamento de câncer de próstata na ABS; e Articulação da rede de saúde frente o rastreamento de câncer de próstata.

3.2.1 Categoria Temática 1 – Adesão do público masculino aos programas de saúde de Atenção à Saúde do Homem:

Diante da ideia de invisibilidade masculina na Atenção à Saúde decorrente a escassez de programas centrados na saúde desta população, foi objetivado pelo Ministério da Saúde, em 2009, a criação do Programa Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem (PNAISH), que possui como princípio básico a orientação de ações e serviços de saúde para população de homens entre 20 e 59 anos, com garantia de integralidade, equidade e humanização do atendimento (Leal et al, 2012; Moura et al, 2012). Essa política vem ao encontro da equidade de gênero que se faz presente na agenda mundial há mais de duas décadas (Moura, 2012). Entretanto, as ABS, em geral, não possuem serviços de saúde centrados na saúde do homem, resumindo suas ações às palestras sobre hipertensão e diabetes:

“Possui programa de saúde do homem, através de palestras sobre exames de rotina, HIPERDIA e rastreamento de câncer de próstata” (E1).

“Tem Programa de Saúde do Homem e Saúde do Adulto, no qual há uma atenção voltada para hipertensão e diabetes. Não há nenhum programa que envolva rastreamento de câncer de próstata nesta ESF, a demanda é espontânea” (E2)

Este fato contribui para maior taxa de mortalidade nos homens do que nas mulheres, cerca de 2,3 vezes maior em qualquer faixa etária, chegando a quatro vezes maior nas faixas etárias mais jovens. As principais causas de mortalidade possuem incluem doenças cardiovasculares, causas externas e neoplasias, sobretudo câncer de próstata (Moura, 2012; Stevens et al, 2012; Figueiredo, 2005). Perante isto, ações preventivas poderiam amenizar estes indicadores de saúde negativos.

A baixa adesão dos homens aos programas de saúde é outro fator que contribui para maior mortalidade e associa-se ao processo de socialização masculino com

desvalorização do autocuidado, invulnerabilidade e ao comportamento de risco. Os fatores relacionados ao serviço de saúde incluem tempo perdido na espera da assistência e por considerarem um espaço feminilizado, frequentado principalmente por mulheres e composto por uma equipe de profissionais formada, em sua maioria, também por mulheres.

“A adesão desse público é pequena, normalmente as mulheres participam mais que os homens. Elas vêm para passar as informações para eles. Eles não participam por vergonha, por algum conhecido ver e falar algo” (E3)

Gomes e cols (2007) evidenciaram que homens procuram menos serviços de saúde pela idealização de invulnerabilidade, força e virilidade, características incompatíveis com sinais de fraqueza e medo, encontradas nas pessoas que procuram serviços de saúde. Além disto, contribuíram para ausência da figura masculina na UBS: a falta de tempo devido ao trabalho e a vergonha de ficar exposto a outro homem ou a uma mulher. A ideia dos serviços de saúde como um espaço feminilizado precisa ser transformada de modo a incluir as necessidades de saúde dos homens, sendo necessário que os profissionais de saúde tenham uma maior sensibilidade para as interações entre as concepções de gênero e as demandas trazidas pelos homens no uso do serviço (Figueiredo, 2005).

3.2.2 Categoria Temática 2 – Resolubilidade do rastreamento de câncer de próstata na ABS:

O rastreamento do câncer de próstata representa uma avaliação periódica e sistemática de um grupo de risco da população masculina assintomática. Esta conduta possui como objetivo a identificação precoce da doença, permitindo um tratamento mais efetivo com diminuição das taxas de morbidade e mortalidade (Martins et al, 2006; Vieira; Araújo; Vargas, 2012).

É preconizado a realização de, pelo menos, exame de toque retal e do toque retal na avaliação periódica de rastreamento de câncer de próstata. Apesar de baixa especificada e sensibilidade, o toque retal constitui um importante instrumento de avaliação semiológica do paciente que aliado com PSA, identifica os pacientes com maior risco para câncer de próstata (Bacelar Júnior et al, 2015, Souto et al, 2006). No nosso estudo, os médicos admitiram realizar somente a avaliação do PSA sérico, justificando a restrição dos pacientes e falta de habilidade na avaliação do toque retal:

“Realizo, na nossa rotina, apenas o PSA. Inicialmente nós pedimos o PSA, se este vier alterado pedimos a USG e encaminhamos para os urologistas conveniados. [...] O toque retal depende de muita sensibilidade e deve ser muito bem treinado. Não é todo médico que consegue identificar alterações na próstata” (E2).

“Faz primeiro o PSA e depois encaminhamos para o urologista e ele realiza o USG. O toque retal não é realizado devido à restrição dos pacientes, por eu ser mulher,

Não existe um consenso entre as entidades médicas sobre a realização do rastreamento na população geral e qual a idade ideal para início do rastreamento (Martins et al, 2006; INCA, 2013). No Brasil, o Ministério da Saúde (2016) orienta a realização do exame de próstata a partir dos 40 anos, devendo ser realizado anualmente (Martins et al, 2006; BRASIL, 2016). Dentre os procedimentos para o rastreamento pode ser realizado por quantificação de PSA sérico, toque retal e ultrassom transretal (Martins et al, 2006).

Devido as atuais recomendações e discussões científicas (internacionais) de que o rastreamento do câncer pode produzir mais dano do que benefícios, o Instituto Nacional de Câncer (INCA), orienta que não seja organizado programas de triagem para o câncer de próstata. Os homens que demandam espontaneamente para realização de exames devem ser informados por seus médicos quanto aos riscos e benefícios dessa prática (INCA, 2013).

Devido à realização somente do PSA sérico, há um aumento dos falsos-positivos o que sobrecarrega a rede de serviços devido ao sistema de cotas. Este fato reflete-se no tempo de espera para realização de consulta com o urologista que variou de 20 a 60 dias no nosso estudo:

“A quantidade de cotas é pouco. Então a maioria das vezes não encaminho. [...] O sistema de cotas é mensal, então quando se perde esse atendimento temos que voltar à estaca zero. O paciente fica sem saber se vai ser atendido. A pressão social é grande, então para evitar essas coisas, cobranças, então a gente deixa de fazer alguns encaminhamentos. Então as vezes procuramos outras alternativas para resolver. O tempo médio de atendimento é de 20 a 30 dias, que é o tempo de ser agendado e ter a consulta” (E3)

“O tempo de espera é em torno de 2 meses” (E1)

Em paralelo, Nascimento e cols (2015) referiu que o tempo médio de espera para realização da primeira consulta após colposcopia alterada em mulheres era de 20 a 60 dias, enquanto que Nascimento e Silva (2015) evidenciou que as mulheres iniciaram a radioterapia dentro de 60 dias da confirmação diagnóstica. Faltam dados brasileiros sobre tempo de espera dos homens no rastreio e diagnóstico de câncer de próstata. Apesar do tempo ser condizente com o que é encontrado na literatura em relação as mulheres, esse intervalo pode causar um retardo no diagnóstico do câncer de próstata e, por conseguinte, seu tratamento.

3.2.3 Categoria Temática 3 – Articulação da rede de saúde frente o rastreamento de câncer de próstata

Frente as dificuldades no rastreamento de câncer de próstata, é esperado uma atuação ativa da Secretária Municipal de Saúde (SMS) na realização de atividades de atualização e programas de saúde voltadas para públicos específicos. Contudo, há

uma atuação tímida da SMS, sobretudo na atualização destes profissionais:

“Não observo atuação da Secretária Municipal de Saúde na promoção de oficina de atualização ou treinamento em câncer de próstata. Às vezes, eles mandam protocolos de atendimento. Fora dos períodos, eles não atuam estimulando outras campanhas de saúde do Homem. Campanhas mesmo só se vê em Novembro” (E3)

“Há um ano atrás, tivemos um curso de câncer de próstata, sobre a importância de rastrear. Não envolve na prática, como toque retal” (E2)

Confronta-se com estas informações, a dificuldade dos profissionais entrevistados na realização do toque retal. Em detrimento a isto, o Plano Nacional de Atenção Básica (2012) defende a educação permanente com base em cursos de atualização periódicos até o aprendizado que parte dos problemas e desafios enfrentados no processo de trabalho (BRASIL, 2012).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS:

O rastreamento de câncer de próstata ainda é um descenso na literatura. No Brasil, o Ministério da Saúde orienta para realização de um programa de triagem para diagnóstico precoce de câncer de próstata. Apesar disto, os profissionais médicos da ABS não realizam o com dificuldade e de forma não protocolada. Nesse sentido, é imprescindível a atuação de gestores na promoção de cursos de atualização e na fiscalização do processo de rastreamento.

REFERENCIAS

ACS. American Cancer Society. Prostate Cancer: Early Detection. Disponível em: <<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003182-pdf.pdf>>. Acesso em: 27 mar 2016

ARAÚJO, EM et al. Mortalidade masculina no estado da Bahia, regiões Nordeste e Sudeste do Brasil no período de 2000 a 2009. Saúde do Homem no SUS. Vol 14/1. Ago 2012. Disponível em: <http://portal.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/bis/pdfs/bis_v14_1.pdf>. Acesso em: 27 mar 2016

BACELAR JÚNIOR, AJ et al. Câncer de próstata: métodos de diagnóstico, prevenção e tratamento. Braz. J. Surg. Clin. Res. V.10,n.3,pp.40-46 (Mar - Mai 2015) Disponível em: <http://www.mastereditora.com.br/periodico/20150501_174533.pdf> Acessado em: 04 jun 2016

BARDIN, L. Análise de conteúdo. Lisboa, Portugal; Edições 70, LDA, 2009.

BRASIL, Ministério da Saúde, Saúde do Homem. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/legislacao/homem.php>>. Acesso em: 27 mar 2016

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Programa nacional de controle do câncer da próstata: documento de consenso. - Rio de Janeiro: INCA, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

FIGUEIREDO W. Assistência à saúde dos homens: um desafio para os serviços de atenção primária. *Ciência & Saúde Coletiva*, 10(1):105-109, 2005

GOMES R, NASCIMENTO EF, ARAÚJO FC. Porque os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 23(3): 565-574, 2007

INCA, Instituto Nacional de Câncer. Rastreamento do Câncer de Próstata. 2013. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/rastreamento_prostata_resumido.2013.pdf>. Acesso em: 27 mar 2016

LEAL, AF; FIGUEIREDO, WS, SILVA, GSN da. O percurso da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde dos Homens, desde sua formulação até sua implementação nos serviços públicos locais de atenção à saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 17 (10): 2607-2616, 2012.

MARTINS, ACP et al. Câncer de Próstata: Prevenção e Rastreamento. Projeto Diretrizes. 2006 jun. Disponível em: <http://projetodiretrizes.org.br/5_volume/10-CancerPrev.pdf> Acesso em: 02 de jun de 2016

MOTTET, N et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2015 Mar; Disponível em: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf> Acesso em: 02 de jun de 2016

MOURA EC, LIMA AMP, URDANETA M. Uso de indicadores para o monitoramento das ações de promoção e atenção da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem. *Ciência & Saúde Coletiva*, 17(10): 2597-2606, 2012

MOURA E. Perfil da Situação de Saúde do Homem no Brasil. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2012

STEVENS A, SCHMIDT MI, DUNCAN BB. Desigualdades de gênero na mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil. *Ciência & Saúde coletiva* 17(10): 2627-2634, 2012

SOUTO, CAV et al. Câncer de Próstata: Marcadores Tumorais. Projeto Diretrizes. 2006 jun. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/09-CancerMar.pdf> Acesso em: 02 de jun de 2016

VIEIRA, CG; ARAÚJO, W de S; VARGAS, DRM de. O homem e o câncer de próstata: prováveis reações diante de um possível diagnóstico. *Revista Científica do ITPAC*, Araguaína, v.5, n.1, Pub.3, Jan 2012

8 ANOS DA LIGA ACADÊMICA DE AUTOIMUNIDADE (LAAI): ALIANDO PRÁTICA MÉDICA À TEORIA

Luiz Gustavo Rachid Fernandes

Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG),
Departamento de Medicina
Ponta Grossa - Paraná

Andrey Biff Sarris

Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG),
Departamento de Medicina
Ponta Grossa - Paraná

Fernando José Leopoldino Fernandes Candido

Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG),
Departamento de Medicina
Ponta Grossa - Paraná

Gabriela Benassi

Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG),
Departamento de Medicina
Ponta Grossa – Paraná

Cristiano Antonio do Nascimento

Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG),
Departamento de Medicina
Ponta Grossa – Paraná

Fabiana Postiglione Mansani

Professora Associada da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) e coordenadora da Liga Acadêmica de Autoimunidade, Departamento de Medicina (DEMED)
Ponta Grossa - Paraná

RESUMO: A Liga Acadêmica de autoimunidade (LAAI) é um projeto de extensão composto

por estudantes de medicina da UEPG que se dedicam ao aprofundamento das doenças autoimunes, visto que são doenças de complexa etiologia, fisiopatologia e com difícil manejo terapêutico. Visando compreender o assunto e buscando melhorar o atendimento de pacientes portadores de doenças reumatológicas a liga vem conseguindo excelentes resultados através de uma boa relação médico-paciente. Este trabalho busca apresentar as experiências e as atividades desenvolvidas sob a ótica do tripé, composto por Ensino, Pesquisa e extensão. Assim, houve seleção entre candidatos, resultando no total de 25 membros, entre eles alunos da primeira a sexta série. Os alunos participavam ativamente dos encontros, que eram realizados no Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HURCG), através de casos clínicos e apresentações de doenças. Os acadêmicos também participavam do ambulatório de Reumatologia do HURCG, onde aplicavam os conceitos aprendidos na prática. Há também o incentivo a pesquisa através da escrita de artigos, participação em iniciação científica e orientações no trabalho de conclusão de curso (TCC). Todo esse projeto resultou na criação de eventos a comunidade junto com a publicação do livro “Manual de Doenças Autoimunes: Breve Discussão para o Médico Não Especialista” que é voltado ao médico da atenção básica de saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Autoimunidade. Reumatologia. Extensão.

ABSTRACT: The Autoimmunity Academic League (LAAI) is an extension project composed of UEPG medical students dedicated to the deepening of autoimmune diseases, since they are diseases of complex etiology, pathophysiology and difficult therapeutic management. Aiming to understand the subject and seeking to improve the care of patients with rheumatic diseases, the league has achieved excellent results through a good doctor-patient relationship. This work seeks to present the experiences and activities developed from the standpoint of the tripod, composed of Teaching, Research and Extension. Thus, there was selection among candidates, resulting in a total of 25 members, among them students from the first to sixth grade. The students participated actively in the meetings, which were held at the Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HURCG), through clinical cases and disease presentations. The academics also participated in the HURCG Rheumatology outpatient clinic, where they applied the concepts learned in practice. There is also encouragement to research through writing articles, participation in scientific initiation and guidance in the final paper. This whole project resulted in the creation of community events along with the publication of the book “Manual of Autoimmune Diseases: Brief Discussion for the Non-Specialist Physician” which is addressed to the primary care physician.

KEYWORDS: Autoimmunity. Rheumatology. Extension.

1 | INTRODUÇÃO

A Liga Acadêmica de Autoimunidade (LAAI) da Universidade Estadual de Ponta Grossa é um projeto de extensão, vinculado ao Departamento de Medicina, criado em 2011, o qual realiza ações e palestras com enfoque nas doenças autoimunes que são comuns em nosso meio, despertam grande interesse médico pela dificuldade de diagnóstico e tratamento, mas também pela crescente prevalência mundial. Essas enfermidades são causadas por distúrbios no sistema imunológico que passa a produzir anticorpos contra componentes do próprio organismo. Por motivos variados e nem sempre esclarecidos, o corpo age de forma inapropriada contra as próprias células.

Atualmente, as doenças autoimunes afetam de 15% a 20% da população, cujas maiores vítimas são principalmente nas mulheres em idade fértil. Dentre as doenças podemos citar: Doença de Graves, Diabetes Mellitus tipo 1, Tireoidite de Hashimoto, Lúpus, Anemia Hemolítica Autoimune, Vasculites, Artrite Reumatóide, Síndrome de Sjögren, Psoríase, Vitiligo.

2 | OBJETIVOS

A LAAI visa desenvolver atividades que abrangem tanto a formação profissional

dos estudantes de medicina, quanto educação em saúde para a comunidade a respeito do tema, acolhendo dúvidas e principalmente, informando e orientando sobre as patologias autoimunes.

3 | METODOLOGIA

São realizadas reuniões a cada 15 dias, para debater a definição, fisiopatologia e *guidelines* atuais acerca de doenças autoimunes tanto com a participação de alunos e supervisores quanto palestrantes de renome internacional como o Dr. Valderílio Feijó Azevedo (UFPR) e a Dra. Thelma Larocca Skare (FEPAR). Outra atividade desenvolvida é a participação nos ambulatórios de Reumatologia do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HURCG-UEPG).

Os Acadêmicos interessados em participar da Liga são submetidos a um processo seletivo sendo em seguida inseridos nas atividades da Liga. Os integrantes são divididos em duplas e organizados em escalas para atendimentos destes pacientes no HURCG.

4 | RESULTADOS

As ações extensionistas educativas fazem parte deste cenário e são oferecidas aos pacientes e a população em geral. Ademais há o incentivo a pesquisa e a produção científica, bem como a participação e apresentação de trabalhos em eventos científicos.

Uma das atividades realizadas junto à comunidade, com o objetivo de proporcionar a formação humanística e fomentando à relação médico-paciente, foi durante o “Dia de Conscientização sobre as Doenças Reumatológicas”, no dia 8 de abril de 2017, a qual contou com a orientação e distribuição de folders no Terminal Central de Ponta Grossa contendo informações sobre as doenças autoimunes.



Figura 01- “Ações para a comunidade”.

Legenda: “Dia de Conscientização sobre as Doenças Reumatológicas” 08/04/2017.

As atividades da LAAI nesses oito anos, geraram também a publicação de um livro “Manual de Doenças Autoimunes: Breve Discussão para o Médico Não Especialista” (2018), o qual foi escrito através de revisões da literatura sobre as Doenças Autoimunes, pelos acadêmicos participantes com a organização da Professora Coordenadora do projeto. O livro composto de doze capítulos e quase cem páginas foi desenvolvido pelos ligantes com supervisão da coordenadora da liga e traz as principais características das doenças autoimunes com implicação direta na prática do médico generalista. O intuito foi transformar todo o conhecimento teórico em benefício indireto à comunidade – melhorando o diagnóstico, tratamento e conduta de médicos generalistas que se viam diante da complexidade das doenças autoimunes.

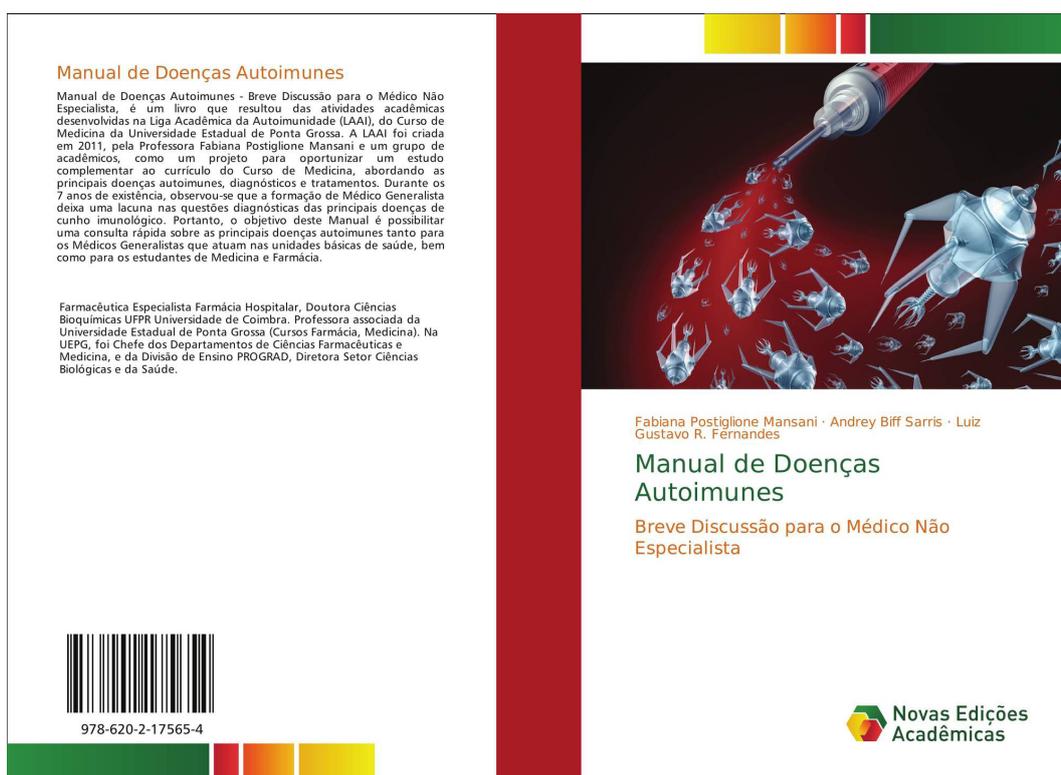


Figura 02- “Manual de Doenças Autoimunes: Breve Discussão para o Médico Não Especialista”.

Legenda: Capa e contracapa do “Manual de Doenças Autoimunes: Breve Discussão para o Médico Não Especialista”, publicado em 2018 pela editora europeia “Novas Edições Acadêmicas”.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, a liga atua dentro da universidade, como uma entidade estudantil sem fins lucrativos, sob a coordenação de um docente do Curso de Medicina, representando uma oportunidade singular para o exercício de atividades extracurriculares, direcionadas para a educação médica, oportunizando o contato dos acadêmicos com o paciente, e beneficiando ambos. Em suma, a liga tem apresentado excelentes repercussões devido ao tripé: Ensino, Pesquisa e Extensão.

REFERÊNCIAS

AYRES, J.R.C.M. **Extensão universitária: aprender fazendo, fazer aprendendo.** Rev Med (São Paulo), v. 94, n. 2, p. 75-90, 2015.

FERREIRA, D.A.V.; ARANHA, R.N.; SOUZA, M.H.F.O. **Ligas Acadêmicas: uma proposta discente para ensino, pesquisa e extensão.** Interagir: pensando a extensão, n.16, p.47-51, 2011.

HAMAMOTO FILHO, P.T. **Ligas Acadêmicas: motivações e críticas a propósito de um repensar necessário.** Revista Brasileira de Educação Médica, v.35, n.4, p.535-543, 2011.

RESENDE, J.C.; ALVES, R.B.S.; COUTINHO, M.S.; BRAGAGNOLI, G.; ARAÚJO, C.R.F. **Importância da iniciação científica e projetos de extensão para graduação em medicina.** R. bras. ci. Saúde., v. 17, n. 1, p. 11-18, 2013.

AÇÕES DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO: MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS E PREVENÇÃO DOS AGRAVOS

Janaina Baptista Machado

Universidade Federal do Rio Grande do Sul -
Programa de Pós Graduação em Saude Coletiva
Porto Alegre, RS

Taniely da Costa Bório

Universidade Federal de Pelotas – Programa de
Pós Graduação em Enfermagem
Pelotas – RS

Michele Rodrigues Fonseca

Universidade Federal de Pelotas – Programa de
Pós Graduação em Enfermagem
Pelotas – RS

Aline da Costa Viegas

Hospital Escola UFPel/EBSERH
Pelotas – RS

Luiz Guilherme Lindemann

Universidade Federal de Pelotas – Programa de
Pós Graduação em Enfermagem
Pelotas – RS

Franciele Budziareck das Neves

Universidade Federal de Santa Catarina –
Programa de Pós Graduação em
Enfermagem
Florianópolis – SC

Manoela Cunha Nicoletti

Universidade Federal do Rio Grande - Faculdade
de Enfermagem
Rio Grande -RS.

se na terapêutica mais usual para o tratamento do câncer, entretanto, é acompanhada de efeitos colaterais que preocupam os pacientes. Objetivo: instruir pacientes e familiares sobre o tratamento quimioterápico e seus efeitos colaterais por meio de um grupo de orientações. Metodologia: relato de experiência de uma ação de educação em saúde em um ambulatório de oncologia no Rio Grande do Sul em 2016. Resultados: a partir do grupo de educação em saúde foi possível abordar os principais efeitos adversos da quimioterapia e o manejo dos principais sintomas às pessoas que estavam iniciando o tratamento. Considerações finais: as orientações quanto aos efeitos adversos e ao manejo dos sintomas anteriores ao início do tratamento oncológico preparam o paciente e sua família para os possíveis obstáculos que poderão enfrentar. Ainda, a participação em um grupo promove a troca de experiências.

PALAVRAS CHAVE: educação em saúde; oncologia; quimioterapia.

ABSTRACT: Systemic chemotherapy is the most common therapy for cancer treatment, however, it is accompanied by side effects that are of concern to patients. Objective: to instruct patients and family members about chemotherapy and its side effects through a group of guidelines. Methodology: report on the experience of a health education action in

RESUMO: A quimioterapia sistêmica configura-

an oncology outpatient clinic in Rio Grande do Sul in 2016. Results: from the health education group it was possible to address the main adverse effects of chemotherapy and management of the main symptoms people who were starting treatment. Final considerations: guidelines for adverse effects and management of symptoms prior to initiation of cancer treatment prepare the patient and his or her family for the potential obstacles they may face. Still, participation in a group promotes the exchange of experiences.

KEYWORDS: Health education; oncology; chemotherapy

INTRODUÇÃO

O câncer abrange um grupo de mais de 200 doenças de causas múltiplas, que podem aparecer a partir de qualquer célula do corpo que tenha a capacidade de se evadir dos controles regulatórios da proliferação e diferenciação celular (BONASSA; GATO, 2012).

Para controle da doença, a modalidade de tratamento mais usual é a quimioterapia sistêmica, ou seja, a utilização de agentes químicos, isolados ou combinados que possui como objetivo atingir as fases do ciclo celular afim de erradicar a doença (BONASSA; GATO, 2012).

Devido aos agentes antineoplásicos não fazerem distinção entre células sadias e células tumorais em frequente processo de divisão, acabam atingindo em especial as células da medula óssea, mucosa gastrointestinal e folículos pilosos, constituindo-se nos principais efeitos colaterais (BONASSA; GATO, 2012).

São comuns os tabus sobre o tratamento e seus efeitos colaterais, que afligem os pacientes e acabam afastando-os do tratamento. É fundamental que, além de exercer o papel técnico, o enfermeiro atue como multiplicador de informações corretas a respeito da terapêutica, desfazendo tabus e dissipando dúvidas (BONASSA; GATO, 2012).

Nessa perspectiva, o presente estudo busca através da educação em saúde, instruir os pacientes e familiares sobre o tratamento quimioterápico e seus efeitos colaterais, a fim de evitar complicações durante a terapêutica, por meio de um grupo de orientações.

METODOLOGIA

Trata-se de um relato de experiência, desenvolvido acerca das ações de educação em saúde, realizadas por meio de uma palestra, em um ambulatório de oncologia no Rio Grande do Sul, em janeiro de 2016.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A educação em saúde é caracterizada como um processo com princípios críticos e reflexivos, baseado em um diálogo, que busca auxiliar na compreensão das causas dos problemas de saúde dos pacientes, bem como na busca de soluções para os mesmos (SILVIA; BECK; DISSEM. et. al. 2006).

Dentro deste contexto, foi organizado um grupo de educação em saúde com pacientes adultos iniciantes no tratamento quimioterápico, afim de prestar as seguintes orientações: quais os efeitos colaterais da quimioterapia? E como evitar complicações durante a terapêutica?

Tendo em vista que os sistemas gastrointestinal, hematológico, imunológico e cutâneo são os que classificam os principais efeitos colaterais da terapêutica, orientou-se aos pacientes que eles poderiam apresentar os seguintes sinais e sintomas: vômito, náusea, diarreia, constipação, mucosite, emagrecimento, alopecia, fadiga e neutropenia. Além disso, ressaltou-se que cada droga antineoplásica possui um grau de citotoxicidade, ou seja, nem todos os pacientes iriam apresentar os mesmos efeitos colaterais.

Após esclarecer as questões, foi orientado de modo geral o seguinte manejo dos efeitos adversos: trato gastrointestinal: uso de gelo por via oral (em casos de náusea); alimentar-se sem gorduras; ingerir alimentos ricos em proteínas e calorias, não ingerir bebidas alcólicas; deambular após as refeições; utilizar fármacos antieméticos prescritos pelo médico; realizar ingestão hídrica de ao menos três litros por dia; utilizar alimentos como pão, batata, sopa (em casos de diarreia); evitar leite, derivados e café preto; realizar cuidados frequentes com a higiene perineal (em casos de diarreia); realizar dieta rica em fibras (em casos de constipação); comer alimentos que auxiliem na formação de bolo fecal; utilizar óleo mineral se necessário; realizar a higiene oral rigorosamente; evitar frutas ácidas; utilizar enxaguante bucal zero álcool; remover prótese dentária em caso de desconforto; substituir a escova por gaze em casos de mucosite ou trombocitopenia. Para o manejo da alopecia recomenda-se a crioterapia e a utilização de protetor solar e chapéis para proteger o couro cabeludo do sol. Em relação a fadiga ressaltou-se a importância de ingerir alimentos mais calóricos e ter um bom sono e repouso. Em casos de pacientes com neutropenia, orienta-se que é possível prevenir os agravos da condição estabelecida, seguindo estas orientações: evitar lugares fechados; comer verduras e legumes cozidos; evitar tomar chimarrão; realizar uma higiene oral adequada; adquirir termômetro para controlar a temperatura; usar preservativo; utilizar álcool gel; utilizar a máscara N91; evitar contato com animais.

Outras terapias comumente incorporadas para o alívio dos sinais e sintomas relacionadas ao efeitos adversos do tratamento, são as terapias complementares como a homeopatia, fitoterapia, acupuntura, yoga, entre outros. A Organização Mundial da Saúde, a partir da década de 1980, vem estimulando o uso de terapias complementares aos sistemas nacionais de saúde. Em consonância com essas recomendações,

em 2006 foi implementado no Brasil a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde. Dentre as terapias contempladas nesta política estão: acupuntura, homeopatia, termalismo social/crenoterapia, medicina antroposófica, plantas medicinais e fitoterapia (BRASIL, 2006; QUILES 2015; LIMA et al. 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista a agressividade do tratamento oncológico, as orientações prestadas pelo enfermeiro antes do paciente iniciar a terapêutica colaboraram com o preparo do paciente e seus familiares para enfrentar a doença, e manejar os efeitos adversos prevenindo as complicações e promovendo uma melhor qualidade de vida. Além disso, fortalece o vínculo do profissional de saúde com paciente, e possibilita que durante o grupo de orientações o paciente possa trocar experiências com os outros que estão passando pela mesma situação.

REFERÊNCIAS

BONASSA, Edva Moreno Aguilár.; GATO, Maria Inês Rodrigues. **Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos**. 4ª Edição. São Paulo: Atheneu, 2012. 650p.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS**. 1ª Edição. Brasília: Ed. Ministério da Saúde, 2006.92p.

FELIPETTE LIMA, Julyane et al. Uso de terapias integrativas e complementares para paciente em quimioterapia. **Avanços em Enfermagem**, v.33, n.3, p.372-380, 2015.

QUILES SÁNCHEZ, Francisca. El yoga como un instrumento de enfermería en los cuidados al paciente oncológico con ansiedad. **Medicina Naturalista**, v.9, n.2, p.109-118, 2015.

SILVA, Lenise Dias.; BECK, Carmem Lúcia Colomé.; DISSEM, Marta Caliandra. Et. al. O enfermeiro e a Educação em Saúde: um estudo bibliográfico. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v.2, n.2, p. 412-1419, 2006.

ANÁLISE DO ANCORAMENTO MOLECULAR DO HERBICIDA GLIFOSATO A PROTEÍNA GLUTATIONA S-TRANSFERASE DA CLASSE PHI 3 EM *Oryza sativa* L. (ARROZ)

Vinícius Costa Amador

Pós-graduando em Agronomia- Melhoramento Genético de Plantas. Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE, PPGAMGP, Recife, Pernambuco, Brasil.

Ravenna Lins Rodrigues

Discentes do curso de Engenharia de Biotecnologia e Bioprocessos, Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido, UFCG, Sumé, Sumé, Paraíba, Brasil.

Luana Camilla Cordeiro Braz

Pós-graduanda em Ciências Agrárias, Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, PPGCA, Campina Grande, Paraíba, Brasil.

Felipe França de Oliveira

Discentes do curso de Engenharia de Biotecnologia e Bioprocessos, Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido, UFCG, Sumé, Sumé, Paraíba, Brasil.

Rafael Trindade Maia

Professor Doutor. Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido, Universidade Federal de Campina Grande, Sumé, Paraíba, Brasil.

RESUMO: O arroz é uma planta herbácea da família das gramíneas, gênero *Oryza*, que alimenta mais da metade da população, com relevância mundial. O principal fator limitante no cultivo do arroz são as plantas invasoras, que competem com a cultura por recursos. O controle químico ainda é a principal forma

de manejo de plantas invasoras, na qual em muitos casos a cultura sofre perda de produção, provocada pelo contato com o herbicida. Sabe-se que a superfamília de enzimas glutathione S-transferases (GSTs) confere em arroz (*Oryza sativa*) proteção a estresse biótico e abiótico, por meio do papel na biotransformação de proteção contra estresse oxidativo, e excreção de xenobióticos incluindo desintoxicação de herbicidas. Faz-se necessário explorar o mecanismo de interação dessas proteínas com herbicidas em questão. A técnica de docking/ ancoragem molecular tem como objetivo sugerir e explorar as possíveis melhores conformações de interação molecular, para identificar e avaliar ligantes ou inibidores. Essa técnica apresenta amplo espectro, alta celeridade de processamento e custos reduzidos. Este trabalho tem como objetivo elucidar a interação de uma proteína de arroz da família das GST e o herbicida glifosato, demonstrando sua importância biotecnológica e as vantagens voltadas para a agroindústria e indústria de defensivos agrícolas e para o melhoramento genético vegetal, apontando proteínas relacionadas a tolerância a herbicidas.

PALAVRAS CHAVE: Bioinformática, Herbicida, *Oryza sativa*, Glutathione

MOLECULAR DOCKING SIMULATION OF THE HERBICIDE GLYPHOSATE AND GLUTATIONA S-TRANSFERASE PROTEIN CLASS PHI 3 IN *Oryza sativa* L. (RICE).

ABSTRACT: Rice is an herbaceous plant in the grass family, from the genus *Oryza*, which feeds more than half the human population and therefore has great global importance. In spite of such importance, there are just a few studies to minimize the problems intrinsic to the cultivation of these cereals. One of the main limiting factor in the cultivation are rice weeds, due to competitor resources, inherent in a healthy development, the chemical control is still the most important form of weeds management, where in many cases the cultivar suffers productive losses, by contact with the herbicide. It is known that the superfamily of glutathione s-transferase (GSTs) enzymes confer on rice (*Oryza sativa*), a biotic and abiotic aesthetic, acts on biotransformation to protect against oxidative stress and excretion of xenobiotics, including herbicide detoxification. It is necessary to explore the mechanism of interaction, as well as the proteins with herbicides in question. Bioinformatics arises with the molecular anchoring technique, which aims to suggest and explore possible better conditions of molecular interaction, to study and differentiate between a family of ligands or inhibitors. Molecular docking is a broad-spectrum technique with high processing speed and low cost. This work aims to elucidate an interaction of a GST family rice protein and glyphosate herbicide, demonstrating its biotechnological importance and as advantages for agroindustry and agrochemicals industry and for plant genetic improvement, pointing to proteins related to tolerance to herbicides.

KEYWORDS: Bioinformatic, Herbicide, *Oryza sativa*, Gluthatione.

1 | INTRODUÇÃO

1.1 Da importância do Arroz

O arroz (*Oryza sativa* L.), é um dos cereais mais produzidos e consumidos do mundo, tornando o principal alimento dos países desenvolvidos sendo ultrapassado apenas pelo trigo (COSTA, et al. 2014). Segundo a CONAB (2019) a produção mundial de arroz, a safra do período de 2028/19 terá superioridade de aproximadamente 6,2 milhões de toneladas em relação ao período de 2017/18, totalizando 501,57 milhões de toneladas. Pelo excelente valor nutritivo, é o principal alimento de países asiáticos, tornou-se também parte da culinária brasileira fornecendo valor energético e proteico para os consumidores (CORDEIRO, et al. 2017). Cerca de 60% dos custos na produção do arroz vem principalmente da utilização de fertilizantes, agrotóxicos, utilização de maquinários e sementes (CONAB, 2017). Não obstante sua notável importância, verifica-se certa escassez de estudos para desenvolver técnicas com potencial de minimizar problemas intrínsecos ao cultivo desta cerealífera, como a competição com plantas invasoras, por exemplo (SILVA; DURIGAN, 2006). Devido o decréscimo produtivo e de qualidade causado e a dificuldade na realização da colheita da cultura

(CARDOSO, 2010; FREITAS, 2002) faz-se necessário portanto o uso de herbicidas.

1.2 O Glifosato

Herbicidas são seletores químicos capazes de diferenciar as plantas invasoras das plantas produtivas, provocando a morte das invasoras. Os herbicidas são classificados se de acordo com seu mecanismo de ação nas plantas e sua estrutura química básica. Geralmente herbicidas que fazem parte do mesmo grupo químico exibem efeitos similares nas plantas susceptíveis, apesar da existência de exceções (OLIVEIRA; CONSTANTIN; INOUE, 2011).

O glifosato “N-(fosfometil)glicina” é um herbicida não seletivo de amplo espectro indicado no controle de plantas invasoras (anuais e perenes), mono/dicotiledôneas, em culturas de: arroz irrigado (antes da semeadura da cultura), cana-de-açúcar, café, citros, maçã, milho, pastagens, soja (plantio direto ou indireto), fumo, uva, soqueira em cana-de-açúcar, ameixa, banana, cacau, nectarina, pêra, pêssego, seringueira e plantio direto do algodão (de Amarante Junior, et al., 2002).

Esse herbicida pertence ao grupo dos aminoácidos fosfonados tendo como seu precursor, a glicina que atua em todo o organismo. Possui dois outros grupos funcionais além do fosfonato, amino e carboxilato, que podem se conjugar fortemente na interação entre íons metálicos, principalmente entre os de transições em pH aproximadamente neutro em que os grupos carbóxilato e fosfonato se encontram em estado de desprotonação. A habilidade de conjugação com um ligante tridentado faz com que o glifosato seja privilegiado entre os demais herbicidas (COUTINHO; MAZO, 2005).

O glifosato é translocado simplasticamente para o meristema de plantas em desenvolvimento. Causa acúmulo de chiquimato, pela inibição de EPSP sintase (5-enolpiruvilshikimate-3-phosphate synthase; EPSPs) [EC 2.5.1.19] (Klee et al, 1987; Stalker et al, 1985) como pode ser visto na Figura 1.

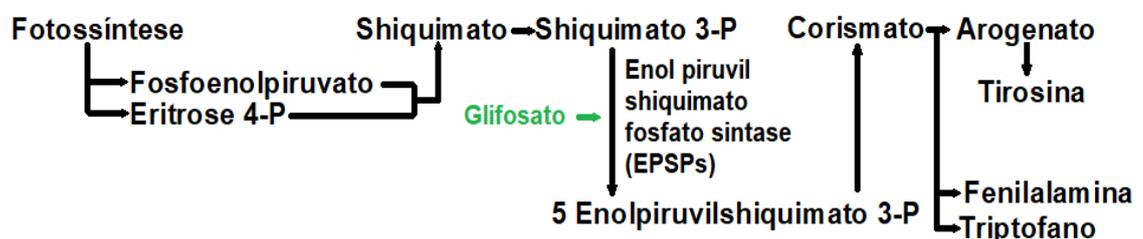


Figura 1. Esquematização do mecanismo de ação do herbicida glifosato (em verde)

Devido a interação com plantas invasoras, o glifosato passa a ser rapidamente absorvido pelas folhas, agindo assim no processo de interrupção da biossíntese de ácidos aminoaromáticos essenciais, comprometendo assim a produção de clorofila e carotenoides, ocasionando danos celulares irreversíveis. Os principais danos ocorridos devido a absorção do glifosato é a ruptura parcial do cloroplasto e a ocorrência da

perda líquida do retículo endoplasmático rugoso caracterizando-se como danos mais severos. A aplicação do glifosato se dá nas dessecações de coberturas vegetais e no controle de plantas invasoras, esse processo ocorre em plantio direto onde o solo não sofre movimentações (DA SILVA; PERALBA; MATTOS, 2003).

1.3 Enzimas de proteção: Glutathionas S-Transferase,

As Glutathionas S-Transferase (GSTs) são enzimas homo/heterodiméricas que tem como principal função processar um ataque nucleofílico da sua forma reduzida em compostos orgânicos que possuem em suas estruturas químicas um átomo de carbono, nitrogênio ou enxofre eletrolítico, onde exercem o papel de biotransformação e excreção de xenobióticos além de proteção contra estresse oxidativo (HUBER; ALMEIDA, 2008). Sendo enzimas sintetizadoras que podem adicionar ou substituir tripeptídeos Glutathionas (GSH; γ -Glu-Cys-Gly) (DIXON; EDWARDS, 2010). Este tripeptídeo é sintetizado à partir da ligação peptídica dos aminoácidos ácido glutâmico e cisteína, produzida através da enzima γ -glutamilcisteína sintetase; conseqüentemente, este dipeptídeo, une-se a glicina pela reação da enzima glutathionas sintetase e é responsável por aumentar a solubilidade dos xenobióticos alvo (AMADOR; MAIA; DE SOUSA, 2017). Por constituírem uma super família de proteínas, as GSTs são encontradas intracelularmente em altas concentrações, em todos os organismos aeróbicos. Devido seu potencial inibitório essas proteínas se apresentam como alvos de estudos substâncias que apresentam características farmacológicas (HUBER; ALMEIDA, 2008).

1.4 A bioinformática e suas ferramentas

O processo computacional utilizado para previsão de estruturas intermoleculares a partir da interação de duas ou mais moléculas constituintes é conhecido como *docking* molecular. Esse processo se dá pela interação entre duas substâncias sendo elas: Proteínas e proteína, ligante e proteína ou a interação entre ácido nucleico (DNA ou RNA) e uma molécula pequena (inibidor, substrato, medicamento, etc). A ancoragem molecular (*docking*) tem como objetivo, resolver problemas que são definidos como coordenadas atômicas de duas moléculas, prevendo assim a sua associação (MIHASAN, 2012). Os processos de *docking* fornecem avaliação da energia na ligação entre a proteína e o ligante, antes do processo de sintetização, facilitando assim o corte de custos ocorridos na etapa de síntese e de testes farmacológicos na utilização de várias substâncias na parte laboratorial. Tornando-se, dessa forma, uma ferramenta importante para a exclusão de compostos que não tem compatibilidade com o alvo e a identificação de substâncias que possivelmente apresentam uma boa interação com o sítio ativo do alvo (SOUZA, 2015).

2 | METODOLOGIA

Data mining: O modelo utilizado foi obtido por modelagem molecular por homologia, feito com o servidor SWISSMODEL, do PMDB- *Protein Model DataBase* (<https://bioinformatics.cineca.it/PMDB/>) e encontra-se disponível para acesso público através do código. A estrutura do ligante herbicida glifosato foi obtida na base de dados de pequenas moléculas ZINC *database* (DASTMALSH; HAMZEH; SOKOUT, 2016) em arquivos .mol2.

Preparação das moléculas: Os arquivos.mol2 foi convertido para .pdbqt no Autodock 1.5.6 (<https://www.chpc.utah.edu/documentation/software/autodock.php>), teve os hidrogênios polares removidos e suas moléculas foram assinaladas com os parâmetros de carga Gasteiger (GASTEIGER, 1980). A estrutura da OsGSTU4 foi obtida a partir do arquivo .pdb do modelo teórico, o qual foi convertido para arquivo .pdbqt no Autodock e foram adicionado hidrogênios e parâmetros de carga Kollman (WINER et al, 1984). A glutationa foi tratada como co-fator.

Docking: Os cálculos de *docking* rodaram no programa Autodock 1.5.6 (<https://www.chpc.utah.edu/documentation/software/autodock.php>) e as simulações foram realizadas parâmetro de cargas atômicas AD4 e com o ligante flexível e a proteína rígida (GOMES, et al, 2007) através do algoritmo genético lamarckiano (LGA).

O Algoritmo Genético Lamarckiano (LGA) é uma ferramenta computacional que busca sob de uma vasta variedade de parâmetros, ou seja, o algoritmo faz uma varredura de possíveis combinações/soluções representativas para um problema pré-determinado, baseadas em princípios de genética, seleção natural e evolução proposto primariamente por Darwin (MORRIS, 1998; PEDRO, 2008).

A presente metodologia fez uso do LGA em conjunto com o método de Goodford, permitindo, ao mesmo tempo, a amostragem do espaço configuracional do ligante conjuntamente ao cálculo da energia de interação atômica do receptor e do ligante (GOODDORD, 1985; MORRIS, 1998).

Os parâmetros de *grid*, calcularam mapas de afinidade previamente para cada átomo do ligante que interage com o receptor, imersos em uma caixa de pontos reticulados (uma grade de energia). O uso de *grids* neste trabalho teve a finalidade de construir uma caixa de pontos reticulados regularmente espaçados, sendo centrado na região de interesse do receptor, desta forma os *grids* estabelecido foram de 126 x 126 x 126 angstroms pelo programa Autogrid (<http://autodock.scripps.edu/wiki/AutoGrid>) e centrado no receptor (GST) (GASTEIGER, 1980; HUEY, 2007).

Os parâmetros usados para simulações foram os seguintes: 10.000 réplicas, análises de energia a cada 1.500.000 e 27.000 gerações, tamanho populacional de 150 e taxas de mutação e crossing-over de 0,02 e 0,08 respectivamente. Os programas rodados subsequentemente foram o Autogrid gerando os mapas de interação e o Autodock gerando as conformações de ancoramento molecular. Foram geradas 10 conformações que foram ranqueadas com base na menor energia e analisadas

no programa Visual Molecular Dynamics 1.9.6 (HUMPHREY, 1996), pelo programa preditor de sítios catalíticos, GHECOM e pelo programa de visualização estrutural Discovery Studio Visualizer.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O modelo estrutural da molécula do glifosato foi obtido à partir da plataforma Zinc database (DASTMALSH; HAMZEH; SOKOUT, 2016) na extensão mol2 (ID.: ZINC03872713). A representações da estruturas podem ser vistos na esquematização da Figura 2.

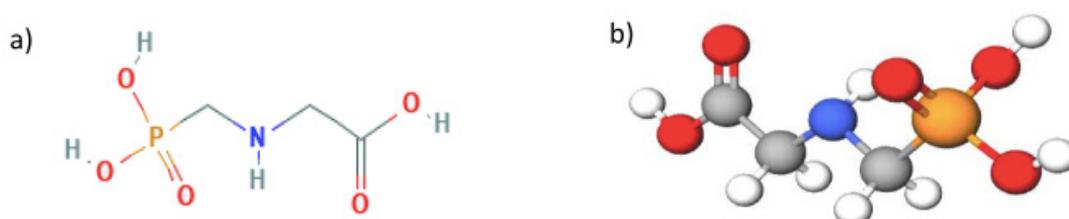


Figura 2. a) Representação 2D da estrutura química do glifosato b) Representação 3D da estrutura química do glifosato. Imagens feitas pelo autor da pesquisa com uso do servidor MolView [molview.org] (BERGWERF, 2015).

O resultado do *docking* realizado para o herbicida glifosato, executado no programa autodock, foi o ranqueamento de dez possíveis complexos, a Tabela 1 lista as energias de livres de ligação e energias intermoleculares finais, que ranqueiam as dez melhores conformações possíveis que descrevem a interação das moléculas. As energias livres de ligação e intermolecular pouco diferiram, sugerindo estabilidade no processo de simulação. Este procedimento tem como base os *scores* de energias intermoleculares, energia de ligação e ligações de hidrogênio, evidenciando os átomos (e resíduos) da proteína e do ligante que apresentam interações favoráveis para o modelo, conforme descrevem (MORRIS, 1998), sendo portanto apropriado para predição de complexos moleculares, simulação computacional de associações moleculares entre substrato e enzima, (TROSSET, SCHERAGA, PRODOCK, 1999; BROOJIMANS, KUNTZ, 2003) como o presente trabalho.

Complexo	Energia livre de ligação Kcal/mol	Energia intermolecular final Kcal/mol	Complexo	Energia livre de ligação Kcal/mol	Energia intermolecular final Kcal/mol
1	-1.72	-2.91	6	-2.22	-3.42
2	-2.14	-3.34	7	-2.22	-3.47
3	-1.65	-2.85	8	-2.08	-3.27
4	-2.20	-3.40	9	-1.79	-2.98
5	-2.39	-3.21	10	-2.21	-3.40

Tabela 1. Resultados dos três melhores complexos ranqueados pelo autodock no *docking* do

Fonte: Tabela produzida pelo desenvolvedor da pesquisa.

Os resultados revelados pelo *docking* do glifosato mostram repetições dos resíduos Lisina 148, e Lisina 43 entre os resíduos ranqueados pelo processamento do *docking*, sendo estas, possivelmente Lisinas que atuam como resíduos âncora para a ligação com xenobióticos, combinando com os resultados evidenciado (AMADOR; MAIA; DE SOUSA, 2017; AMADOR, et. al 2019) com outros herbicidas.

De maneira geral, na Figura 3A pode ser observada a seguinte sequência: em cinza, sob representação gráfica de bastões, a estrutura da glutathione S-transferase; em verde, sob representação gráfica VDW (Van Der Waals), está a molécula de glifosato, alocada em uma região que pode ser identificada como um sítio catalítico, como pode ser visto na Figura 3B. Poder ser visualizado em vermelho na Figura 3B a região que apresentou os maiores desvios de hidrofobicidade da proteína, visto também no gráfico da Figura 3C que mostra a distribuição de resíduos ao decorrer da sequência primária da OsGSTF3, em função das zonas hidrofóbicas, sendo os representados em: vermelho, azul escuro, verde, amarelo e azul claro, numa sequência decrescente de hidrofobicidade.

De acordo com Gomes et al.(2007), as regiões mais hidrofóbicas tendem a se localizar no interior da proteína, enquanto que as hidrofílicas se localizam na superfície. Observa-se também que há uma tendência natural dos sítios ativos se situarem mais em regiões de alta hidrofobicidade, no interior da proteína onde há menos exposição a interferências como do solvente.

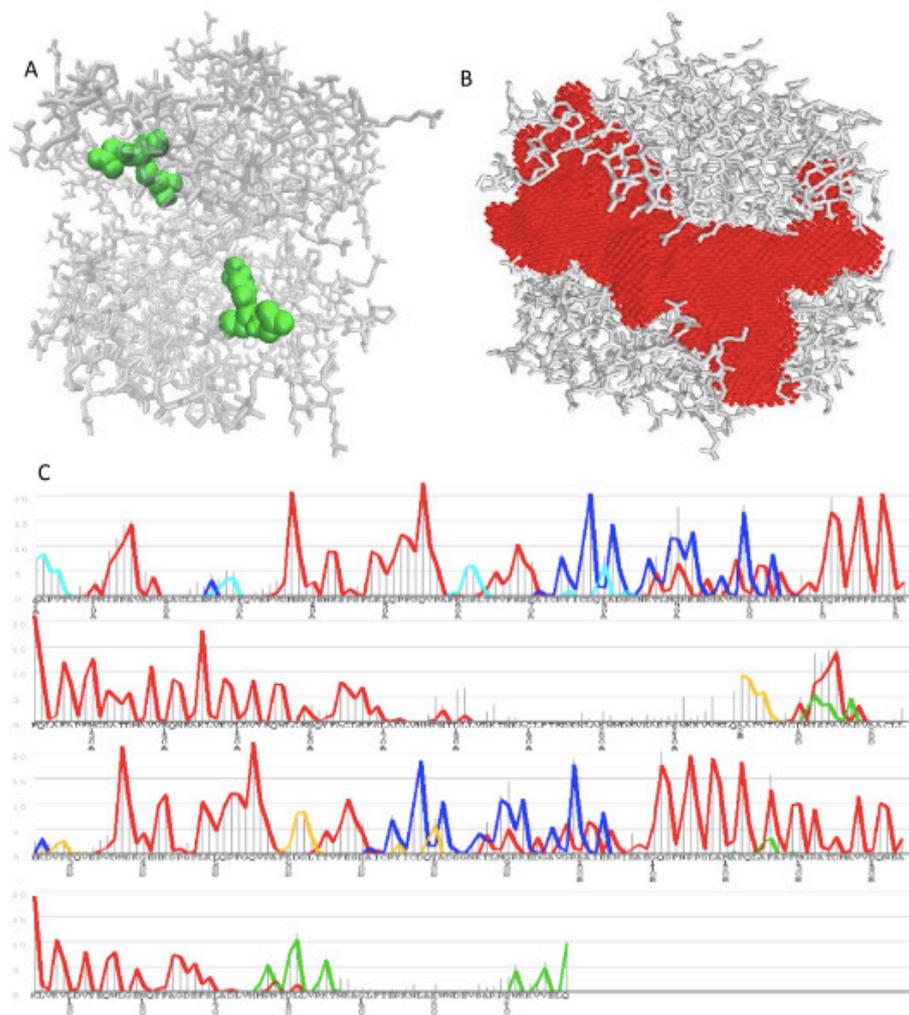


Figura 3. Imagem do primeiro complexo OsJGSTF3-glifosato obtido por meio do programa autodock (A), produzida no programa *Visual Molecular Dynamics*, e ao lado representação do melhor resultado de representação do sítio catalítico (em vermelho) da proteína OsJGSTF3 (B), pelo servidor GHECOM.

A simulação realizada nesse estudo permitiu inferir que o herbicida se apresentou distante das subunidades GSH ancorado na fenda catalítica da enzima (Figura 4A). Nas Figuras 4b e 4c estão representados, em um *cutoff* de 4 Å de distância, os átomos de hidrogênio (HZ3) da Lisina 43 (LYS 43) localizados à 1,94 Å de um oxigênio (O2) da estrutura do ligante (Glifosato), formando uma ponte de hidrogênio. Também foi predita a formação de ponte de hidrogênio entre o hidrogênio 3 (HZ3) da Lisina 148 (LYS 148) com o oxigênio O3 do ligante com distância de 1.80 Å. O átomo de oxigênio (O) da fenilalanina 53 (PHE 53) apresentou-se à uma distância de 1,68 Å do oxigênio (O2) da estrutura do glifosato, apesar de não ter sido identificada interação direta pelo programa Discovery Studio Visualizer. Esses resultados sugerem que as lisinas 48 e 43 são resíduos âncora para a interação com o glifosato (OLIVEIRA, 2011).

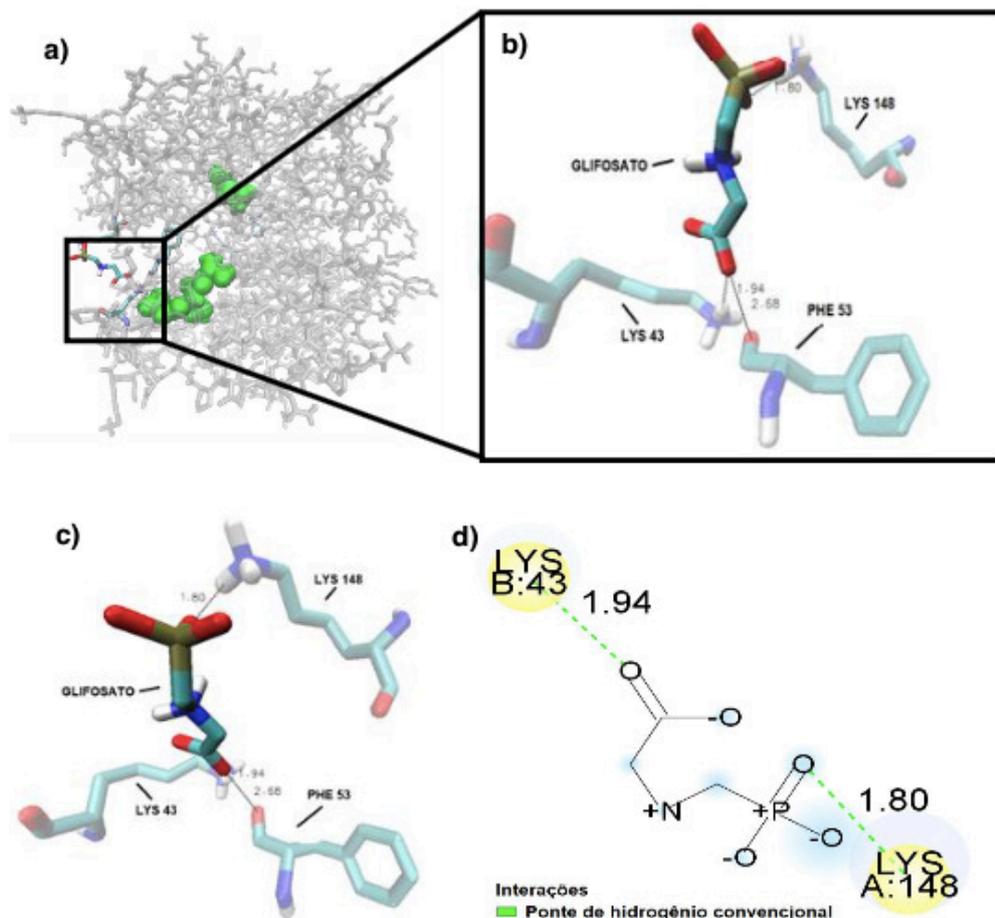


Figura 4. Representação do melhor complexo entre o glifosato e a GST. **a)** Perspectiva geral 3D da melhor representação ranqueada pelo Autodock 1.5.6. Imagem produzida com auxílio do programa Visual Molecular Dynamics 1.9.6 **b)** Perspectiva 3D em zoom da estrutura resíduos à uma distância máxima de 4 Å da estrutura do herbicida glifosato. Imagem produzida com auxílio do programa Visual Molecular Dynamics 1.9.6 **c)** Perspectiva 3D em zoom da estrutura resíduos à uma distância máxima de 4 Å da estrutura do herbicida glifosato. Imagem produzida com auxílio do programa Visual Molecular Dynamics 1.9.6 **d)** Diagrama 2D das pontes de hidrogênio geradas pela interação. Imagem gerada com auxílio do programa Discovery Studio Visualizer

Apesar de se ligar ao sítio ativo da OsGSTF3, o glifosato não apresentou ligação com a glutationa, representada em verde na Figura 4a. Isso pode revelar uma incapacidade da proteína OsGSTF3 inativar o herbicida. Os resultados obtidos neste trabalho condizem com os resultados experimentais do trabalho realizado por Silva e colaboradores (2009). Os autores avaliaram o efeito da aplicação do glifosato em arroz e observaram diversos efeitos deletérios do herbicida, como diminuição da altura, aumento de número de filhos aférteis e perdas de grãos de até 63%.

4 | CONCLUSÃO

Os resultados deste experimento mostram que apesar das GST's serem proteínas promíscuas, sendo capazes de metabolização de um amplo espectro de xenobióticos, possivelmente a OsGSTF3 não é capaz de solubilizar o glifosato, a partir da conjugação com a subunidade GSH.

O *docking* molecular é uma excelente ferramenta para descrição e previsão de interações moleculares e os resultados obtidos neste trabalho, podem auxiliar no desenvolvimento de defensivos com maior precisão para a cultura do arroz, para a qual ainda há escassez de tecnologias voltadas para o seu cultivo e manutenção.

5 | AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

REFERÊNCIAS

Amador VC, Maia RT, de Sousa AA. *Bioinformática na Resistência de Plantas a Herbicidas*. 1st ed. Novas Edições Acadêmicas; 2017.

AMADOR, V.C; MAIA, R.T. IN-SILICO DETOXIFICATION EVIDENCE OF THE HERBICIDE BISPYRIBAC SODIUM BY A THEORETICAL MODEL OF GLUTATHIONE S-TRANSFERASE TAU 5 FROM *Oryza sativa* L. In: _____. **Introduction in Bioinformatics**. 1 ed: Ponta Grossa: Atena Editora, 2019. cap. 7, p. 63-72.

AMRHEIN, Nikolaus et al. The site of the inhibition of the shikimate pathway by glyphosate: II. Interference of glyphosate with chorismate formation in vivo and in vitro. **Plant physiology**, v. 66, n. 5, p. 830-834, 1980.

BERGWERF, Herman. MolView Disponível em: <<http://molview.org/>> Acesso em: 05/04/2019.

BROOIJMANS, Natasja; KUNTZ, Irwin D. Molecular recognition and docking algorithms. **Annual review of biophysics and biomolecular structure**, v. 32, n. 1, p. 335-373, 2003.

CARDOSO, Gleibson Dionízio et al. Períodos de interferência das plantas daninhas em algodoeiro de fibra colorida 'BRS Safira'. **Revista Ciência Agronômica**, v. 41, n. 3, p. 456-462, 2010.

CENTENO CORDEIRO, Antonio Carlos et al. Sistemas de cultivo e manejo de água na produção de diferentes genótipos de arroz em várzea, no estado de Roraima. **Pesquisa Agropecuária Tropical**, v. 40, n. 3, 2010.

CONAB. 2019 Disponível em: <<https://www.conab.gov.br/info-agro/analises-do-mercado-agropecuário-e-extrativista/analises-do-mercado/historico-mensal-de-arroz>> Acesso em.: 04/04/2019

COSTA JUNIOR, Joaquim A; SILVA, Marciana C; OLIVEIRA, Itamar P; COSTA FR; LIMA JUNIOR, Atonio F. Respostas de Aplicações de Diferentes Doses de Zinco na Cultura do Arroz em Solos do Cerrado. **Revista Faculdade Montes Belos (FMB)**, v. 8, n. 5, p. 59 – 139, 2014.

COUTINHO, Cláudia FB; MAZO, Luiz Henrique. Complexos metálicos com o herbicida glifosato: revisão. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p. 1038, 2005.

DA SILVA, Marcelo D; PERALBA, Maria CR; MATTOS Maria, LT. Determinação de glifosato e ácido aminometilfosfônico em águas superficiais do arroio passo do pilão. **Pesticidas: R. Ecotoxicol. e Meio Ambiente**, v.13, p. 19, 28, 2003.

DASTMALCHI, Siavoush (Ed.). **Methods and Algorithms for Molecular Docking-based Drug Design and Discovery**. IGI Global, 2016.

DE AMARANTE JUNIOR, Ozelito Possidônio et al. Glifosato: propriedades, toxicidade, usos e legislação. **Química nova**, p. 589-593, 2002.

DE OLIVEIRA JR, Rubem Silvério; CONSTANTIN, Jamil; INOUE, Miriam Hiroko. Biologia e manejo de plantas daninhas. **Curitiba, Brasil: Omnipax**, 2011.

DE OLIVEIRA JR, Rubem Silvério; CONSTANTIN, Jamil; INOUE, Miriam Hiroko. Biologia e manejo de plantas daninhas. **Curitiba, Brasil: Omnipax**, 2011.

DIXON, David P.; EDWARDS, Robert. Glutathione transferases. **The Arabidopsis Book/American Society of Plant Biologists**, v. 8, 2010.

FREITAS, R. S. et al. Interferência de plantas daninhas na cultura de algodão em sistema de plantio direto Weed interference in cotton crop under no-tillage system. **Planta daninha**, v. 20, n. 2, p. 197-205, 2002.

GASTEIGER, Johann; MARSILI, Mario. Iterative partial equalization of orbital electronegativity—a rapid access to atomic charges. **Tetrahedron**, v. 36, n. 22, p. 3219-3228, 1980.

GOMES, Eleni et al. Enzimas termoestáveis: fontes, produção e aplicação industrial. **Química nova**, p. 136-145, 2007.

GOODFORD, Peter J. A computational procedure for determining energetically favorable binding sites on biologically important macromolecules. **Journal of medicinal chemistry**, v. 28, n. 7, p. 849-857, 1985.

HOLLÄNDER, Heike; AMRHEIN, Nikolaus. The site of the inhibition of the shikimate pathway by glyphosate: I. inhibition by glyphosate of phenylpropanoid synthesis in buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench). **Plant Physiology**, v. 66, n. 5, p. 823-829, 1980.

HUBER, Paula C; Almeida, WP; Fátima ÂD. Glutathione e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. **Química Nova**, 2008.

Huey R, Morris GM, Olson AJ, Goodsell DS. A Semiempirical Free Energy force field With Charge-BASED Desolvation. *J.Comput. Chem.* 2007; 28: 1145-1652.

HUMPHREY, William; DALKE, Andrew; SCHULTEN, Klaus. VMD: visual molecular dynamics. **Journal of molecular graphics**, v. 14, n. 1, p. 33-38, 1996.

JAWORSKI, Ernest G. Mode of action of N-phosphonomethylglycine. Inhibition of aromatic amino acid biosynthesis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 20, n. 6, p. 1195-1198, 1972.

KLEE, Harry J.; MUSKOPF, Yvonne M.; GASSER, Charles S. Cloning of an Arabidopsis thaliana gene encoding 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase: sequence analysis and manipulation to obtain glyphosate-tolerant plants. **Molecular and General Genetics MGG**, v. 210, n. 3, p. 437-442, 1987.

MIHĂȘAN, Marius. What in silico molecular docking can do for the 'bench-working biologists'. **Journal of biosciences**, v. 37, n. 1, p. 1089-1095, 2012.

MORRIS, Garret M; GOODSSELL, DS; HALLIDAY, RS; HUEY, R; HART, WE; BELEW, RRR; OLSON, AJ. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. **Journal of computational chemistry**, v. 19, n. 14, p. 1639-1662, 1998.

Pedro, Rocha L. Uma Nova Representação para o Problema de Predição da Estrutura de Proteínas em Grade. Dissertação [Mestrando em Ciência em Modelagem Computacional]. Rio de Janeiro: Laboratório Nacional de Computação Científica; 2008.

RUBIN, Judith L.; GAINES, Charles G.; JENSEN, Roy A. Enzymological basis for herbicidal action of glyphosate. **Plant physiology**, v. 70, n. 3, p. 833-839, 1982.

Silva BV, Horta BAC, Alencastro RB, Pinto AC. Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. **Quim. Nova**, v. 32, n. 2, p. 453-462, 2009.

SILVA, Maria Rosângela Malheiros; DURIGAN, Julio Cezar. Períodos de interferência das plantas daninhas na cultura do arroz de terras altas: I-Cultivar IAC 202. **Planta Daninha**, p. 685-694, 2006.

Smart CC, Johanning D, Muller G, Amrhein N Selective overproduction of 5-enol-pyruvylshikimic acid 3-phosphate synthase in a plant cell culture which tolerates high doses of the herbicide glyphosate. **Journal of Biological Chemistry**, v. 260, n. 30, p. 16338-16346, 1985.

SOST, Dietrich; SCHULZ, Arno; AMRHEIN, Nikolaus. Characterization of a glyphosate-insensitive 5-enolpyruvylshikimic acid-3-phosphate synthase. **FEBS letters**, v. 173, n. 1, p. 238-242, 1984.

SOUZA, Raphael Lopes de. Aplicação da técnica de ancoragem molecular na otimização do fármaco hipoglicemiante metformina. **Centr Uni Luter Palm. Palmas**, 2015.

STALKER, David M.; HIATT, William R.; COMAI, Luca. A single amino acid substitution in the enzyme 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase confers resistance to the herbicide glyphosate. **Journal of Biological Chemistry**, v. 260, n. 8, p. 4724-4728, 1985.

STEINRÜCKEN, H. C.; AMRHEIN, N. The herbicide glyphosate is a potent inhibitor of 5-enolpyruvylshikimic acid-3-phosphate synthase. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 94, n. 4, p. 1207-1212, 1980.

TROSSET, Jean-Yves; SCHERAGA, Harold A. PRODOCK: software package for protein modeling and docking. **Journal of computational chemistry**, v. 20, n. 4, p. 412-427, 1999.

WEINER, Scott J. et al. A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins. **Journal of the American Chemical Society**, v. 106, n. 3, p. 765-784, 1984.

ANÁLISE DO CONHECIMENTO DOS CÂNCERES DE MAMA E COLO UTERINO NO SUL DE MINAS GERAIS

Cíntia Aline Martins

Universidade Federal de Alfenas, Fisioterapia
Alfenas- Minas Gerais

Bruno Bonfim Foresti

Centro Universitário do Sul de Minas Gerais,
Fisioterapia
Varginha- Minas Gerais

Flavia Regina Ferreira Alves

Centro Universitário do Sul de Minas Gerais,
Educação Física
Varginha- Minas Gerais

Renata Cristina Martins da Silva Vieira

Centro Universitário do Sul de Minas Gerais,
Fisioterapia
Varginha- Minas Gerais

RESUMO: A análise do conhecimento e acesso da população aos métodos de prevenção do câncer de mama, e câncer de colo uterino de mulheres da região Sul de Minas Gerais pode repercutir na incidência e prevalência de tais patologias. Logo, objetiva-se identificar o conhecimento da população de mulheres da região supracitada sobre prevenção de câncer de mama e câncer de colo uterino. Trata-se de um estudo quantitativo e qualitativo. A amostra constituirá na seleção de 300 mulheres de maneira aleatória das cidades de Varginha e região, no qual serão submetidas a aplicação de um questionário com perguntas objetivas

sobre a prevenção de câncer de mama e colo uterino. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa do Sul de Minas – FEPESMIG conforme o número do parecer 1.500.131 e CAAE 54354316.0.0000.5111. Os resultados demonstraram porcentagens bem menores do conhecimento acerca da prevenção do câncer de colo uterino em relação ao câncer de mama, no qual a maioria 63% não sabia o que era câncer de mama, enquanto 81,33% não sabia o que era câncer de colo uterino demonstrando que a primeira patologia é mais conhecida. Além disso, os índices em relação ao conhecimento e realização dos exames de prevenção, o exame de Papanicolau foi menor em relação a mamografia. Sendo assim, deve-se realizar maiores campanhas de conscientização na região sul de Minas Gerais referentes aos cânceres de mama e colo uterino. Visto que, a detecção precoce é primordial para um bom prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de Mama. Câncer de Colo Uterino. Prevenção.

ABSTRACT: The analysis of knowledge and access of the population to methods of prevention of breast cancer and cervical cancer in women in the South of Minas Gerais can affect the incidence and prevalence of such conditions. Therefore, the objective is to

identify the knowledge of the population of women in the aforementioned region on breast cancer prevention and cervical cancer. This is a quantitative and qualitative study. The sample will be in the selection of 300 women randomly from the cities of Varginha and region, which will be submitted to the application of a questionnaire with objective questions about the prevention of breast cancer and cervical. This study was approved by the Research Ethics Committee of the Teaching and Research of the South of Minas Foundation - FEPESMIG as the number of the opinion 1,500,131 and CAAE 54354316.0.0000.5111. The results showed much lower percentages of knowledge about the prevention of cervical cancer in relation to breast cancer, in which the majority 63% did not know what was breast cancer, while 81.33% did not know it was câncer cervix showing that the first condition is best known. Moreover, the ratios in relation to the knowledge and realization of preventive examinations, the Pap test was lower compared to mammography. Therefore, one should make greater awareness campaigns in the southern region of Minas Gerais related to breast and cervix. Since, early detection is key to a good prognosis.

KEYWORDS: Breast cancer. Cancer Cervix. Prevention.

1 | INTRODUÇÃO

As neoplasias são definidas como uma proliferação anormal do tecido com efeitos agressivos ao hospedeiro, pois seu crescimento não pode ser controlado. Com isso, obtendo ocorre a formação de tumores, dando origem à patologia conhecida como câncer. A palavra câncer origina do grego karkinos (úlceras neoplásicas não cicatrizantes) e karkinōma (tumores malignos sólidos) e do latim, câncer, que significa caranguejo, devido a semelhança entre as veias avolumadas ao redor do tumor com as patas do caranguejo (PASCOAL, 2010).

A estimativa para o Brasil nos anos de 2016-2017 aponta cerca de 600 mil casos novos de câncer. Nas mulheres, os cânceres de mama (28,1%), intestino (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%) figurarão entre os principais (INCA, 2016).

Dentre os tipos de câncer existentes, o câncer de mama é considerado o segundo tipo mais frequente em todo mundo e o mais comum entre as mulheres. No Brasil as taxas de mortalidade aumentam anualmente, devido à doença ainda ser diagnosticada tardiamente em muitos casos. A estimativa de novos casos para 2016 é de 56,20 casos a cada 100 mil habitantes (INCA, 2016).

O câncer de colo uterino também se torna uma grande preocupação, com incidência menor quando comparado ao câncer de mama, este tipo de neoplasia ainda acomete muitas mulheres, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) a estimativa de novos casos para 2015 é de 15,85 casos a cada 100 mil habitantes (INCA, 2016).

O câncer de uma maneira geral é um a doença que embute altos custos em seus tratamentos, devido a necessidade realização de terapêuticas variadas para combater

e/ou diminuir a doença, em muitos casos, estes tratamentos causam implicações para saúde do indivíduo, levando a sequelas que podem acompanhar os mesmos durante um bom tempo. Dados científicos demonstram a preocupação com os custos destes tratamentos para população mundial (LEITE, 2010).

O câncer pode ser considerado como um problema de saúde pública devido sua alta incidência, assim como tratamento e óbitos demandarem alto custo econômico. Afinal, no ano de 2008, 895 bilhões de dólares foram gastos com tratamentos e mortes prematuras. Nos Estados Unidos da América (EUA), o custo foi de 1,73% do PIB, e, na Hungria, o custo com o câncer chegou a 3,05% do PIB mesmo sendo um país menor. A *American Cancer Society* estima que 2% do PIB de 25 nações estão sendo gastos com esta patologia. Com isso, observa-se que o câncer está se espalhando e influenciando a renda dos países, tal fato demonstra a necessidade de uma responsabilidade global a fim de não sobrecarregar o sistema público (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2010).

Partindo deste princípio intervenções em atenção primária de saúde faz-se necessário, uma vez que implicará em diagnosticar rapidamente a doença, e intervir de maneira menos agressiva para o tratamento do paciente, implicando em menor agravamento de sequelas pós- tratamento do câncer e, com menor custo aos cofres públicos.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi analisar o conhecimento, bem como o acesso de mulheres da região do Sul de Minas Gerais aos programas de prevenção e rastreamento precoce do câncer de mama e câncer de colo uterino.

2 | CÂNCER

A palavra câncer de origem latina significa “caranguejo”, devido à característica infiltrativa da doença, o que pode ser comparado às pernas do crustáceo, que as introduz na areia ou lama para se fixar e dificultar sua remoção. Atualmente, a definição científica de câncer refere-se ao termo neoplasia, especificamente aos tumores malignos. Com quase 200 tipos que correspondem aos vários sistemas de células do corpo, os quais se diferenciam pela capacidade de invadir tecidos e órgãos, vizinhos ou distantes (ALMEIDA et al., 2005).

O número estimado para 2014/2015 é de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer no Brasil, incluindo os casos de pele não melanoma, que é o tipo mais incidente para ambos os sexos (182 mil casos novos), seguido de próstata (69 mil), mama feminina (75 mil), cólon e reto (33 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (15 mil) (FACINA, 2014, p. 63).

2.1 Definição

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres. A cada ano, cerca de 25% dos casos novos de câncer em mulheres são de mama (INCA, 2016). Segundo o Ministério da Saúde (2003, p. 208):

os principais fatores associados a um risco aumentado de desenvolver câncer de mama são: sexo feminino, avanço da idade, menarca precoce, menopausa tardia, primeira gestação tardia, obesidade na pós menopausa, exposição à radiação ionizante em altas doses, exposição a pesticidas ou organoclorados, tabagismo, história de câncer de ovário ou de mama, história de doença mamária benigna, alta densidade mamária, mutações genéticas e história familiar de câncer de mama. Além disso, a dor mamária é o sintoma mais frequentemente referido pelas mulheres no qual podem ser observados nódulos mamários, descarga papilar ou alterações cutâneas.

Após o diagnóstico e a remoção do tumor, o tecido mamário remanescente corre o risco de desenvolver um novo tecido neoplásico. Estima-se que este risco seja de 0,5% a 1% para cada ano de acompanhamento da mama contralateral e também para a acometida (HENDERSON, 1993 apud GODINHO; KOCH, 2004).

Para o Ministério da Saúde (2008 apud BIM, 2010, p. 228), “o câncer de mama possui um bom prognóstico se diagnosticado e tratado precocemente, porém, as taxas de mortalidade continuam elevadas no Brasil, devido a doença ainda ser diagnosticada em estágios avançados”.

O tratamento do câncer consiste em cirurgia e terapias complementares, como quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia. Tanto o tratamento cirúrgico quanto o complementar podem levar a complicações. As afecções mais frequentes estão no membro superior homolateral à cirurgia e podem causar alterações motoras e sensoriais como dor, fraqueza, limitação da amplitude de movimento (ADM), linfedema, padrões de movimento alterados e alteração de sensibilidade (NESVOLT et al., 2011). Essas alterações impactam nas questões físicas, psíquicas e sociais da mulher (HAYES et al, 2012).

O Câncer do Colo do Útero (CCU), também chamado de cervical, é causado pela infecção persistente por alguns tipos do Papilomavírus Humano - HPV. A infecção genital por este vírus é muito frequente e não causa doença na maioria das vezes. Entretanto, em alguns casos, podem ocorrer alterações celulares que poderão evoluir para o câncer. Estas alterações das células são descobertas facilmente no exame preventivo, conhecido também como Papanicolau, que identifica células glandulares atípicas, e, são curáveis na quase totalidade dos casos (INCA, 2016).

O câncer causado por HPV são encontrados em células infectadas do colo uterino normal, em que partículas virais infectantes podem ser isoladas. Este vírus é encontrado integrado aos cromossomos, sendo essa junção o ponto central da transformação celular oncogênica, induzindo ao processo de carcinogênese cervical (MUNGER; HOWLEY, 2003 apud NAKAGAWA, 2010).

De acordo com Olesen (2012 apud CÉSAR, 2012, p. 519), os fatores de risco para CCU são: “início precoce de atividade sexual; idade mais avançada; baixo nível socioeconômico; múltiplos parceiros; tabagismo; e, principalmente, infecção por papilomavírus humano (HPV)”.

Sendo assim, o CCU é considerado um problema de saúde pública que compromete a saúde das mulheres, pois altera sua qualidade de vida, porém, quando

diagnosticado na fase inicial, as chances de cura são de 100% e evidências científicas comprovam formas simples, eficientes e eficazes para o rastreamento desse tipo de câncer, bem como para a detecção das lesões precursoras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009 apud SOARES, 2011).

O controle do câncer vem sendo desenvolvido em todos os níveis de complexidade de assistência e com várias modalidades terapêuticas. Assim, propõem-se ações educativas e de diagnóstico precoce e, ações terapêuticas combinadas como cirurgia, quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e imunoterapia (OLIVEIRA et al., 2012, p. 241).

De acordo com Frigato e Hoga (2003, p. 210), “a indicação da associação da radioterapia e/ou quimioterapia ao tratamento é decidida com base no estadiamento da doença e nas características tumorais”.

A radioterapia é um tipo de tratamento para CCU que constitui no uso de raios ou partículas ionizantes de alta energia que destrói células malignas nas regiões irradiadas. Sendo que, a radiação pode ser administrada sob duas formas: teleterapia e braquiterapia. A teleterapia é a utilização de aparelhos emissores de radiação que estão distantes alguns centímetros do paciente, enquanto a braquiterapia utiliza fontes de radiação colocadas à curta distância do paciente (LINARD et al, 2002).

A quimioterapia potencializa os efeitos da radioterapia e torna mais eficiente o processo de combate à célula tumoral. Porém, o tratamento com quimioterapia atinge células normais e neoplásicas através da aplicação endovenosa de drogas que produzem ligações cruzadas no DNA e inibe a sua síntese. Porém, ela provoca efeitos colaterais como a mielodepressão, náuseas e vômitos severos, neuropatia periférica, ototoxicidade, nefrotoxicidade e fadiga (FRIGATO; HOGA, 2003).

Segundo Chambô Filho, Cohen e Cardoso (2001, p. 631), outra alternativa é a cirurgia: “o procedimento cirúrgico consiste na remoção completa do tumor, o qual propicia maiores chances de cura”. Já a hormonioterapia definida por Bonassa e Gato (2010, p. 340):

é uma modalidade de tratamento que emprega substâncias capazes de modificar a ação dos hormônios. Ela atua impedindo as células do câncer de usar o hormônio que elas precisam para crescer através da competição no processo de ligação dos hormônios naturais aos receptores dos órgãos- alvo ou por inibir o corpo de sintetizar os hormônios.

O tratamento com quimioterapia e radioterapia podem acarretar danos aos pulmões e ao coração. Sendo que, em mulheres podem danificar os ovários gerando ondas de calor, problemas sexuais, osteoporose e menopausa precoce. Dentre as sequelas cirúrgicas destacam-se: sequelas físicas, por perder todo ou parte de um membro, como sensação de dor no membro que foi removido. Assim como, pacientes que fizeram a cirurgia para retirada de linfonodos ou radioterapia para os gânglios linfáticos podem desenvolver linfedema, que causam inchaço e dor (INSTITUTO ONCOGUIA, 2013).

O modelo de atenção à saúde que temos hoje ainda está centrado na assistência

curativa individual, com foco no atendimento hospitalar. Este modelo não tem resolvido os problemas de saúde da nossa população, principalmente quando falamos do câncer, que tem apresentado um aumento em seus indicadores (CESTARI; ZAGO, 2005, p. 218).

A prevenção do câncer é bastante complexa devido fatores endógenos sendo difíceis de serem controlados. Neste contexto, a prevenção primária a busca para eliminar ou modificar os fatores de risco para a neoplasia, enquanto a secundária tem como objetivo identificar e tratar os cânceres iniciais (GODINHO; KOCH, 2004).

A área da saúde como ação preventiva é composta por ações como a melhoria das condições de vida, redução da suscetibilidade às doenças e educação sanitária. Assim como, abrange detecção precoce das doenças, tratamento adequado e ações para minimizar as suas consequências (CESTARI; ZAGO, 2005).

Sendo que, os aspectos sociais, econômicos e culturais também são importantes. Afinal, a população deve ser informada sobre os comportamentos de risco, os sinais de alerta e a frequência da prevenção. Além da capacitação dos recursos humanos que atuam nesta área, buscando uma reorientação para a cultura do câncer e consequentemente mudanças nas práxis destes profissionais (CESTARI; ZAGO, 2005).

Sendo assim, é de suma importância a atenção primária em saúde pois é necessário conscientizar a população acerca dos fatores de risco e da prevenção para que, a incidência que cresce a cada ano seja reduzida.

2.2 Exames preventivos para câncer de mama e colo uterino

A mamografia é considerada a técnica mais confiável para detectar o Câncer de Mama (CM), sendo ideal para a identificação de lesões subclínicas. Sendo que, detecção é a capacidade de identificar anormalidades, ao passo que diagnóstico é a capacidade para classificar uma anormalidade como benigna ou maligna. Sendo assim, a identificação precede o diagnóstico e, a mamografia é eficaz somente para a identificação pois como meio diagnóstico é usada somente quando a lesão tem características típicas de um processo benigno ou maligno (KOCH; PEIXOTO, 1996 apud GODINHO; KOCH, 2004).

Inúmeros estudos controlados randomizados realizados nos últimos 40 anos têm evidenciado redução significativa da mortalidade por CM entre as mulheres as quais foram submetidas à mamografia. Demonstrando assim, a importância de tal exame para o diagnóstico precoce (GODINHO; KOCH, 2002).

O exame colpocitológico ou teste de Papanicolau, dentre os métodos de detecção para Câncer de Colo Uterino, é considerado o mais efetivo e eficiente a ser aplicado coletivamente em programas de rastreamento do câncer cérvico-uterino, sendo uma técnica amplamente difundida há mais de 40 anos que consiste na identificação de células glandulares atípicas (PINHO; FRANÇA JUNIOR, 2003, p. 96).

Porém um estudo realizado por Greenwood (2006, apud MAEDA; ALVES; SILVA, 2012, p. 365), demonstra que “a maioria das mulheres realizam o teste de

Papanicolau, mas não retornam para buscar seu exame devido: situação de trabalho, a falta de transporte, viagens e mero esquecimento”.

Para isso é necessário sair do serviço de atendimento bem orientada, assim, ela não somente retornará para receber o seu resultado, como se transformará em um agente multiplicador em sua comunidade, destacando a importância da promoção de saúde.

3 | MATERIAL E MÉTODO

3.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo quantitativo e qualitativo, com aspecto de estudo tipo corte transversal, com teor exploratório-descritivo combinado (LAKATOS; MARCONI, 1991).

3.2 Amostra

A amostra constituiu-se de 300 (trezentas) mulheres selecionadas de maneira aleatória das cidades de Varginha e municípios circunvizinhos circunvizinhos (Boa Esperança, Elói Mendes, Paraguaçu, Machado, Carmo da Cachoeira, Guapé e Três Corações) a fim de serem questionadas acerca de seu conhecimento e prevenção do câncer de mama e câncer de colo uterino. Os locais de busca foram os PSF's (Programa de Saúde a Família) da região Sul de Minas Gerais. As mulheres foram abordadas pessoalmente e convidadas a aceitarem participar da pesquisa por livre e espontânea vontade, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os critérios de inclusão foram: aceitar participar voluntariamente na pesquisa, mulheres de 40 até 65 anos pertencentes a região circunvizinha do sul de Minas Gerais, ter condições físicas de responder a entrevista. Os critérios de exclusão foram: não aceitar a participar voluntariamente na pesquisa, sexo masculino, não estar dentro da faixa etária, ser analfabeto.

3.3 Procedimento de Coleta de dados

A amostra da pesquisa foi submetida em um momento único a um questionário com perguntas objetivas que levaram a respostas como sim ou não. Com base nisso, a análise dos dados foi feita por meio estatístico através de análise em planilha do Excel, realizando a frequência total e relativa.

3.4 Análise dos Resultados

Os dados qualitativos foram analisados através de análise de conteúdo qualitativo (CAMPOS, 2004), do tipo investigação contextual, a fim de entender o comportamento dos sujeitos da pesquisa através da observação dos resultados obtidos através do questionário.

4 | RESULTADOS

Foram realizados a aplicação de um questionário elaborado pelos autores visando abordar o conhecimento das mulheres da região sul do estado de Minas Gerais, o qual foi composta por uma amostra de 300 (trezentas) mulheres, com média de idade de 56,15 anos.

O questionário abordou 13 (treze) itens cujas respostas levavam a duas alternativas, sim ou não. Contudo, a última questão, possuía a opção em caso de a resposta ser sim colocar qual doença sexualmente transmissível (DST) a pessoa possuía. No caso, do total de 300 (trezentas) mulheres, apenas 7 (sete) já tiveram alguma ocorrência de DST, entre as citadas: 3 (três) tiveram vírus do papiloma humano, 3 (três) sífilis e 1 (um) caso de gonorreia. De acordo com os dados levantados (Tabela 1) pode-se observar que muitas questões os sujeitos da pesquisam não sabiam do que se tratava.

Pergunta	Ft (SIM)	Ft (NÃO)	Fr (SIM)	Fr (NÃO)
1) Você sabe o que é câncer de mama?	111	189	37%	63%
2) Você sabe o que é câncer de colo uterino?	56	244	18,66%	81,33%
3) Você sabe o que é mamografia?	152	148	50,66%	49,33%
4) Você já fez mamografia?	180	120	60%	40%
5) Já fez mamografia antes dos 40 anos?	64	236	21,33%	78,66%
6) Já fez mamografia após os 40 anos?	116	184	38,66%	61,33%
7) Tem histórico familiar de câncer de mama?	133	167	44,33%	55,66%
8) Você realiza o autoexame das mamas?	199	101	66,33%	33,66%
9) Você faz consultas a cada 6 meses com ginecologista?	74	226	24,66%	75,33%
10) Você sabe o que é o exame de Papanicolau?	56	244	18,66%	81,33%
11) Você faz o exame de Papanicolau a cada 6 meses?	21	279	7%	93%
12) Você tem histórico familiar de câncer de colo uterino?	80	220	26,66%	73,33%
13) Você já teve alguma doença sexualmente transmissível?	7	293	2,33%	97,66%
TOTAL	1249	2651	100%	100%

Tabela 1 – Questionário: Análise do Conhecimento dos cânceres de mama e colo uterino no sul de Minas Gerais.

Fonte: Dados dos autores

Nota: Ft: Frequência Total; Fr: Frequência Relativa

Os resultados apontaram que a maioria 63% não sabia o que era câncer de mama, enquanto 81,33% não sabia o que era câncer de colo uterino demonstrando que a primeira patologia é mais conhecida.

Em relação aos métodos de prevenção do câncer de mama (nos itens 3 (três) ao 8 (oito)), pode-se observar que 50,56% sabiam o que era mamografia enquanto 49,33% não sabiam. Quando foram perguntados se já realizaram mamografia, 60% responderam que sim, destes, 21,33% fizeram mamografia antes dos 40 anos, enquanto 38,66 realizaram depois dos 40 anos. Demonstrando que a maioria que faz a prevenção para o câncer de mama realiza a mamografia após os 40 anos, corroborando com as campanhas de prevenção que preconizam a realização nessa faixa etária.

Com relação ao histórico familiar do câncer de mama, 61,33% não possui casos confirmados na família, enquanto 10,64% tem casos diagnosticados. Já em relação ao autoexame das mamas, 66,33% realizam e, 33,66% não realizam.

Nas questões relacionadas a prevenção do câncer de colo uterino, quando questionadas se realizam consultas a cada 6 (seis) meses com ginecologista, a maioria respondeu que não, 75,33%. E, a maioria 81,33%, relatou não saber o que é o exame de Papanicolau, sendo apenas 18,66% que sabiam o que era este exame. Destas mulheres que sabiam o que era o exame, 7% realiza o procedimento a cada 6 (seis) meses. Tal fato aponta para um baixo índice de prevenção do câncer de colo uterino.

O histórico familiar do câncer de colo uterino, a maioria respondeu que não possui antecedentes, correspondendo a 73,33%.

Com isso, pode-se observar que os dados demonstram porcentagens bem menores do conhecimento acerca da prevenção do câncer de colo uterino em relação ao câncer de mama.

5 | DISCUSSÃO

No Brasil, alguns esforços já foram realizados com o intuito de divulgar a prevenção do câncer de mama, como a criação do outubro rosa. Existem diversas divulgações sobre o câncer de colo uterino também, porém, em menor proporção. Este fato reflete no conhecimento das mulheres sobre como prevenir este câncer, pois como foi possível observar através deste estudo os índices em relação ao conhecimento e realização do exame de Papanicolau foi menor em relação a mamografia.

O mesmo ocorreu no estudo de Sadovsky et al. (2015), no qual os resultados do seu estudo demonstraram que a proporção de mulheres, da faixa etária prioritária (40-65 anos), sendo a mesma faixa etária do presente estudo, fizeram mamografia nos dois últimos anos na maioria das capitais brasileiras, contudo o mesmo não ocorreu com o exame de Papanicolau, pois foram observadas falhas em atingir a meta de realização do exame de Papanicolau.

Medeiros (2013), também demonstrou em seu estudo que a maior incidência da realização do exame foi de 45 a 49 anos, o que leva à suspeita de que, se diagnosticada alguma anormalidade, esta poderá ser encontrada em forma tardia em termos de tratamento.

No estudo de Soneji e Fukui (2013) realizado em diversos países da América Latina explica que essa diferença como resultado de fatores culturais e socioeconômicos, os quais podem influenciar na busca e na participação da população na realização desses exames. Um exemplo é a consulta ao médico, sendo um fator socioeconômico para a triagem do câncer de colo do útero.

De acordo com Silva, E. et al. (2015) existem outros fatores que podem contribuir a não realização do exame de Papanicolau como: o médico não solicita o exame, a mulher não sente nenhum sintoma diferente, descuido, vergonha, não tem conhecimento sobre o exame, local de consulta de difícil acesso, não gosta/quer fazer e não tem disponibilidade.

Oshiro (2014), pode observar em seu estudo que o medo um câncer pode ser uma das razões pelo atraso para procurar o serviço de saúde após a percepção do nódulo. Afinal, a suspeita e a confirmação do câncer fazem a mulher vivenciar sentimentos contraditórios, que comprometem suas relações sociais, pessoais, profissionais e afetivas (OSHIRO, 2014).

No presente estudo foi possível observar que a maioria conhece e realiza o autoexame das mamas. Porém, uma parte da população estudada ainda não conhece e não realiza os exames de prevenção do câncer de mama. Contudo no estudo de Silva, R. et al. (2015) a maioria das mulheres desconheciam os fatores que desencadeiam o câncer de mama e as principais formas de prevenção, como o autoexame das mamas.

Em contrapartida, o ministério da saúde recomenda ao sistema único de saúde (SUS) a realização de atividades que preconizem o ensino do autoexame das mamas pela própria mulher como um meio de prevenção (GOMES et al., 2008).

Oliveira et al. (2011) estimaram as chances de as mulheres realizarem mamografia no Brasil, nos anos de 2003 e 2008, e observaram que as de maior renda e escolaridade, as casadas e as que possuem plano de saúde apresentam a maior probabilidade de realizarem mamografia.

Outro estudo também avaliou os principais fatores que influenciam na prevenção tais como: melhores condições socioeconômicas, morar em locais mais desenvolvidos, possuir filhos, cuidado com a própria saúde e já ter sido diagnosticada com algum tipo de câncer (RODRIGUES, CRUZ, PAIXÃO, 2015).

Diante disso, sugere-se a criação de novos estudos e linhas de pesquisa que analisem outros fatores como as condições econômicas e sociais, que podem influenciar na não realização da mamografia e exame de Papanicolau.

6 | CONCLUSÃO

Sendo assim, é essencial compreender os agravantes sociais que podem estar associados à disponibilização da mamografia e do exame de Papanicolaou, para identificação de sujeitos com menor acesso a esses exames e criar estratégias para minimizar esses agravantes, no qual todos possam ter acesso a realização dos mesmos.

Assim como, deve-se realizar maiores campanhas de divulgação na Região do Sul de Minas Gerais, referentes ao câncer de colo uterino, pois a maioria da população ainda desconhece essa patologia. Além disso, há uma necessidade de ampliar a divulgação sobre o câncer de mama, pois algumas mulheres não possuem o conhecimento de como prevenir-se. Visto que, a detecção precoce é primordial para um bom prognóstico.

Através dos dados levantados nesta pesquisa demonstram-se a real necessidade de pesquisas relevantes aos cânceres de mama e de colo uterino. Partindo deste pressuposto, o nível de conhecimento de mulheres desta região tenderá a ser enfocado nos meios de mídia e abordagens diretas para maior esclarecimento sobre os cânceres pesquisados.

REFERÊNCIAS

AITKEN, Delmar; MINTON, John. Complications associated whit mastectomy. **Surgical Clinics North Armerica**, [S. l.], v. 63, n. 1, p. 1331-89, 1983.

AMERICAN CANCER SOCIETY. The global economic cost of cancer. 2010. Disponível em: <<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@internationalaffairs/documents/document/acspc-026203.pdf>> Acesso em: 24 abr. 2016.

ALMEIDA, Vera Lucia et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o dna: uma introdução. **Química Nova**, Belo Horizonte: v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.

BIM, Cíntia Raquel et al. Diagnóstico precoce do câncer de mama e colo uterino em mulheres do município de Guarapuava. **Revista Escola de Enfermagem**, Paraná: v. 44, n. 4, p. 940-946, 2010.

BONASSA, Edva Moreno Aguilar; GATO, Maria Inês Rodrigues. **Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2012. p. 340.

CAMPOS, Claudinei José Gomes. Método de análise de conteúdo: ferramenta para a análise de dados qualitativos no campo da saúde. **Rev Bras Enferm**, Brasília: v. 57, n. 5, p. 611-4, 2004.

CÉSAR, Juraci Almeida; SANTOS, Breitembach Gabriela; SUTIL, Andrea Tomais; CUNHA, Carolina Fischer; DUMITH, Samuel de Carvalho . Citopatológico de colo uterino entre gestantes no Sul do Brasil: um estudo transversal de base populacional. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio Grande Do Sul: v. 34, n. 11, p. 518-23, 2012.

CESTARI, Maria ElisaWotzasek; ZAGO, Márcia Maria Fontão. A prevenção do câncer e a promoção da saúde: um desafio para o Século XXI. **Revista Brasileira de Enfermagem**, São Paulo: v. 58, n. 2, p. 218-21, 2005.

CHAMBÔ FILHO, Antônio; COHEN, Maria Cecília Pontual Machado; CARDOSO, Patrícia Subtil. Câncer de colo, estádio IB: alternativas de tratamento. **Revista Feminina**, [S. l.], v. 29, n. 9, p. 631, 2001.

FACINA, Taís. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil segundo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro: v. 60, n. 1, p. 63, 2014.

FRIGATO, Scheila; HOGA, Luiza Akiko Komura. Assistência à mulher com câncer de colo uterino: o papel da enfermagem. **Revista Brasileira de Cancerologia**, São Paulo: v. 49, n. 4, p. 209-214, 2003.

GODINHO, Eduardo Rodrigues; KOCH, Hilton Augusto. Rastreamento do Câncer de Mama: aspectos relacionados ao médico. **Radiologia Brasileira**, Goiás: v. 37, n. 2, p. 91-99, 2004.

GODINHO, Eduardo Rodrigues; KOCH, Hilton Augusto. O perfil da mulher que se submete a mamografia em Goiânia – uma contribuição à “Bases para detecção precoce do câncer de mama”. **Radiologia Brasileira**, Goiânia: v. 35, n. 1, p. 139-45, 2002.

GOMES, Claudio Henrique Rebelo et al. Avaliação do conhecimento sobre detecção precoce do câncer dos estudantes de Medicina de uma universidade pública. **Rev Bras Cancerol.**, [S. l.], v. 54, n. 1, p. 25-30, 2008.

HAYES, Sandra et al. Upper-body morbidity after breast cancer. **Cancer**, Australia: v. 118, n. 8, p. 2237-2249, 2012.

INSTITUTO ONCOGUIA. **Efeitos colaterais do câncer a longo prazo**. 2013. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/efeitos-colaterais-do-tratamento-do-cancer-a-longo-prazo/4446/697/>> Acesso em: 07 out. 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA – INCA. 2016. **Tipos de Câncer: Mama**. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama> Acesso em: 12 abr. 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA – INCA. 2016. **Tipos de Câncer: Colo do Útero**. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio> Acesso em: 12 abr. 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA – INCA. 2016. **Introdução: estimativa 2016**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp?ID=2>> Acesso em: 12 abr. 2016.

LAKATOS, Eva Maria, MARCONI, Marina de Andrade. **Fundamentos de metodologia científica**. 3.ed. São Paulo: Atlas, 1991. 312 p.

LINARD, Andrea Gomes; SILVA, Francisca Airlene Dantas. Mulheres submetidas a tratamento para câncer de colo uterino - percepção de como enfrentam a realidade. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Ceará: v. 48, n. 4, p. 493-498, 2002.

MAEDA, Tamie de Carvalho; ALVES, Ana Paula; SILVA, Sueli Riul. Conhecimento de mulheres idosas sobre o exame de papanicolaou. **Ciência Cuidado e Saúde**, [S. l.]: v. 11, n. 2, p. 360-367, 2012.

MEDEIROS, Roseana Maria. Câncer de mama: análise situacional em uma cidade do norte do Rio Grande do Sul. **Revista Inova Saúde**, Criciúma, v. 2, n. 2, p. 44-57, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de assistência à saúde e Instituto Nacional de Câncer: falando

sobre câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro: v. 49, n. 4, p. 208, 2003.

NAKAGAWA, Janete Tamani Tomiyoshi; SCHIRMER, Janine; BARBIERI, Márcia. Vírus HPV e Câncer de Colo de Útero. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília: v. 63, n. 2, p. 307-11, 2010.

NESVOLT, Inger Lise et al. The relation between arm/shoulder problems and quality of life in breast cancer survivors: a cross-sectional and longitudinal study. **Journal Cancer Survivorship**, [S. l.]: v. 5, n. 1, p. 62-72, 2011.

OLIVEIRA, Evangelina Xavier Gouveia et al. Condicionantes socioeconômicos e geográficos do acesso à mamografia no Brasil, 2003-2008. **Cien Saude Colet.**, Rio de Janeiro: v. 16, n. 9, p. 3649-3664, 2011.

OLIVEIRA, Andressa Mendonça; POZER, Marcela Zanardo; SILVA, Tauana Arcadepani; PARREIRA, Bibiane Dias Miranda; SILVA, Sueli Riul. Ações extensionistas voltadas para a prevenção e o tratamento do câncer ginecológico e de mama: relato de experiência. **Revista Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo: v. 46, n. 1, p. 240-5, 2012.

OSHIRO, Maria de Lourdes et al. Câncer de Mama Avançado como Evento Sentinela para Avaliação do Programa de Detecção Precoce do Câncer de Mama no Centro-Oeste do Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Nova Andradina: v. 60, n. 1, p. 15-23, 2014.

PASCOAL, Carolina Kissila Pereira et al. Relatos de mulheres submetidas à biopsia do linfonodo sentinela quanto às orientações recebidas para prevenção do linfedema: um estudo qualitativo. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Ipatinga: v. 56, n. 2, p. 219-226, 2010.

PINHO, Adriana de Araújo; FRANÇA JUNIOR, Ivan. Prevenção do câncer de colo do útero: um modelo teórico para analisar o acesso e a utilização do teste de Papanicolaou. **Revista Brasileira Saúde Materno Infantil**, Recife: v. 3, n. 1, p. 95-112, 2003.

RODRIGUES, Juliana Dantas; CRUZ, Mércia Santos; PAIXAO, Adriano Nascimento. Uma análise da prevenção do câncer de mama no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, João Pessoa: v. 20, n. 10, p. 3163-3176, 2015.

SADOVSKY, Ana Daniela Izoton et al. Índice de Desenvolvimento Humano e prevenção secundária de câncer de mama e colo do útero: um estudo ecológico. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro: v. 31, n. 7, p. 1539-1550, 2015.

SILVA, Ellen Cristina Alves Silva et al. Conhecimento das mulheres de 18 a 50 anos de idade sobre a importância do exame de papanicolaou na prevenção do câncer de colo uterino no município de turvânia-go. **Revista Faculdade Montes Belos**, v. 8, n. 4, p. 99-202, 2015.

SILVA, Regiane Marques et al. Educação em saúde para prevenção do câncer de mama no município de Piripiri-PI: atuação do pet-saúde. **R. Epidemiol. Control. Infec.**, Santa Cruz do Sul: v. 5, n. 4, p. 203-205, 2015.

SOARES, Marilu Correa et al. Câncer de colo uterino: atenção integral à mulher nos serviços de saúde. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre: v. 32, n. 3, p. 502- 508, 2011.

SONEJI, Samir; FUKUI, Natsu. Socioeconomic determinants of cervical cancer screening in Latin America. **Rev Panam Salud Publica**, New Hampshire, v. 33, n. 3, p. 174–182, 2013.

AS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO ONCOLÓGICO FRENTE AS TECNOLOGIAS MODERNAS

Raimunda Vieira Machado

Graduação em Bacharelado em Enfermagem,
FATESP/ Discente

Luís Paulo Teixeira da Silva

Graduação em Bacharelado em Enfermagem,
FATESP/ Discente

Nayara Carvalho Lima

Graduação em Bacharelado em Enfermagem,
FATESP/ Discente

Nádia Caroline Cruz Andrade

Graduação em Bacharelado em Enfermagem,
FATESP/ Discente

Keilane da Silva Hipólito

Graduação em Bacharelado em Enfermagem,
FATESP/ Discente

Maria Márcia da Silva Melo Fernandes

Graduação em Bacharelado em Enfermagem/
IESM; Graduação em Bacharelado em
Enfermagem, FATESP/ Docente/ Orientadora.

Patrícia de Azeve-do Lemos Cavalcanti

algumas denominações são utilizadas para designar os processos de divisão, aumento de volume e multiplicação celular, e todos eles merecem atenção especial, pois fornecem importantes informações sobre os organismos. Na espécie humana, o estudo oncológico tem ganhado espaço cada vez maior utilizando-se para isso de sofisticadas tecnologias para prevenir e mesmo diagnosticar e tratar o câncer. Para Junqueira e Carneiro (2012), algumas expressões são de uso nos estudos de desenvolvimento celular, dentre eles merecem destaque o termo câncer merece atenção, haja vista que é utilizado para designar, o células com defeito no ciclo mitótico. Neste sentido, a célula cancerosa é resultado da mutação ocorrida em célula normal que formou clones originando sucessivas mutações até tornarem-se malignas.

PALAVRAS-CHAVE: Tratamento oncológico; Tecnologia modernas; Diagnóstico do Câncer.

INTRODUÇÃO

O processo de divisão celular é fundamental para o crescimento, desenvolvimento e de reparação dos organismos. Em concepções termológicas

OBJETIVO

O presente trabalho teve por objetivo verificar como as novas tecnologias têm contribuído para o diagnóstico e tratamento do câncer. Para o desenvolvimento deste, foi realizado estudo de natureza bibliográfica para o qual foram utilizados artigos publicados entre 2003 e 2015, sendo excluídos os trabalhos

publicados fora deste intervalo, bem como aqueles que não se relacionam com a temática. O levantamento foi realizado nos seguintes instrumentos de informação: Revista Brasileira de Cancerologia, Revista Brasileira de Enfermagem, Revista Baiana de Saúde Pública e livro adotado em curso superior.

RESULTADOS

Para Secoli, Padilha e Leite (2005) o desenvolvimento científico-tecnológico promoveu considerável no campo do diagnóstico e do tratamento oncológico. Sobre as tecnologias de tratamento, merecem destaque as *software* (instrumentos sociais que utilizam tecnologias de relações, como produção de vínculo, acolhimento e cuidado) e *hardware* (artefatos de uso terapêuticos como os equipamentos, produtos químico-farmacêuticos, procedimentos médico-cirúrgicos e dispositivos de uso terapêutico). Diante disso, os medicamentos modificadores de resposta biológica são citados como os de contribuição para diagnóstico e tratamento do câncer. Segundo Silva e Schramm (2007), novos métodos de diagnósticos, tratamentos altamente sofisticados e o desenvolvimento de novas drogas propiciaram aos profissionais de saúde expor os doentes a métodos “agressivos” e esquema terapêuticos complexos, prolongando-lhes a existência, mas a um alto custo de sofrimento humano. Para Martins e Peruna (2007), na oncologia, os custos da terapia antineoplásica paliativa suplantam, em muito, as despesas com diagnóstico precoce e tratamento curativo para a doença inicial, neste sentido o desenvolvimento de tecnologias de informação como instrumentos gerenciais é muito importante, haja vistas que permite fazer o acompanhamento dos beneficiários em tratamento antineoplásico e conhecer o perfil das condutas terapêuticas na rede assistencial. Diante do exposto, conforme Costa, Lunardi Filho e Soares (2003), o paciente com câncer não deve ser considerado, apenas, como mais um caso, mas que seja visto de forma holística e multidisciplinar, sendo compreendido nas múltiplas relações para uma abordagem profissional humanizada.

CONCLUSÃO

Face ao exposto, é possível verificar que as tecnologias de prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer são fundamentais e que vários estudos vem sendo desenvolvidos com essa abordagem. Os apontamentos das pesquisas estão para o tratamento com uso de tecnologias sofisticadas, mas que não são desprezados o acolhimento humano e a afetividade necessários no acompanhamento aos pacientes pois os mesmo precisam ser vistos sob uma concepção holística, de atenção humanizada, e se os avançados aparatos tecnológicos não puderem garantir a cura dos pacientes que lhes possam minimizar o sofrimento (SILVA & SCHRAMM, 2007).

REFERÊNCIAS

COSTA, C.A.; LUNARDI FILHO, W. D.; SOARES, N. V. Assistência humanizada ao cliente oncológico: reflexões junto à equipe. **Revista Brasileira de Enfermagem**. 2003. 56(3): 310-314.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Biologia celular e molecular**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2012. P. 315-323.

MARTINS, S. J.; PERUNA, V. B. Caracterização dos protocolos de terapia antineoplásica na rede de assistência ambulatorial para servidores do estado da Bahia, Brasil. **Revista Baiana de Saúde Pública**. 2007. v. 31. n. 2. p. 338-345.

SECOLI, S. R.; PADILHA, K. G.; LEITE, R. de C. B. de O. Avanços tecnológicos em oncologia: reflexões para a prática de enfermagem. **Revista Brasileira de Cancerologia**. 2005. 51 (4): 331-337.

SILVA, C. H. D.; SCHRAMM, F. R. Bioética da obstinação terapêutica no emprego da hemodiálise em pacientes portadores de câncer do colo do útero invasor, em fase de insuficiência renal crônica agudizada. **Revista Brasileira de Cancerologia**. 2007. 53(1): 17-27.

ASPECTOS DA LEUCEMIA EM CRIANÇAS E A PARTICIPAÇÃO DO ENFERMEIRO NA MINIMIZAÇÃO DOS TRANSTORNOS CAUSADOS PELA DOENÇA

Dariely de Oliveira Silva

Cristo Faculdade do Piauí- CHRISFAPI
Piripiri-PI

Antonio Evanildo Bandeira de Oliveira

Cristo Faculdade do Piauí- CHRISFAPI
Piripiri-PI

Maria dos Remédios Magalhães Santos

Cristo Faculdade do Piauí- CHRISFAPI
Piripiri-PI

RESUMO: Entre os cânceres hematológicos encontra-se a leucemia, doença relacionada à produção desordenada e anormal das células blásticas por parte da medula óssea. O tema abordado surgiu da seguinte problemática: Quais os sinais e sintomas desenvolvidos por uma criança com leucemia e como o profissional de enfermagem pode contribuir para atenuar os transtornos desta doença? Portanto, diante da importância de se estudar a forma com que a leucemia se manifesta em crianças e da escassez de investigações sobre esta doença na área de enfermagem, pretende-se realizar este estudo com a finalidade de contribuir para a expansão do conhecimento científico em Enfermagem, com os seguintes objetivos: Apontar as principais características do quadro clínico e laboratorial de uma criança leucêmica e destacar a importância

do enfermeiro no tratamento dessas crianças. Para a elaboração do presente trabalho utilizou-se como metodologia a revisão bibliográfica, em que para sua concretização foram usados artigos e livros como fontes de pesquisa para enriquecê-lo com ideias de diversos autores. Diante dos resultados obtidos, através das pesquisas realizadas, observou-se que existe um grande empecilho no que diz respeito à materiais bibliográficos desenvolvidos na área da Enfermagem sobre o tema exposto e através dessa afirmativa o presente trabalho, busca incentivar a pesquisa sobre o assunto.

PALAVRAS-CHAVE: Leucemia. Crianças. Enfermagem.

ASPECTS OF LEUKEMIA IN CHILDREN AND NURSING PARTICIPATION IN THE MINIMIZATION OF DISORDERS CAUSED BY DISEASE

ABSTRACT: Among the hematological cancers is leukemia, a disease related to the disordered and abnormal production of the blast cells by the bone marrow. The issue addressed came from the following problematic: What signs and symptoms developed by a child with leukemia and how can the nursing professional contribute to attenuate the disorders of this disease? Therefore, considering the importance

of studying the way leukemia manifests in children and the scarcity of research on this disease in the nursing area, it is intended to carry out this study with the purpose of contributing to the expansion of scientific knowledge in Nursing, with the following objectives: To identify the main characteristics of the clinical and laboratory characteristics of a leukemic child and to highlight the importance of the nurse in the treatment of these children. For the preparation of the present work, the bibliographical revision was used as methodology, in which for its materialization, articles and books were used as sources of research to enrich it with ideas of several authors. In view of the results obtained, through the research carried out, it was observed that there is a great obstacle regarding the bibliographical materials developed in the area of Nursing on the exposed subject and through this affirmation the present work, seeks to encourage research on the subject.

KEYWORDS: Leukemia. Children. Nursing.

1 | INTRODUÇÃO

Entre os cânceres hematológicos está a leucemia, que é uma doença maligna dos glóbulos brancos e está relacionada à produção desordenada e anormal das células blásticas por parte da medula óssea, que substituem as células sanguíneas normais, o que conseqüentemente influencia para o desencadeamento da doença. Os sinais e sintomas da leucemia são pouco aparentes, sendo frequentemente imperceptíveis, necessitando de grande atenção por parte dos profissionais, de forma que o enfermeiro deverá ter discernimento acurado para investigar e valorizar pequenos detalhes e fatores. Geralmente a doença cursa de forma abrupta e rápida, provocando alterações plaquetárias, em hemácias e leucócitos. Diversos estudos mostram as classificações da leucemia, em que a mais comum em crianças é a linfóide aguda.

O presente trabalho trata de como a leucemia se expressa em crianças, desde seu caráter clínico ao laboratorial, e da importância da participação do enfermeiro para minimizar os transtornos causados pela doença; tendo o profissional de enfermagem papel significativo no cuidado da criança leucêmica, pois este está presente e age em todas as etapas do processo do cuidar. De forma delimitada, serão trabalhados os aspectos da leucemia em crianças e a participação do enfermeiro na minimização dos transtornos causados por esta doença.

Considerando o paciente como protagonista do cuidar e tendo-o por templo de conhecimento, o tema abordado surgiu da seguinte problemática: Quais os sinais e sintomas desenvolvidos por uma criança com leucemia e como o profissional de enfermagem pode contribuir para atenuar os transtornos desta doença?

Para a elaboração do presente trabalho utilizou-se como metodologia a revisão bibliográfica em que para sua concretização foram usados artigos e livros como fontes de pesquisa para enriquecê-lo com ideias de diversos autores.

Dado o exposto, diversos fatores influenciam para que o estudo da assistência

de enfermagem às crianças leucêmicas seja imprescindível, um deles está envolvido com a grande incidência da leucemia no Brasil. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é indiscutível que o câncer vem se tornando cada vez mais um grave e abrangente problema de ordem pública, onde espera-se que, nas próximas décadas, o impacto do câncer na população corresponda a 80% dos mais de 20 milhões de casos novos estimados para 2025. Seguindo, o Ministério da saúde afirma que no mundo, ocorrem 257 mil casos novos de leucemia por ano, dos quais aproximadamente 56% acometem os homens (BRASIL,2010).

Outro fator de grande importância está nos elevados índices de mortalidade envolvendo estas crianças, que teriam um futuro pela frente mas que acabam morrendo muitas vezes por um diagnóstico impreciso, errôneo ou tardio. A relevância da presente pesquisa está na síntese de conhecimento em relação a leucemia em crianças que servirão como base para o reconhecimento e tomada de decisões por parte de enfermeiro ao realizarem o cuidar à crianças leucêmicas.

Desta forma, se faz importante frisar que essa assistência deve ter uma sólida base científica e que o profissional enfermeiro deve saber aplicar os conhecimentos teóricos à prática. Além disso, necessita ter dons, pois se a enfermagem é a arte do cuidar não há como ser enfermeiro sem ter afinidade com a profissão. É preocupar-se com o paciente, valorizar seus sintomas, saber detectar sinais, ser ágil, ter sentimento aguçado das coisas, ou seja, ser um profissional da saúde empenhado naquilo que faz.

Portanto, diante da importância de se estudar a forma com que a leucemia se manifesta em crianças e da escassez de investigações sobre esta doença na área de enfermagem, pretende-se realizar este estudo com a finalidade de contribuir para a expansão do conhecimento científico em enfermagem, com os seguintes objetivos: Apontar as principais características do quadro clínico e laboratorial de uma criança leucêmica e destacar a importância do enfermeiro no tratamento dessas crianças.

2 | DESENVOLVIMENTO

A hipótese de leucemia será intensificada com o exame físico, de forma que na maioria dos casos o paciente apresenta febre, palidez, aumento ou inflamação do baço, equimose, petéquias e outros sinais decorrentes da trombocitopenia. Na análise laboratorial será observada uma alteração nos valores de leucócitos, plaquetas e hemácias, porém a leucemia só será confirmada após um exame da medula óssea chamado de mielograma. Se faz importante frisar que os pais devem atentar para a qualidade de vida dos seus filhos, valorizar as queixas e olhar as possíveis alterações, logo, devem procurar assistência médica para melhor avaliar a criança e encaminhá-la aos especialistas, se necessário.

Em relação às manifestações clínicas da leucemia, podem ser citadas as alterações hematológicas como a redução do número de plaquetas podendo

desencadear hemorragias, a diminuição de eritrócitos pode levar à anemia, fadiga e palpitação, assim como o aparecimento de infecções está atrelado a queda de leucócitos. No desenvolver da terapêutica é comum a diminuição das taxas presentes no hemograma, fator este bastante alarmante e que leva o paciente a procurar seu médico instantaneamente.

Durante todo o ciclo de tratamento da leucemia, vários procedimentos médicos são realizados buscando melhorar a resposta do paciente aos medicamentos e atenuar os desconfortos relacionados às aparelhagens. Como exemplo desses procedimentos está a instalação de um cateter venoso central, que tem como finalidade a infusão de medicamentos antineoplásicos e a diminuição da necessidade de perfurar o paciente diariamente, o que no caso das criança contribuirá positivamente na aceitação do tratamento.

De acordo com Bonassa (2005), as terapêuticas para o câncer podem ser locais, envolvendo a cirurgia e radioterapia; sistêmicas como quimioterapia, hormonioterapia e imunoterapia ou de reabilitação física e psicológica. O intuito da terapêutica visa atenuar a probabilidade de recorrência localizada ou sistêmica; agir nas células neoplásicas circulantes, melhorando as taxas de cura e de sobrevida, assim como a qualidade de vida. Ainda conforme o autor, as drogas antineoplásicas agem de maneira sistemicamente, exclusivamente nas células que estão realizando proliferação anormal, interferindo em seu crescimento e divisão à medida que influenciam a produção normal de células pela medula. Esse tipo de tratamento tem tido grande sucesso no que diz respeito à cura das leucemias e para o tratamento precoce de outros tipos de neoplasias. Entre os efeitos adversos da quimioterapia têm-se as toxicidades não hematológicas, como cardíacas, nos rins e intestino, assim como também podem ser apresentadas as toxicidades hematológicas, que compreendem a anemia, trombocitopenia e leucopenia.

Sabendo que na maioria dos pacientes a leucemia tem causa idiopática, o tratamento consistirá na destruição das células leucêmicas no intuito de que a medula volte a produzir células normais. A terapêutica se divide em três etapas, inicialmente será um tratamento mais intenso, impedindo que a doença continue progredindo; após esta fase, a terapia seguirá mais branda e contínua, neste momento exames laboratoriais demonstrarão normalidade, no entanto, a terapêutica não pode ser interrompida pois ainda poderão restar células leucêmicas em algum órgão, o que favorecerá uma recaída da doença.

Estudos têm abordado as diversas respostas, sensações e mudanças atribuídas e relatadas por aqueles que descobrem serem portadores de câncer. Salander (2002), afirma que no instante que o paciente recebe a notícia, atribui a esta o impacto da má notícia e o grau de estreitamento da relação paciente-profissional irá influenciar bastante na recepção do diagnóstico. Suarez, et (2004), diz que com o decorrer do tempo, será refletido o que é ser um paciente com câncer. O conhecimento deste paciente em relação às tecnologias e avanços medicinais irá contribuir positivamente

para uma melhor aceitação ao tratamento. Em caráter mais abrangente, são analisados os significados da história do câncer e das quimioterapias associadas com dor, morte e sofrimento.

O cuidado de uma criança com leucemia deve ser totalmente especial, tendo a necessidade de ser realizado por uma equipe multiprofissional que possa atender todas as carências deste paciente, deve-se frisar que o mesmo não deve ser tratado com um adulto pequeno, mas sim com um ser único e específico. No cuidado ao paciente oncológico, o profissional enfermeiro está envolvido em todas as etapas do cuidar, abordando desde o momento em que o cliente chega a unidade de tratamento com um sintoma inespecífico para o câncer, passando por a etapa de diagnóstico, em que o enfermeiro serve como base de apoio para o enfrentamento da notícia que muitas vezes é tida como uma “explosão”, até a realização do tratamento e processo de cura.

Neste contexto, visando proporcionar promoção e reabilitação da saúde e bem-estar destas crianças, as orientações de enfermagem se tornam essenciais, tanto no apoio e auxílio durante as frequentes internações por que passam estes pacientes, assim como no instante de alta hospitalar. Os cuidados de enfermagem consistem em um processo educativo referente à assistência à criança enferma, sua família e a coletividade, sendo indescritível que este processo seja desenvolvido por meio do diálogo constante.

Autores como Alves (2006), afirmam que o reconhecer de um problema pode acontecer mesmo sem a presença de sinais e sintomas específicos para o câncer e leucemia. Podem ser observadas alterações em um exame de rotina como, por exemplo, alteração dos leucócitos no sangue. Sintomas como perda da aptidão física, perda exagerada de peso ou aparecimento de manchas escurecidas na pele são bastante relatados por pacientes como sinais do início da doença. Nesta ocasião o enfermeiro deve estar competentemente preparado para saber como agir e quais decisões tomar quanto a saúde e bem estar do seu cliente.

Após diagnosticados com leucemia, os pacientes desenvolvem concepções diferentes entre si, isso se deve ao grau de conhecimento sobre a doença e como encaram o câncer. A maioria dos pacientes veem a enfermidade como a reta final de suas vidas, outros reagem diferente, consideram que o diagnóstico rápido pode salvá-los da morte. Como apontado por Kleinman , Bury e outros autores, os diferentes significados atribuídos ao câncer pelos próprios pacientes irão contribuir para o medo não só dos desfechos da doença, mas também para como os outros irão receber a notícia, ajudar e cuidar dos mesmo; no caso da leucemia em crianças, o entendimento destas sobre o que se passa em seu corpo é bem menor, os transtornos percebidos por elas estão relacionados a incapacidade de brincar como antes, de não poder mais frequentar a escola por ter que dedicar seu tempo ao tratamento, ou de não poder sair para brincar na rua, ou seja, a percepção da doença para uma criança está findada no deixar de ser criança e ter seus dias baseados em exames, medicações e as temidas

injeções.

Durante todo o tratamento será fundamental e de grande importância a presença do enfermeiro, de maneira que em centros de cuidados hematológicos muitas crianças encontram-se internadas e com necessidades distintas, precisando de observação constante por parte dos profissionais, desta forma, o profissional enfermeiro é o responsável pelo monitoramento e inspeção deste pacientes, devendo sempre seguir as orientações médicas e buscar ajuda de outros profissionais, acionando a equipe médica sempre que necessário.

O presente trabalho adotou a metodologia da pesquisa bibliográfica e para sua elaboração foram usados artigos e livros como fontes de pesquisa para enriquecê-lo através das informações de diversos autores. Realizou-se buscas nas bases de dados BVS, LILACS E MEDLINE e em suas pesquisas usou publicações dentro do tema em estudo e ano de publicação que datasse entre 2000 e 2013, usando como descritores: leucemia, crianças e enfermagem; foram encontrados 40 artigos dos quais apenas 11 se enquadram segundo o material buscado.

Detectou-se que os resultados da pesquisa foram positivos, ao passo que vários autores proporcionaram informações claras e concisas que foram de encontro com a problemática abordada. Boehs, et all (2007), por exemplo, diz que o enfermeiro deve ter sensibilidade para observar seu paciente e transmitir a este informações sobre seus cuidados em relação ao tratamento. Compreende-se o papel central do enfermeiro neste tratamento, buscando sempre o interprofissionalismo e o envolvimento do paciente no seu próprio cuidar.

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados obtidos através das pesquisas realizadas, conclui-se que há um grande acervo bibliográfico que aborda a temática, porém não sendo trabalhado especificamente na área da enfermagem, todavia os objetivos almejados com esta investigação foram alcançados; ficando claro que o trabalho do enfermeiro no processo de tratamento e cura da leucemia é indispensável, este devendo sempre buscar o trabalho em equipe para que a rotina não se torne cansativa ou desarmônica e estes profissionais devem sempre se lembrar das bases da enfermagem, em que o cuidar é sinônimo de amor e resiliência.

Neste caso o profissional deve estar competentemente preparado para prestar cuidados de forma íntegra e digna aos pacientes, dando real sentido à arte do cuidar. A partir das pesquisas realizadas, fica clara a importância do aprofundamento e incentivo à pesquisa sobre o tema, haja vista os altos níveis de morbimortalidade de crianças com diagnóstico de leucemia.

É fundamental que os índices de morbimortalidade por câncer sejam acompanhados pela rotina de saúde de modo a tornar-se instrumento essencial para prevenção e controle do câncer e de seus fatores de risco. Esse monitoramento deve

portar-se como um rastreamento de novos casos, com detecção ainda no início da doença.

Dessa forma, os profissionais da área da saúde e em especial os enfermeiros devem sempre estar competentemente preparados para detectar os transtornos provocados pelo prolongado período de tratamento, assim como prestar a melhor assistência possível de modo a minimizar essas alterações.

Acredita-se que através dessa pesquisa conseguir-se-á contribuir com a motivação de graduandos e graduados na área da enfermagem enriquecendo bibliograficamente a literatura com trabalhos que abordem a temática. Além disso, pretende-se subsidiar informações de valor científico para outros profissionais de áreas da saúde pois a leucemia e seus aspectos são abordados de forma abrangente.

REFERÊNCIAS

- ALVES P. **A fenomenologia e as abordagens sistêmicas nos estudos sócio-antropológicos da doença**: breve revisão crítica. Cad Saúde Pública 2006; 22:1547-54.
- Boehs AE, Monticelli M, Wosny AM, Heidemann IBS, Grisotti M. **A interface necessária entre enfermagem, educação em saúde e o conceito de cultura**. Texto Contexto Enferm. 2007;16(2):307-14.
- BONASSA EMA. **Enfermagem em terapêutica oncológica**. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 538-40.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de informações sobre mortalidade (SIM)**. Brasília, 2013. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 08 Jan. 2018.
- BURY M. **Chronic illness as biographical disruption**. Sociol Health Illn 1982; 4:167-82.
- Kleinman, A. **The illness narratives: suffering, healing & the human condition**. New York: Basic Books; 1988.
- SALANDER P. **Bad news from the patient's perspective: an analysis of the written narratives of newly diagnosed cancer patients**. Soc Sci Med 2002; 55:721-32.
- Suarez R, Wiesner C, González C, Cortes C, Shinchi A. **Antropología del cáncer e investigación aplicada en Salud Pública**. Revista de Estudios Sociales 2004; (17):42-55.

AVANÇOS NA TERAPIA MOLECULAR: FARMACOGENÉTICA E FARMACOGENÔMICA

Júlia Naelly Machado Silva

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

Alexya Maria Leonardo de Oliveira

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

Cleane da Silva Machado

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

João Vitor Brito Oliveira

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

Mayara Sousa dos Santos

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

Sandyelle Souza do Nascimento

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

Williana Silva de Oliveira

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

Elenice Monte Alvarenga

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

RESUMO: Neste texto serão abordados aspectos que permitam a compreensão dos conceitos de Farmacogenética e Farmacogenômica no contexto das estratégias terapêuticas moleculares de vanguarda. Assim, inicia-se retomando alguns conceitos da área de Genética. Esta ciência se ocupa das mudanças que ocorrem nas sequências de DNA, normalmente por mutações, e que, se ocorridas nas células germinativas, podem ser transmitidas às novas gerações. A Farmacogenética e a Farmacogenômica englobam os campos de estudo da influência do genoma sobre as ações dos medicamentos e também de como os medicamentos poderiam ser indicados de modo mais específico, com base nas variações individuais presentes no genoma. A pesquisa na área Farmacogenética tem ampliado suas fronteiras, com diversos avanços nas áreas de Genética Molecular e de Sequenciamento Genômico. Isso se deve, em parte, ao desenvolvimento de novas tecnologias que permitem a busca mais rápida e, com isso, a identificação mais específica de polimorfismos, bem como também se deve aos recentes avanços na descoberta e na determinação de suas sequências específicas de genes alvo, como aqueles responsáveis pela codificação de enzimas, canais iônicos e outros tipos de receptores que podem potencialmente estar envolvidos com a resposta a medicamentos.

Daí o fato da Farmacogenética encontrar-se incluída no escopo de atuação da Farmacogenômica e representar atualmente uma seara em desenvolvimento na pesquisa em Farmacologia.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacogenética. Farmacogenômica. Genoma. Polimorfismos.

ADVANCES IN MOLECULAR THERAPY: PHARMACOGENETICS AND PHARMACOGENOMIC

ABSTRACT: This text will be addressed aspects that allow the understanding of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics concepts in the context of molecular therapeutic strategies of vanguard. Thus, initiates resuming some concepts in the area of genetics. This science studies the changes that occur in the DNA sequences, usually by mutations, and that, if occurring in germ cells, can be transmitted to new generations. The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics encompass the study fields of the genome influence on the actions of the medicines and how drugs could be indicated more specifically, based on individual variations presents in the genome. The Pharmacogenetics research area has expanded its borders, with several improvements on the areas of Molecular Genetics and Genomic Sequencing. This is due, in part, to the enormous development of new technologies that allow for faster search and with it, the more specific identification of polymorphisms, as well as also due to recent advances in discovery and in determining their specific sequences of target genes, as those responsible for the encoding of enzymes, ion channels and other types of receptors that can potentially be involved in the response to medicines. Hence the fact that the Pharmacogenetics find themselves included in the practice scope of Pharmacogenomics and represent currently a development field on Pharmacology research.

KEYWORDS: Pharmacogenetics. Pharmacogenomics. Genome. Polymorphisms.

1 | INTRODUÇÃO

Neste texto serão abordados aspectos que permitam a compreensão dos conceitos de Farmacogenética e Farmacogenômica no contexto das estratégias terapêuticas moleculares de vanguarda. Após o entendimento geral dessas novas abordagens terapêuticas, passar-se-á à discussão sobre as perspectivas de aplicação de tais alternativas terapêuticas, bem como a realidade sobre sua utilização em cenários de curto e longo prazos. Serão também abordadas perspectivas para investigações na área, de modo a contemplar àqueles que tenham interesse no desenvolvimento de pesquisa científica neste campo do conhecimento.

Assim, inicia-se retomando alguns conceitos da área de Genética. Esta ciência se ocupa das mudanças que ocorrem nas sequências de DNA, normalmente por mutações, e que, se ocorridas nas células germinativas, podem ser transmitidas às novas gerações. Especificamente o estudo do DNA, escopo da Genética, envolve

também a compreensão da organização desse ácido nucleico no núcleo celular.

A Farmacogenética e a Farmacogenômica englobam os campos de estudo da influência do genoma sobre as ações dos medicamentos e também de como os medicamentos poderiam ser indicados de modo mais específico, com base nas variações individuais presentes no genoma. A Farmacogenética surgiu na década de 1950 quando alguns pesquisadores concluíram que determinadas reações adversas às drogas poderiam ser originadas em função de variações na atividade enzimática decorrentes de variações de natureza genética. Nesse sentido, os dois alelos carregados por um indivíduo em um dado *locus* gênico se refere ao seu genótipo e pode, em virtude das técnicas de sequenciamento agora disponíveis, ser caracterizado em nível de DNA, bem como sua influência na cinética de drogas ou na função de receptores e o fenótipo resultante podem ser avaliados e mensurados por modernas técnicas analíticas (MEYER, 2000).

Assim, os polimorfismos genéticos, como são chamadas os *single nucleotide polymorphisms* – SNPs, que ocorrem nos alelos e correspondem à variação genética observada entre indivíduos distintos, foram descobertos por observações ao acaso das reações adversas experienciadas por determinados grupos de pessoas quando se administrava uma dose padrão de medicamento já conhecido (MEYER, 2000).

Atualmente, alguns destes polimorfismos têm sido utilizados em avaliações preditivas sobre a resposta clínica a dada medicação. Muitas drogas atuam em função da congruência de diversos produtos gênicos, que influenciarão a farmacocinética e a farmacodinâmica do composto, incluindo-se diferenças herdáveis nos alvos das drogas (receptores) e na disposição das drogas (enzimas metabolizadoras e transportadores), determinantes poligênicos do efeito de drogas têm se tornado bastante importantes na área de Farmacogenômica (EVANS, MCLEOD, 2003).

Alguns dos principais polimorfismos já identificados que afetam a resposta a medicamentos incluem:

- polimorfismo de enzima conversora de angiotensina, afetando a resposta a medicamentos inibidores da mesma, como o enalapril. O efeito da droga associado ao polimorfismo induz consequências cardiovasculares, como redução da pressão sanguínea, alterações no perfil lipídico, como a redução do colesterol LDL e progressão ou regressão da aterosclerose coronária;
- o polimorfismo no receptor B2 da bradicinina pode afetar a resposta a inibidores da enzima conversora de angiotensina, levando a tosse induzida pelo inibidor da enzima conversora de angiotensina;
- polimorfismos no receptor alpha de estrógeno pode afetar a resposta às terapias de reposição hormonal realizadas com estrógenos conjugados, incorrendo em aumento da densidade óssea mineral e aumento do colesterol HDL (EVANS, MCLEOD, 2003).

Após o surgimento da Farmacogenética, ampliou-se o escopo da relação medicamentos *versus* genes para a Farmacogenômica. Apesar de ambos os termos serem sinônimos, no que se refere aos fins práticos, a Farmacogenômica se utiliza de

abordagens muito mais aprofundadas com foco em toda a amplitude do genoma para esclarecer a origem de diferenças herdáveis de resposta a medicamentos (EVANS, MCLEOD, 2003).

2 | FARMACOGENÉTICA

As variações individuais em resposta ao uso de medicamentos correspondem a um severo problema de ordem clínica. Estas variações individuais correspondem a uma faixa, que vai desde a falha completa na resposta à droga até a ocorrência de reações adversas e de interações entre medicamentos, administrados em concomitância. As consequências clínicas oriundas das variações individuais em resposta aos medicamentos podem variar desde o desconforto dos pacientes até manifestações clínicas de maior severidade. Admite-se como pacífico o fato de que muitas características de individualidade na resposta às drogas possam ser herdadas e é justamente essa variabilidade de resposta aos medicamentos, determinada geneticamente, que consiste no objeto de estudo da Farmacogenética (WOLF et al., 2000).

A pesquisa na área Farmacogenética tem ampliado suas fronteiras, com diversos avanços nas áreas de Genética Molecular e de Sequenciamento Genômico. Atualmente, a pesquisa na área de Farmacogenética encontra-se direcionada a dois principais aspectos: primeiramente, para a identificação de genes específicos e também de produtos gênicos associados a doenças, pois podem representar alvos para o desenvolvimento de novas drogas e terapias; adicionalmente, a pesquisa na área Farmacogenética também se volta à identificação de genes e variantes alélicas de genes que possam afetar a resposta a medicamentos (WOLF et al., 2000). Na contemporaneidade, o teste mais aplicado na prática Farmacogenética é a genotipagem de CYP2D6, que tem sido utilizado para fins de determinação e seleção de doses individuais de medicamentos utilizados em tratamentos psiquiátricos.

Testes em Farmacogenética podem prover um panorama de como testes com base genética podem ser aplicados a populações ou grupos maiores de pessoas com uma finalidade específica. Entretanto, ainda há um longo percurso até que possa existir de modo generalizado na prática em Farmacogenética um chip de DNA que possa ser utilizado para se identificar todas as drogas com as quais dado paciente não se adequa. Admite-se que testes de fundo Farmacogenética estejam tão presentes na prática clínica que, será impensável realizar a prescrição de medicamentos sem a realização prévia dos testes, de modo a se evitar a exposição a drogas perigosas aos pacientes (WOLF et al., 2000).

É válido também destacar o impacto que tais estratégias Farmacogenéticas poderão trazer, inclusive à Economia, pois a habilidade em se identificar, previamente à prescrição, os indivíduos sensíveis a dada estratégia medicamentosa ou, ainda, após a administração dos medicamentos identificar as causas para os efeitos adversos

observados, apresenta grande relevância econômica, uma vez que minimizará gastos oriundos do tratamento e internações para se tratar tais efeitos adversos. Além disso, poderá contribuir para a minimização de estratégias empíricas nas quais se baseiam a prescrição das mais eficazes doses medicamentosas das drogas mais apropriadas para o tratamento de dada afecção em cada paciente (WOLF et al., 2000).

A relevância da Farmacogenética também reside no desenvolvimento de novas drogas que sejam específicas para diferentes populações ou mesmo sejam capazes de burlar e evitar a resposta medicamentosa na terapia oriunda da variabilidade genética (WOLF et al., 2000).

2.1 Polimorfismos gênicos e a farmacogenética: exemplo de aplicação

Polimorfismos são definidos pela presença de mutações em nucleotídeos, desde que tais mutações estejam presentes em uma frequência de mais de 1% da população. Os polimorfismos genéticos são o fator que explica a natureza de problemas relativos à ineficácia de algumas drogas ou sua toxicidade em um grupo restrito de pessoas que utilizam dada medicação. Nos dias atuais, a Farmacogenética tem focalizado suas ações no estudo de tais polimorfismos (MEYER, 2000).

Drogas antineoplásicas, como o fluorouracil e o irinotecano, são agentes citotóxicos que possuem como alvo células com intensa e rápida proliferação, característica própria às células tumorais, induzindo processos de morte celular. Entretanto, como diversos tecidos também apresentam, em condições normais, processos vigorosos de proliferação celular, muitos tipos celulares ditos normais acabam sendo afetados pela ação dos antineoplásicos, resultando, em dor, ulcerações e outras sequelas que afetam de modo significativo a morbidez em pacientes submetidos a tratamentos antitumorais (YEOH et al., 2006). Neste sentido, células constituintes da mucosa gastrointestinal, que possuem ciclos celulares curtos e, portanto, altas taxas de renovação celular (de 3 a 4 dias), sofrem de modo mais intensivo os efeitos colaterais provocados pelas drogas antineoplásicas (SONG et al., 2013).

Como uma das principais drogas antineoplásicas atualmente utilizadas, tem-se o cloridrato de irinotecano (CPT-11), um sal tri-hidratado, análogo semissintético da camptotecina, substância isolada da planta *Camptotheca acuminata*, nativa da China. Estudos iniciais revelaram potente ação antitumoral da camptotecina, associada também a uma alta toxicidade, o que levou ao desenvolvimento de seu derivado CPT-11, menos tóxico (ALIMONTI et al., 2004). Assim, enquanto agente antineoplásico, o CPT-11, que é responsável pela realização de rupturas na dupla hélice de DNA, vem sendo amplamente utilizado em protocolos de ação individual ou combinada com outras substâncias, para o tratamento de diversos tipos de tumores sólidos, a saber: em ovário, linfoma, pâncreas, mama, útero e, até mesmo, tumores colorretais metastáticos não responsivos a outras intervenções quimioterápicas (STRINGER et al., 2009; LIMA-JÚNIOR et al., 2012).

O 5-fluorouracil (5-FU) é um antimetabólito pertencente ao grupo dos análogos das pirimidinas (pirimidinas halogenadas - fluoradas) e atua inibindo processos de reparo e síntese de DNA e/ou RNA, por meio da inibição da enzima timidilato sintase (TS). Além disso, a presença de um átomo de flúor permite ao 5-FU mimetizar bioquimicamente a uracila (nucleotídeo natural) e, assim, interferir na síntese ou função dos ácidos nucleicos por meio da incorporação fluoronucleotídeos na molécula de DNA e/ou RNA (SONG et al., 2013).

Referente, especificamente, aos danos sobre a mucosa gastrointestinal provocados por tais drogas antineoplásicas, ou simplesmente mucosite do trato alimentar, esta pode ocorrer de modo localizado ou global, acometendo desde a mucosa oral até a mucosa intestinal. Assim, a mucosite intestinal é a síndrome resultante de profundas alterações morfológicas e fisiológicas ocorridas na mucosa do intestino delgado em razão do uso de drogas antineoplásicas. A mucosite intestinal se desenvolve em fases após a exposição ao agente antitumoral, com consequente dano às células da mucosa intestinal, produzindo espécies reativas de oxigênio. Com a amplificação deste processo em uma cascata inflamatória, há a ativação de metaloproteinases. Tais enzimas, em último caso, é que serão as responsáveis pela destruição da arquitetura tecidual, fundamentalmente responsável pelos efeitos da mucosite (YEOH et al., 2006).

2.2 Farmacogenética e efeitos do uso de medicamentos

A variabilidade de resposta a medicamentos existente entre os indivíduos é o principal problema na prática clínica e no desenvolvimento de drogas. Isso pode resultar em falha terapêutica ou efeitos adversos destes medicamentos em indivíduos ou subpopulações de pacientes. A ocorrência de efeitos adversos fatais aos medicamentos têm sido o principal objeto de estudo da farmacologia atualmente.

Fatores de risco potenciais que podem gerar a ineficácia ou induzir a toxicidade de determinadas drogas incluem as interações medicamentosas, a faixa etária dos pacientes, funções renais e hepáticas, e outras doenças associadas que podem contribuir, além de outras variáveis, como o estilo de vida, uso de fumo e consumo de álcool (MEYER, 2000).

Além dos fatores herdados, a variação genética em genes que codificam enzimas metabolizadoras de drogas, receptores e transportadores de drogas estão associados com a variabilidade na eficácia e toxicidade das drogas, entretanto, deve-se também considerar, além da influência individual causada pelos fatores genéticos, a influência ambiental. A diferença entre a variabilidade genética e ambiental é que uma mutação herdada em dado gene de resposta ao medicamento está presente em toda a vida do indivíduo e irá afetá-lo sempre da mesma forma enquanto fizer uso da estratégia medicamentosa. Já a variabilidade de origem ambiental está continuamente mudando (MEYER, 2000).

A Genética Molecular e a Genômica têm revolucionado a Farmacogenética, especialmente, desde a última década. Todas as variações de resposta a medicamentos, objeto de estudo da Farmacogenética, identificadas até então ocorrem em diferentes frequências nas mais distintas subpopulações. Há exemplos de diferenças étnicas que afetam a resposta a medicamentos, como a frequência de ocorrência de distinções em acetiladores de isoniazida, em razão da presença de mutações no gene da enzima n-acetiltransferase. Este exemplo de diversidade étnica em resposta a medicamentos, objeto de estudo de área como a Geografia Gênica, determinam o quanto a origem étnica pode influenciar nos estudos farmacogenéticos e na farmacoterapia (MEYER, 2000).

Atualmente, a identificação sistemática e a análise funcional de genes humanos está revolucionando o estudo sobre as patologias e seus processos de desenvolvimento, bem como o conhecimento adquirido sobre o uso racional de medicamentos no tratamento de tais patologias. Os alelos mutantes para um único *locus* gênico afetando a resposta a medicamentos, representada pelo risco individual para reações adversas é o tipo de característica mais bem estudada no escopo atual da Farmacogenética.

A genotipagem tem sido a melhor estratégia para se prever os efeitos de genótipos sobre a resposta a medicamentos. No entanto, há outros fatores que podem alterar a resposta a medicamentos, como os fatores de natureza ambiental. Assim, as ferramentas genômicas têm sido de grande valia no sentido de prover estratégias que permitam o levantamento de informações acerca de situações multifatoriais que afetam a resposta a medicamentos, pois o conhecimento sobre as variações herdadas, pode conduzir ao ajuste da dose com base na constituição genética do paciente e, com isso, tornam-se úteis para se evitar a ocorrência de reações adversas (MEYER, 2000).

3 | FARMACOGENÔMICA

Diferentemente da Farmacogenética, a Farmacogenômica se utiliza de abordagens muito mais aprofundadas com foco em toda a amplitude do genoma para esclarecer a origem de diferenças herdáveis de resposta a medicamentos. Nesse sentido, presume-se que a Farmacogenética encontra-se incluída no escopo da Farmacogenômica, em virtude da ampla gama de técnicas e estratégias de estudo do genoma como um todo, tornando-se assim uma ciência ampla.

Sabe-se que, diferentes pacientes podem responder de modo diverso ao mesmo tipo de medicação aplicada. Tais distinções são maiores entre pessoas em uma mesma população do que em um mesmo paciente em diferentes ocasiões de administração do medicamento, ou ainda entre gêmeos monozigóticos. A existência de grande variabilidade dentro de uma mesma população e pequena variabilidade intrapaciente é consistente com a herança de característica que determina a resposta a dado tipo de medicação, uma vez que a herança genética pode ser responsável por 20 a 95% da variabilidade observada na resposta a medicamentos e/ou geração de

efeitos colaterais (EVANS, MCLEOD, 2003).

Assim, compreender e descrever detalhadamente cada uma destas características de variabilidade dentro do genoma representam os objetos de estudo da Farmacogenômica, que, ainda, contribui no campo da Farmacogenética na medida em que tenta esclarecer a relação entre as mudanças herdáveis presentes no genoma e que se perpetuam e se mantêm estáveis durante toda a vida do indivíduo e os fatores de ordem ambiental.

4 | APLICAÇÕES E PERSPECTIVAS

Agora, passar-se-á à análise sobre as aplicações dos conhecimentos e técnicas na área Farmacogenética, bem como suas perspectivas futuras de desenvolvimento.

4.1 Aplicações na clínica médica

O propósito de um ensaio Farmacogenético na prática clínica reside na necessidade de distinção entre aqueles pacientes que são mais e menos responsivos a determinada terapia, ou, ainda, identificar aqueles pacientes que são mais ou menos propensos à apresentação de efeitos adversos decorrentes do uso de dada medicação. Assim é possível realizar melhores escolhas pelas terapias que possam maximizar o efeito dos medicamentos e minimizar o risco de reações adversas.

Inicialmente, para definir se um paciente irá responder a uma droga em específico, é necessário dispor de um teste que o defina enquanto responsivo ou não a determinada droga. Assim, um teste de fundo farmacogenético pode ser direcionado a duas funções específicas: verificação da resposta terapêutica (eficácia do medicamento) e avaliação de efeitos adversos (segurança para o uso do medicamento). Os testes de eficácia servem à separação de pacientes em dois grupos: aqueles que demonstraram resposta mais eficaz do tratamento e aqueles que demonstraram resposta menos eficaz, o que ajudará a definir o tipo de prescrição a ser realizada: aquela aplicada à população como um todo ou uma prescrição específica tendo em vista o resultado do teste de eficácia. Em um teste de segurança pode-se dividir a população em dois grupos, nos quais a propensão para os efeitos colaterais do medicamento será maior ou menor do que a média obtida na população como um todo, pois isto ajudará a definir o tipo de prescrição a ser realizada: aquela aplicada à população como um todo ou uma prescrição específica tendo em vista o resultado do teste de segurança. Os objetivos de tais testes de eficácia e segurança não é excluir pacientes não responsivos ao tratamento ou que apresentem sérios efeitos adversos, mas deve ser realizado sempre que tais consequências justificassem o custo e a inconveniência de realização do mesmo (SPEAR et al., 2001).

Há diversas motivações pelas quais um paciente pode ou não responder a dada estratégia terapêutica ou ainda apresente algum efeito adverso: dosagem equivocada, interações medicamentosas, alergia ao medicamento, e erro de prescrição. Entretanto,

estudos com gêmeos idênticos têm demonstrado que há características herdáveis que determinam o metabolismo de drogas, o que têm sido associado a um número razoável de casos bem documentados de reações adversas a medicamentos e também falha terapêutica (SPEAR et al., 2001).

Prover ensaios para avaliação clínica de um paciente, determinando sua provável resposta a dado medicamento é um grande desafio para a Farmacogenética, tendo em vista que o desenvolvimento de um ensaio para o uso corriqueiro na prática clínica envolve requisitos mais complexos. De modo mais específico, um ensaio clínico útil na investigação da resposta a dado medicamento e que também identifique efeitos adversos deve dispor das seguintes características:

- melhoria em uma resposta clinicamente relevante;
- limitação da ocorrência de falsos positivos (ensaio baseado em eficácia);
- limitação da ocorrência de falsos negativos (ensaio baseado em segurança);
- resultados interpretáveis e clinicamente úteis;
- resultados clinicamente validados adequados para regulamentar aceitação (SPEAR et al., 2001).

Os requisitos para uma validação clínica interferem de modo direto na qualidade das respostas que deverão ser averiguadas pelo teste. Inicialmente, o número de indivíduos participantes do teste com determinada droga que apresentaram resposta peculiar ao tratamento deve ser suficientemente alto a ponto de possibilitar extrair conclusões das proporções de aparição das reações adversas e outras respostas, por exemplo. Posteriormente, é preciso se levar em consideração que a complexidade dos resultados e a magnitude dos mesmos deverá ser condicionada pelo tamanho da amostra em um teste de validação (SPEAR et al., 2001).

Atualmente, a análise da informação genética que traga informação a ser utilizada com finalidade terapêutica frequentemente envolve métodos de amplificação de sequências gênicas, tais como a PCR, reação em cadeia da polimerase. Há disponíveis diversas ferramentas para a detecção de produtos da PCR, incluindo-se a utilização de outras técnicas associadas como a hibridização e métodos de sequenciamento, que são úteis na detecção de mutações, SNPs e sequências específicas (SPEAR et al., 2001).

4.2 Diagnóstico e prognóstico

A possibilidade de se passar a manipular de modo direto e preciso a molécula de DNA determinou o sucesso de estratégias de mapeamento do genoma humano, a identificação dos respectivos genes e mutações envolvidas com o desenvolvimento de diversas doenças. Este avanço trará consequências positivas para o desenvolvimento da Medicina Diagnóstica.

As enzimas de restrição, clivam o DNA em sítios específicos onde ocorrem determinadas sequências de bases, pois permitem uma manipulação mais eficiente do material genético. Neste sentido, elas vêm frequentemente sendo utilizadas em estratégias de clonagem de DNA, investigação de polimorfismos e mapeamento.

Baseando-se em técnicas de hibridização de sondas a uma molécula de DNA, as técnicas que se utilizam de microchips de DNA também vêm sendo utilizadas com propósitos diagnósticos e prometem contribuir para os avanços na área molecular, pois tal tecnologia permite o rápido e eficiente processamento de um grande volume de informações genéticas. Como exemplo da utilização diagnóstica dessa técnica, pode-se citar o uso de microchip para rastrear rápida e acuradamente mutações no gene BRCA1 – o gene implicado nas formas precoces de câncer de mama e ovário familiar. Este passo foi importante porque, os métodos até então utilizados na identificação das mutações neste gene eram bastante trabalhosos, de pouca sensibilidade e, principalmente, demorados (SCHWARTZ et al., 2003).

Cada vez mais mostram-se relevantes na prática clínica com aplicações diagnósticas novas e mais rápidas e eficazes técnicas moleculares, porque diversas patologias necessitam de um diagnóstico acurado.

4.3 Perspectivas na pesquisa científica

Há diversos aspectos a serem considerados no processo de elucidação de determinantes genéticos que afetam a resposta a medicamentos, como o fato de que, às vezes, essa resposta diferencial a medicamentos pode ser resultado de determinantes poligênicos. A pesquisa científica envolvendo determinantes poligênicos envolve o uso de mapas de polimorfismos de modo a servir de base para buscas maiores no genoma e, quem sabe, permitir a identificação de genes candidatos ao uso de estratégias baseadas nas rotinas de medicação e no conhecimento existente. Perfis de expressão gênica e estudos em proteômica são as estratégias atualmente envolvidas na identificação de genes que podem influenciar a resposta a drogas (EVANS, MCLEOD, 2003).

O desafio atual da pesquisa em Farmacogenética consiste na necessidade da caracterização genômica de grupos de pacientes que vem sendo tratados com a mesma medicação de modo sistemático, a fim de se avaliar e tentar quantificar, de modo mais objetivo, a resposta ao uso de dado medicamento. Assim, a estratégia é obter material genômico de todos os pacientes submetidos ao mesmo tratamento para servir de ponto de partida para as investigações farmacogenéticas (EVANS, MCLEOD, 2003).

REFERÊNCIAS

- ALIMONTI, A.; GELIBTER, A.; PAVESE, I.; SATTA, F.; COGNETTI, F.; FERRETTI, G.; RASIO, D.; VECCHIONE, A.; PALMA, M. D. New approaches to prevent intestinal toxicity of irinotecan-based regimens. **Cancer Treat. Rev.**, v. 30, p. 555-562, 2004.
- EVANS, W. E.; MCLEOD, H. L. Pharmacogenomics — drug disposition, drug targets, and side effects. **N Engl J Med**, v. 348, n. 6, p. 538-549, 2003.
- LIMA-JÚNIOR, R. C.; FIGUEIREDO, A. A.; FREITAS, H. C.; MELO, M. L.; WONG, D. V.; LEITE, C. A.; MEDEIROS, R. P.; MARQUES-NETO, R. D.; VALE, M. L.; BRITO, G. A.; ORIÁ, R. B.; SOUZA, M. H.; CUNHA, F. Q.; RIBEIRO, R. A. Involvement of nitric oxide on the pathogenesis of irinotecan-induced intestinal mucositis: role of cytokines on inducible nitric oxide synthase activation. **Cancer Chemother. Pharmacol.**, v. 69, n.4, p. 931-942, 2012.
- MEYER, U. A. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. **The Lancet**, v. 356, p. 1667–1671, 2000.
- SCHWARTZ, V. D.; SOUZA, C. F. M.; GIUGLIANI, R. A Análise Bioquímica do produto gênico para o diagnóstico, prognóstico e tratamento de doenças genéticas. In: **Bases Moleculares da Biologia, Genética e da Farmacologia**. Orgs. BOIM, M. A.; SANTOS, O. F. P.; SCHOR, N., v. 1, São Paulo: Atheneu, 2003.
- SONG, M. K.; PARK, M. Y.; SUNG, M. K. 5-Fluorouracil-induced changes of intestinal integrity biomarkers in BALB/C mice. **Journal of Cancer Prevention**, v. 18, n. 4, 2013.
- SPEAR, B. B.; HEATH-CHIOZZI, M.; HUFF, J. Clinical application of pharmacogenetics. **TRENDS in Molecular Medicine**, v.7, n.5, 2001.
- STRINGER, A. M.; GIBSON, R. J.; BOWEN, J. M.; LOGAN, A. K.; YEOH, A. S. J.; AL-DASOOQUI, N.; KEEFE, D. M. K. Irinotecan-induced mucositis manifesting as diarrhoea corresponds with an amended intestinal flora and mucin profile. **Int. J. Exp. Path.**, v. 90, p. 489-499, 2009.
- WOLF, C. R.; SMITH, G.; SMITH, R. L. Pharmacogenetics. **BMJ**, v. 320, p. 987-990, 2000.
- YEOH, A.; GIBSON, R.; YEOH, E.; BOWEN, J.; STRINGER, A.; GIAM, K.; LOGAN, R.; KEEFE, D. Radiation therapy-induced mucositis: relationships between fractionated radiation, NF- κ B, COX-1, and COX-2. **Cancer Treatment Reviews**, v. 32, 645– 651, 2006.

BIOTECHNOLOGY PATENT AS A TOOL FOR PREVENTION AND CONTROL OF THE MOSQUITO *Aedes Aegypti*

Jânio Rodrigo de Jesus Santos

Academic in Biotechnology, Federal University of Bahia, UFBA, Bahia.

Angela Machado Rocha

PhD in Energy and Environment, Adjunct Teacher, Federal University of Bahia, UFBA, Bahia.

Michele Medeiros de Jesus

Academic in Chemical Engineering, Federal University of Bahia, UFBA, Bahia.

Fabírcia Oliveira Oliveira

Master in Biotechnology, Federal University of Bahia, Bahia.

C12P, C07H and C12R. Regarding authorship, the main inventors were Presta Leonard and Avi Ashkenaz, being Yamamoto Hide policy, Morishita and Genentech the representatives with the largest number of patent families. The significant growth in the number of biotech patent deposits evidenced in the results demonstrates the interest of companies and research centers. **KEYWORDS:** *Aedes aegypti*, Biotechnology, Patents.

1 | INTRODUCTION

The mosquito *Aedes aegypti* and the arboviruses transmitted by it constitute a major obstacle to public health in Brazil and in the world. The same mosquito that transmits DEN-1, DEN-2, DEN3, DEN-4, responsible for dengue also transmits, Zika virus and CHIKV, responsible for Chikungunya fever.

Identified in 1986, dengue fever is the record of diseases transmitted by the *Aedes aegypti* mosquito with about 1.5 million case reports exceeding more than 800 deaths in 2015 in Brazil (MINISTRY OF HEALTH, 2016). Considering that approximately 2/3 of the world population live in areas infested by potential dengue vectors, combating and monitoring this insect is of the utmost importance since there are no vaccines to treat some of the transmitted

ABSTRACT: This article aimed to analyze the biotechnological domains used to combat the *Aedes aegypti* mosquito under a patent approach. Orbit Intelligence software was used as a patent search database using the term “*Aedes aegypti*” as the key word in the advanced search field, selecting only the patents that used as the dominant technology, Biotechnology. The results showed that the number of biotech patents has grown significantly in the last twenty years, most of which are protected in the United States and the World Intellectual Property Organization (WIPO) via the PCT. The most frequent sections in the patent portfolio are related to the areas of chemistry and human needs represented by subclasses A61K, A61P, A01N, A01P, A01H, C12N, C07K,

diseases (PINHEIRO, CORBER, 1997)

The viral disease called Chikungunya was first documented in Tanzania, reaching Brazil in 2014 and has since attracted the attention of government health agencies. Although not lethal, Chikungunya can cause financial losses in an indirect way, due to the dismay presented by the affected workers (MINISTRY OF HEALTH, 2015).

Brazil has become the center of attention in the last year due to the epidemic caused by the Zika virus. The Zika virus was first identified in Brazil in 2015 by researchers from the Federal University of Bahia after collection of blood samples from patients from the city of Camaçari-Ba. Since then, the Zika virus has caused more than 5,000 cases of microcephaly in newborns, in addition to causing other diseases such as Guillan-Barré syndrome (MINISTRY OF HEALTH, 2017).

Considering the wide geographical dispersion of the *Aedes aegypti* mosquito and the circulation of viral serotypes in most of these areas, it is estimated that 100 million people are infected each year (PINHEIRO, CORBER, 1997). Knowledge of mosquito biology is extremely important since patents may be related to one of the four stages of life of this insect.

Peculiarities of the mosquito *Aedes aegypti*

The mosquito *Aedes aegypti* belongs to the order Diptera, family culicidae, and to the genus *Aedes*, was found and described as being from the northeast region of Africa based on samples found in Egypt (PESSÔA; MARTINS, 1982). This species was introduced in Brazil accidentally in the period of maritime navigation and slave trade (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994; FORATTINI, 2002).

Aedes aegypti has complete metamorphosis, that is, its life cycle consists of egg, larva (which has four phases), pupa and adult (CHRISTOPHERS, 1960). Adults have a dark color and are marked by white bands in the tarsal segments (Figure 1). However, males can be identified by the presence of feathery antennae and elongated palps. After emergence, adults mate in free flight or on fixed surfaces, requiring a single copulation for fertilization (FUNASA, 2001). Adult males, like females, feed on sugary solutions and other substances found in nature.

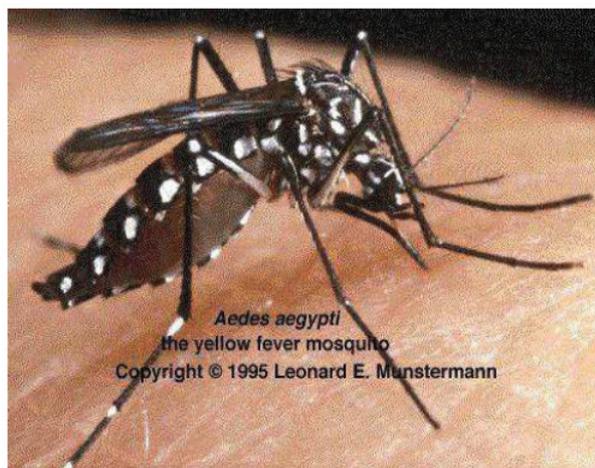


Figure 1 – Adult *Aedes aegypti*

Source: Munstermann (1995)

The females perform the blood supply in vertebrate hosts to accelerate the process of maturation of the eggs, because some proteins are not found in the external environment. These proteins will be metabolized by supplying amino acids to their ovaries and immature eggs (CLEMENTS, 2000). Females use the first hours of the morning and the late hours as preferred times for hematophagy (EIRAS, 2005).

The attraction of females to the blood repellent target may be potentiated by some known chemicals, including carbon dioxide and lactic acid. Carbon dioxide is released through respiration and lactic acid through sweat, and these are some of the stimulators used as a parameter to localize blood food (EDMAN, 1979). With the exception of pregnant females, flight dispersion does not exceed 100 meters if there are hosts. Thus, the best form of dispersion of this species runs through eggs and larvae (FUNASA, 2001). The eggs are deposited by the females on the inner wall of containers found in the external or even internal environment of the residences (FORATTINI, 1962). As an evolutionary mechanism, the *Aedes aegypti* females distribute small batches of eggs in different breeding sites to guarantee the offspring success, hindering control actions (Reiter et al., 1997). For Gubler and Clark (1995) the environmental factors linked to the occupation of the population in the geographic space together with climate, rainfall and temperature, can facilitate the population increase of *Aedes aegypti*.

The choice of sites and oviposition behavior have a significant impact on offspring survival (BENTLEY; DAY, 1989). The females choose the ideal breeding ground that will guarantee the growth and development of the offspring (ZAHIRI; MANFRED, 1998). The eggs are deposited just above the water line on rough or rough surfaces and are resistant to desiccation for long periods (BATES, 1949; REITER, 2007; CHRISTOPHERS, 1960). Depending on the concentration, variables such as intensity of water vaporization, light reflection, larval competition and other chemical elements may act as attractive or repellent at the moment of choice (ALLAN; KLINE, 1995). Therefore, waters with deep dark tones and abundance of food are required by the

females of *Aedes aegypti* (ALLAN; KLINE, 1995; ZAHIRI; MANFRED, 1998).

The larva is formed by head, thorax, abdomen and consists of four evolutionary stages that are dependent on temperature variations, presence of organic matter and density of larvae for development in the breeding place (Figure 2). Inside the containers the larvae move similarly to the serpents with displacement in 'S' format in the direction of the surface, making it possible to distinguish larvae of *Aedes aegypti* from other mosquitoes. The transformation of the larva into an adult mosquito lasts on average three days in a process called pupation, in which pupae do not feed on any type of food (FUNASA, 2001).

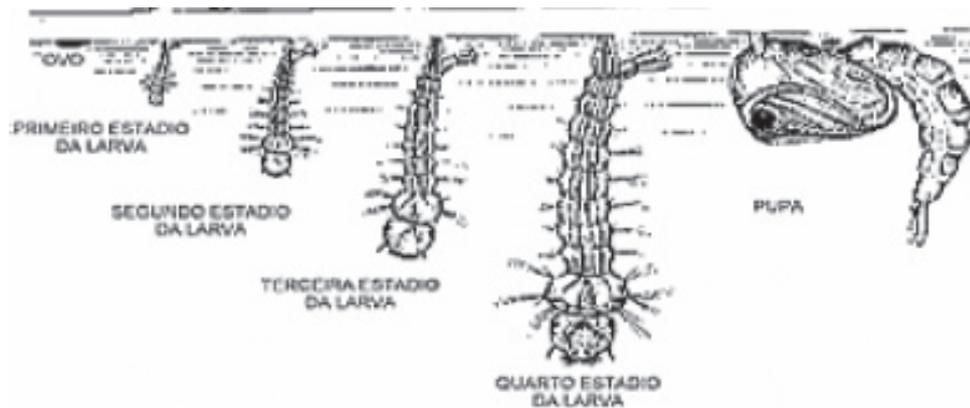


Figure 2 – Pupa and larvae composed of four stages (pupation)

Source: Funasa (2001)

Vector control is essential to prevent outbreaks and epidemics as there are no vaccines to treat some of the mosquito-borne diseases. Patents related to forms of control helped to improve the traditional techniques used by endemic agents.

Control Strategies

Some of the mosquito control and combat strategies currently used were established by the National Program to Combat Dengue (PNCD). The forms of chemical and mechanical control are the most widespread because they are often used by agents of endemics in public residences or places. In the mechanical control, the health agents perform routine visits as a form of prevention, eliminating possible breeding grounds or larval focus in order to interrupt the life cycle. On the other hand, chemical control has been represented by insecticides and larvicides, used in the population reduction of adult mosquitoes and larvae (ZARA et al., 2016).

Given this reality, the new trends advocate the substitution of chemical control for new techniques with low environmental impact, such as the use of natural compounds and biological control. Biotechnology has played an important role in supplying new technologies to combat the *Aedes aegypti* mosquito. This science encompasses

different areas of knowledge that includes basic science applied among other technologies providing growth in the areas of research and product development. Within applied sciences, genetic engineering has been prominent as it provides sophisticated mosquito control techniques through insertion of lethal genes and genes capable of rendering adult mosquitoes sterile.

The technique that inserts lethal genes into mosquitoes was called RIDL and was known to have been used to obtain the transgenic strain OX513A of the mosquito *Aedes aegypti* already available for commercialization in Brazil. In general, the RIDL method is based on the insertion of a gene encoding a transcription factor termed tetracycline-repressible transcription activator (tTA). When the coding gene is expressed, this factor acts on the activation of the expression of a second gene inserted in the transformed lineage, which produces a product lethal to the mosquito. However, the functionality of this expressed transcription factor can be suppressed by the presence of tetracycline, thus providing conditional regulation of lethal gene activation (ALPHEY, 2002). The transgenic *Aedes* technique is only one of the hundreds of contributions that biotechnology has been making in the fight against the mosquito that transmits the four most worrying viral diseases today.

In the environmental part, some natural compounds such as clove, citronella and lemon grass essential oils were investigated for larvicidal and insecticidal activity against dengue mosquito, zika and chikungunya. Costa et al. (2005) evaluated clove essential oil in immatures of *Aedes aegypti*, demonstrating mortality of up to 100% of the larvae tested. On the other hand, the use of natural enemies or pathogens as predators is one of the most ecological and safe practices used in mosquito control. Several species of fish, invertebrates, bacteria, fungi and parasites were used efficiently against the immature *Aedes aegypti* in laboratory and field tests, but satisfactory results have not yet been demonstrated in the reduction of mosquito-borne diseases when submitted to this method of control (ZARA et al., 2016).

Other advances in the area of elaboration of new products such as attractions, traps, repellents, biocides, biorepellents, transgenic mosquitoes, drugs and irradiated mosquitoes can be found through technological prospecting.

Technological prospecting

Caruzo and Tigre (2004) defined technological prospecting as a method capable of detecting long-term technical-scientific advances that can significantly influence important sectors of society such as industry and the economy. For Amparo (2012), technological prospecting contributes to the process of innovation and technological management allowing companies and research and development centers to survive the environment of so much competitiveness. Technological prospecting involves a number of methods and techniques in which researchers choose qualitative or quantitative tools with no precepts for choosing one. In general, the researcher will

define the technique that is most appropriate to his / her need, and the definition depends on some conditions such as time and available cost, scope of the study and mainly application of the technology in context (INOVA PAULA SOUZA, 2015).

Patents are privileges granted by the government to inventors or representatives of technologies in a transitional and territorial validity. Some requirements such as novelty, inventive characteristic or industrial application are required to meet the patentability process. Thus, the inventors undertake to disclose all technical-scientific content used in the development of prototypes (INPI, 2017). For Borém and Santos (2008), there is a very great difference between scientific discovery and invention. Scientific discovery is characterized by the revelation of something that already exists in nature. Therefore, they are not considered inventions: scientific theories, living beings, biological material or genome.

The principle of territoriality proposes that patents be valid only in the geographical places where they were granted. Therefore, for these technologies to be protected in other countries it is necessary for inventors to deposit patents in each country or through the Patent Cooperation Treaty (PCT). The Patent Cooperation Treaty (PCT) consists of 145 contracting states and made it possible for inventions to be protected in several countries at the same time through the international patent application replacing part of the requests made through the intellectual property offices (BORÉM; SANTOS, 2008).

Patent families are a set of applications filed or granted in more than one country to protect the same invention developed by common inventors and can be subdivided into two types. Patent applications which have no claim of priority are entitled as First Patent Application or Document of Origin. Only such documents are expedient as priority documents for filing the patent application at another national patent office or international organization. That is, only these documents are capable of originating a family of patents. The patent application which, on the other hand, at the time of filing, claim as a priority the First Patent Application, are entitled Second Patent Application. Upon filing a Second Patent Application, the First Order shall be entitled Priority Document (INPI, 2016).

The laws governing the fruits of biotechnology are not the same as those governing technologies in other areas. The patent system was initially developed to protect products from the mechanical, electrical and chemical areas, and later included techniques and processes. In the 1980s, American researchers applied for a genetically modified bacterium used to degrade oil, setting the precedent for intellectual protection of biotech patents. Biotech patents are based on living organisms, so some laws were developed to guide researchers and companies interested in protecting their inventions. (BORÉM; SANTOS, 2008). In the field of biotechnology certain materials are patentable as compositions containing amino acid fragments, viruses or genetic material once they are characterized as compositions, extraction/isolation processes, engineered plant production, mutant microorganisms, monoclonal antibodies, hybridomas and others (BOREM; SANTOS, 2008).

Biotechnology goes through a period of expansion in the field of research. However, new inventions concerning living organisms generate discussions about their patentability. This article has as main objective to analyze the biotechnological domains used in patents to combat the mosquito *Aedes aegypti*, under a quantitative patent approach, with the following specific objectives:

- Analyze the number of biotechnology patents deposited;
- Quantify the number of patent families deposited in countries and organizations;
- Identify international patent codes;
- Point the main representatives.

2 | METHODOLOGY

Orbit Intelligence was the tool used for patent research. This software was chosen due to its wide coverage of publications in national and international offices, having publications grouped in patent families with inclusion of deposits after the deadline of 12 months. Orbit Intelligence is a system for searching, selecting and processing data extracted from the FAMPAT (Patent Family) and FULLPAT (Individual Requests) bases, produced by the weak American company Questel Orbit (AXONAL, 2017). In this system, professionals can filter and select documents of interest by technological area of knowledge enabling a better search strategy.

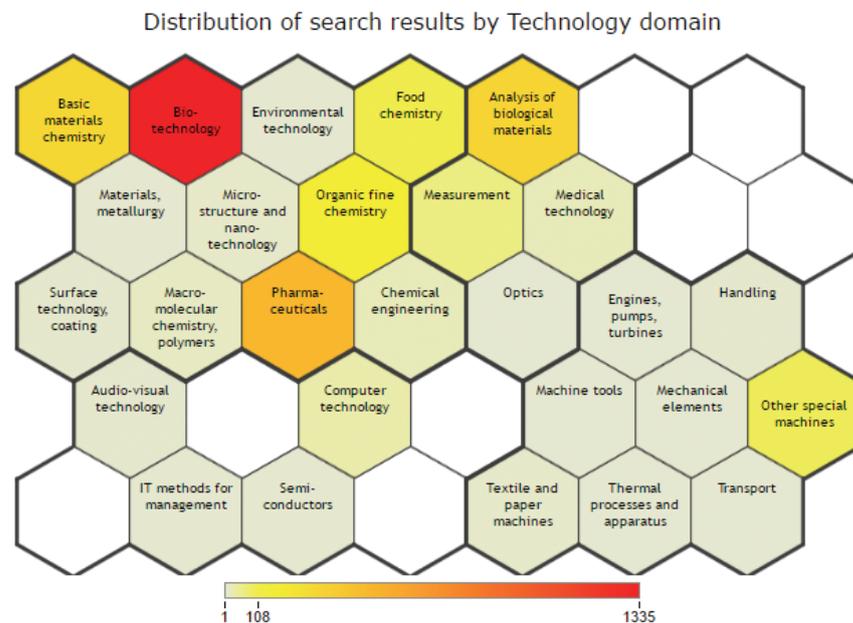
FAMPAT has a geographical coverage and contains 83 national authorities, including INPI and six regional patent authorities (EPO, WIPO, OAPI, ARIPO, EAPO and CGC). The intelligent Orbit tools include the databases available worldwide, and the results can be filtered by database.

The term “*Aedes aegypti*” was initially used as a keyword and used as the main keyword filter contained in the title, description, summary and claim to design the first analysis made by the program. The selection of these search fields was based on more accurately identifying documents with relevant technologies. Subsequently, Biotechnology science was chosen as the dominant technology and, in possession of the required patent documents, a second analysis was carried out to identify: a) the number of patents deposited in the last 20 years (01/1997 - 03/2017); b) number of patent families deposited in countries and organizations between 01/1997 and 03/2017; c) more frequent international subclasses in the patent portfolio; d) representatives of the analyzed patents; e) Inventors with the highest number of patent families.

3 | RESULTS AND DISCUSSION

As a result of the first analysis described in the above methodology, a “hive” chart was generated with the distribution of the dominant technologies used in the patents

(Graph 1). This graph model shows the family number of patents by the color intensity of each hexagon, that is, the more intense the color the greater the number of patent families per hexagon. The first analysis made by the software using the term *Aedes aegypti* as a keyword showed that the most dominant technologies were biotechnology, then pharmaceutical, biological materials and analysis, basic materials chemistry, organic fine chemicals and special machines.

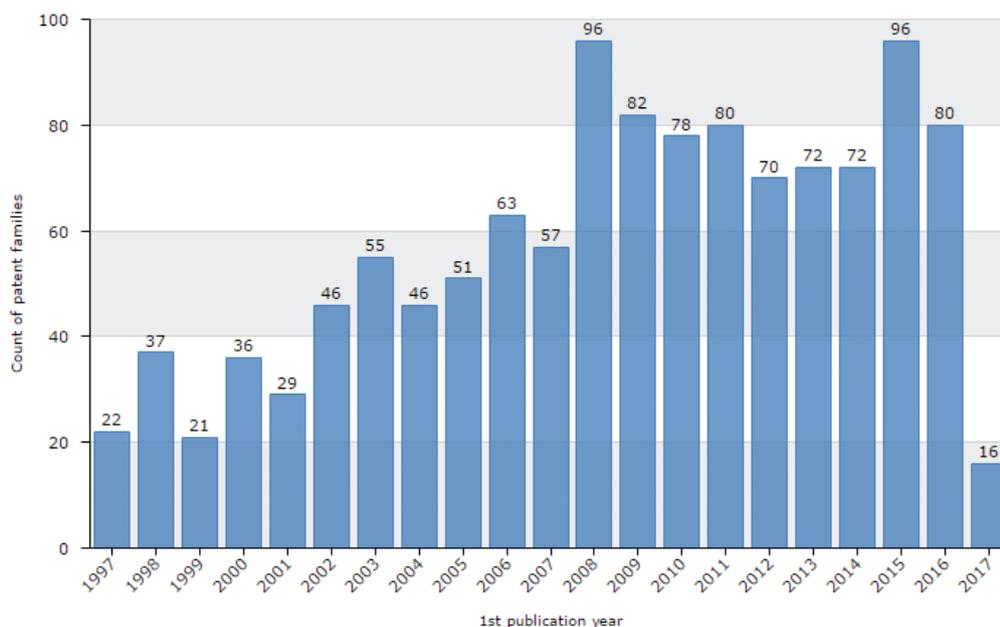


Graph 1 – Distribution of search results by dominant technology

Source: Prepared by the author with the help of software Orbit Intelligence (2017)

Considering that the objective of this study was to analyze the biotechnological contributions used to combat the *Aedes aegypti* mosquito and under a patent approach, we selected all patents of the hexagon biotechnology as shown in Graph 1. The definition of biotechnology as a dominant technology associated with the analysis tool “documents” for the first year of publication provided a total of 1335 patents deposited in the last 20 years (Figure 2). Orbit Intelligence pointed out that of these, only 930 have commercial validity and the other 405 are no longer in force. Graph 2 clearly shows the significant growth since 1997 reaching its highest peak in 2008, repeating the same in 2015. Despite the increase in the number of patents, we distinguish a clear balance in the graph evidenced between the years 2008 and 2016 highlighting the of this important sector in the last ten years.

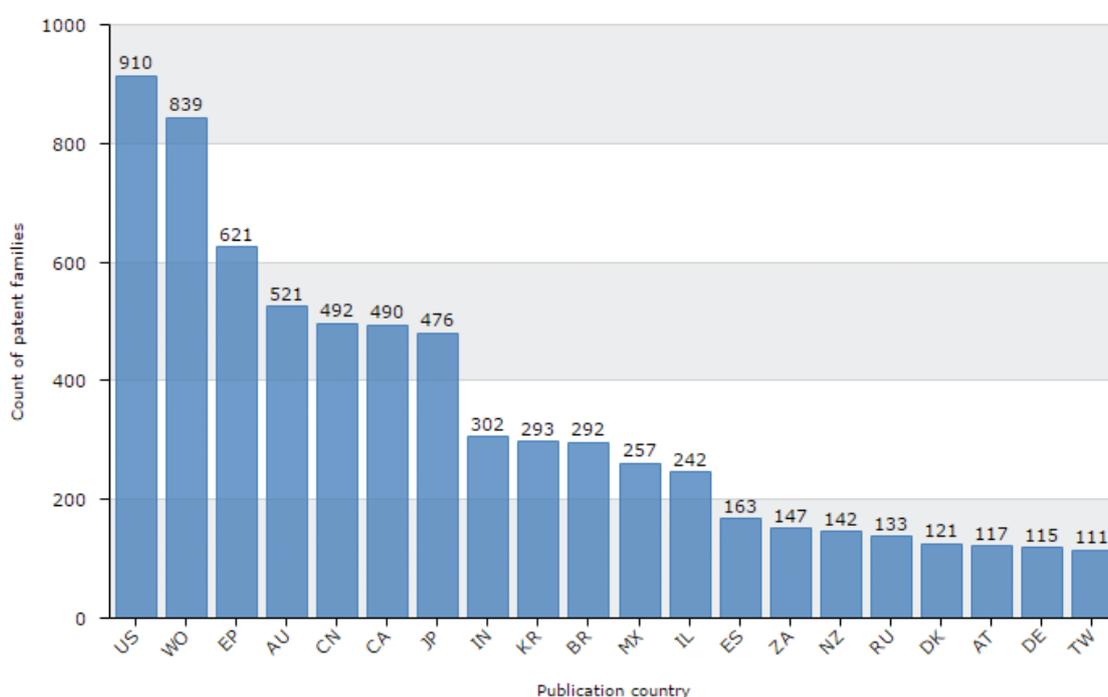
The genome of the *Aedes aegypti* mosquito was sequenced and published in 2007 stimulating the increase of genetic and molecular techniques in the United States and Europe. The steady increase in the number of patents shows that biotechnology has been a major weapon for research and development of products that are likely to consolidate in the coming years. We know that representatives or companies that own the technologies can protect them in more than one country.



Graph 2 – Number of patents deposited in the last 20 years

Source: Prepared by the author with the help of software Orbit Intelligence (2017)

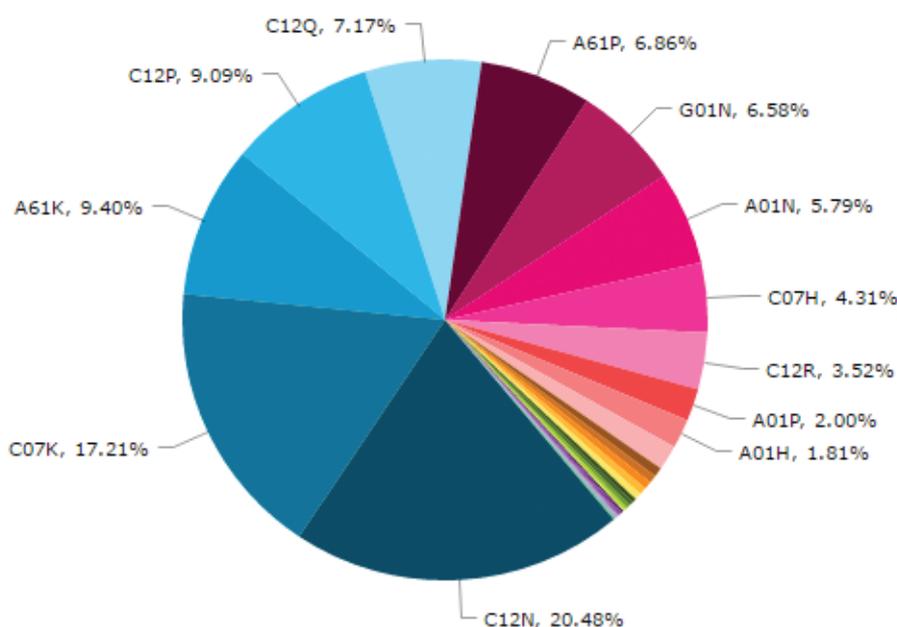
With this, we did a second analysis with the ‘documents’ tool, to ascertain the number of patent families linked to biotechnology that were deposited in countries and organizations (Graph 3). The United States (US) is the country with the largest number of patent deposits in biotechnology, exhibiting a number of 910 patent families, followed by patents filed with the World Intellectual Property Organization (WIPO) via PCT with 839, European Office with 621, Australia with 521, China with 492, Canada with 490, Japan with 476, India with 302 and Republic of Korea with 293. Despite facing serious problems with the triple Brazil occupies only the tenth place in the ranking with 292 deposits.



Graph 3 – Number of patents family deposited in countries and organizations between 1997 and

Source: Prepared by the author with the help of software Orbit Intelligence (2017)

Orbit Intelligence software identified the major international subclasses in the portfolio of patents requested by CPC classification. Among the divisions mentioned above, we find technologies pertinent to section G, corresponding to Physics, represented by subclass G01N. However, the main subclasses found belong to sections A and C, corresponding to the Human Needs and Chemistry areas, being represented by the subclasses A61K, A61P, A01N, A01P, A01H, C12N, C07K, C12P, C07H, C12R (Graph 4).



Graph 4 – Most frequent international subclasses in the portfolio of patents deposited by CPC classification

Source: Prepared by the author with the help of software Orbit Intelligence (2017)

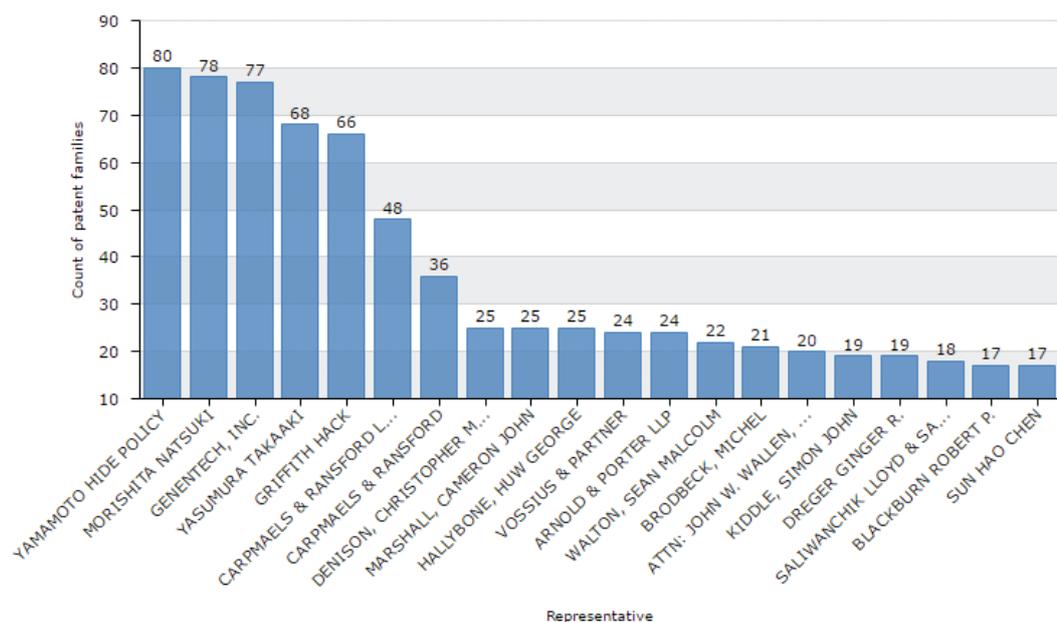
CPC Classification	Technology	Applications
C12N	Genetic engineering or mutations. Use of microorganisms or enzymes	Biocides, repellents or attractants, production of microbial fungi
C07K	Peptides	Fragmentation or modification of peptides by the removal or addition of amino acids
A61K	Preparation for Medical Purposes	Medications
C12P	Process fermentation	Production of organic compounds
G01N	Investigation or analysis for chemical or physical properties	Testing/measuring process involving microorganisms or enzymes

Table 1 – Description of technologies and applications of international subclasses

Source: Prepared by the author with the help of software Orbit Intelligence (2017)

We can see from Table 1 that the technologies used have adherence to traditional biotechnological techniques evidenced by the C12P and A61K classifications. The C12P classification uses fermentative process technology or processes that use enzymes to synthesize desired chemical compounds. However, more sophisticated technologies are represented by the C12N and C07K classifications, which use genetic engineering, microorganism and enzymes to produce biocides, repellents, attractants or microbial fungi. The development of biocides and natural repellents for mosquito control has grown significantly in recent years due to new trends that advocate the substitution of organophosphate insecticides harmful to human and environmental health.

The institutions or representatives who deposit the patents are considered holders of the patents. The percentage of documents represents the interest of companies in the area of biotechnology, characterized by the expansion of research and development in the private sector. Through Graph 5, we show the twenty principal representatives of the deposited patents. This analysis shows that the vast majority of patents, which used biotechnology as the dominant technology, were deposited by researchers and companies. The list is led by Yamamoto with 80 patent families, followed by Morishita with 78, Genentech with 77, Yasumura Takaaki with 68, Griffithhack with 66, Carpmaels and Ransford with 36, making up the six largest representatives. The analysis of depositor representatives provides data on previous cooperations between companies, as institutions develop technologies in sync and as a result, the document is deposited in co-ownership.



Graph 5 – Representatives of patents reviewed

Source: Prepared by the author with the help of software Orbit Intelligence (2017)

4 | CONCLUSION

Based on the data obtained in this study on biotech domains used to combat the *Aedes aegypti* mosquito under a patent approach, it was found that 70% of the 1335 patents found have commercial validity.

Patent families are granted in more than one country to protect a same invention developed by common inventors. Thus, the United States was the country with the largest number of patent deposits in biotechnology, exhibiting a number of 910 patent families, followed by patents deposited by PCT in the World Intellectual Property Organization (WIPO) with 839 and European Office of patents (EP) with 621. On the other hand, Brazil appeared only in tenth place in the ranking of the countries that most deposit biotechnological patents associated to the combat of the mosquito *Aedes aegypti*. The international subclasses C12N, C07K, C12P and G01N deposited by CPC classification attest to the prevalence of patents using biotechnological techniques for the development of protected documents. Yamamoto hide policy, Morishita and Genentech appeared as the largest depositors of the technologies found. Although they are not the owners of the inventions themselves, the American researchers Presta Leonard and Avi Ashkenazi were the greatest inventors of technologies in the biotechnology area, evidencing that creators are not always the representatives or owners of the technologies they develop.

From the data obtained, the impacts of biotechnology are inevitable and the inquiries are even more relevant. The significant growth in the number of patent deposits evidenced in the above results demonstrates the interest of companies and research centers. But new advances in the intellectual property system related to technologies derived from living organisms are required so that biotechnology can continue to evolve.

REFERENCES

ALLAN, A.S.; KLINE, D.L. Evaluation of organic infusions and synthetic compounds mediating oviposition in *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Journal of Chemical Ecology**, New York, v. 21, n. 11, p. 1847-1860, 1995.

ALPHEY, L. Re-engineering the sterile insect technique. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, v. 32, n. 10, p. 1243-1247, 2002.

AMPARO, K.K.S. et al. Case study using mapping technology prospecting as the main scientific search tool. **Perspectives in Information Science**, Minas Gerais, v. 17, n. 4, p. 195-209, 2012.

AXONAL. **Axonal Technology Consulting**. Available in: <<https://www.axonal.com.br/index.php>>. Access in: 20 fev. 2017.

BATES, M. The natural history of mosquitoes. **New York: The Macmillan Company**, v. 34. p. 379, 1949.

BENTLEY, M.D.; DAY, J.F. Chemical ecology and behavioral aspects of mosquito oviposition. **Annual Review of Entomology**, v. 34, p. 401-421, 1989.

BORÉM, A.; SANTOS, F.R. **Understanding Biotechnology**. Minas Gerais: Suprema, 2008.

CARUZO, L.A.C.; TIGRE, P.B. **SENAI prospecting model: methodological document**. Montevideu: Cinterfor/OIT, 2004. Available in: <http://www.moscamed.org.br/20_12/projeto-aedes/1/1>. Access in: 20 fev. 2017.

CHRISTOPHERS, S. ***Aedes aegypti* (L.), the yellow fever mosquito, its life history, bionomics and structure**. Cambridge, 1960. 739 p.

CLEMENTS, A.N. **The biology of mosquitoes. Sensory reception and behavior**. New York: CABI Publishing, 2000. v. 2. p. 740.

CONSOLI, R.A.G.B.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. **Major mosquitoes of sanitary importance in Brazil**. 1 ed. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1994. p. 228.

COSTA, J.G.M. et al. Chemical-biological study of the essential oils of *Hyptis martiusii*, *Lippia sidoides* and *Syzygium aromaticum* against *Aedes aegypti* larvae. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, São Paulo, v. 15, n. 4, p. 304-309, 2005.

EDMAN, J.D. Orientation of some Florida mosquitoes (Diptera: Culicidae) toward small vertebrates and carbon dioxide in the field. **Journal of Medical Entomology**, Oxford, v. 15, p. 292-296, 1979.

EIRAS, A.E. Culicidae. **Human Parasitology**. Ed. Atheneu, Brazil. v. 11, p. 494, 2005.

FORATTINI, O.P. **Medical Culicidology**. São Paulo: Edusp, 2002. v. 2, p. 864.

FORATTINI, O.P. **Medical Entomology**. São Paulo, Edusp, 1962. v. 1.

NATIONAL FOUNDATION OF HEALTH (FUNASA). **Dengue, instructions for vector combat personnel**. 2001. Available in: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/man_dengue.pdf>. Access in: 23 fev. 2001.

GUBLER, J. D; CLARK, G.C. Short report: Dispersal of *Aedes aegypti* in urban area after blood feeding as demonstrated by rubidium-marked eggs. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 52, p. 177-179, 1995.

INOVA PAULA SOUZA. **Technological prospecting tutorial**. 2015. Available in: <<http://www.inovapaulasouza.sp.gov.br/>>. Access in: 10 jan. 2017.

NATIONAL INSTITUTE OF INDUSTRIAL PROPERTY (INPI). **Patent families**. 2016. Available in: <<http://www.inpi.gov.br/servicos/perguntas-frequentes-paginas-internas/perguntas-frequentes-patente#patente>>. Access in: 3 jan. 2016.

NATIONAL INSTITUTE OF INDUSTRIAL PROPERTY (INPI). **What are patents?** 2017. Available in: <<http://www.inpi.gov.br/servicos/perguntas-frequentes-paginas-internas/perguntas-frequentes-patente#patente>>. Access in: 3 jan. 2017.

MINISTRY OF HEALTH. **Dengue**. 2016. Available in: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/oministerio/principal/secretarias/svs/dengue>. Access in: 3 jan. 2016.

MINISTRY OF HEALTH. **Dengue: instructions for personnel to combat the vector: technical standards manual**. 3ed. Brasília: National Health Foundation, 2015.

MINISTRY OF HEALTH. **Zika virus in Brazil**. Brasília: Health Surveillance Secretariat. 2017.

MUNSTERMANN, L.E. **The yellow fever mosquito**. 1995. Available in: <<http://www.novomilenio.inf.br/ano97/9704ccha.jpg>>. Access in: 10 jan. 2017.

ORBIT INTELLIGENCE. **IP Business Intelligence**. 2017. Available in: <https://www.questel.com/software/ipbi/orbit-intelligence/> Access in: 20 Jan. 2017.

PESSÔA, S.B.; MARTINS, A.V. **Medical Parasitology**. 11ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982. p. 1002.

PINHEIRO, F.P.; CORBER, S.J. Global Situation of Dengue and dengue Haemorrhagic fever, and its Emergence in the Americas. **World Health Statistics Quarterly**, Geneve, v. 50, n. 3/4, p. 161-169, 1997.

REITER, P. Oviposition, dispersal, and survival in *Aedes aegypti*: Implications for the efficacy of controls strategies. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, Larchmont, v. 7, p. 261 – 273, 2007.

REITER, P.; GUBLER, D. J. Surveillance and control of urban dengue vectors. *In*: GUBLER, D. J.; KUNO G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. New York: CAB International Publication, 1997. p. 45-60.

ZAHIRI, N.; MANFRED, E. Oviposition attraction and repellency of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) to waters from conspecific larvae subject to crowding, confinement, starvation, or infection. **Journal of Medical Entomology**, Honolulu, v. 35, n. 5, p.782-787, 1998.

ZARA, A. L. S. et al. Strategies for controlling *Aedes aegypti*: a review. **Epidemiology and Health Services**, Brasília, v. 25, n. 2, p. 391-404, 2016.

CONTRIBUIÇÕES DAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS NO RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Sonia Pantoja Nascimento

Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão - UniFacema, Caxias-MA.

Rosalba Maria Costa Pessoa

Universidade Federal do Piauí - UFPI
Teresina-PI.

Monyka Brito Lima dos Santos

Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão - UniFacema, Caxias-MA.

Glauto Tuquarre Melo do Nascimento

Universidade Federal do Piauí – UFPI
Teresina - PI.

Bianca Liguori de Souza

Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão - UniFacema, Caxias-MA.

Naura Lúcia da Silva Feitosa

Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão - UniFacema, Caxias-MA.

Alba Caroline Lopes

Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão - UniFacema, Caxias-MA.

Renata Hanna Pessoa Sampaio

Faculdade Integral Diferencial – FACID
Teresina - PI.

Camila Leanne Teixeira Coêlho de Sousa

Universidade Estadual do Maranhão – UEMA
Caxias-MA.

Giuvan Dias de Sá Junior

Universidade Estadual do Maranhão – UEMA
Caxias-MA.

Edivania Silva de Sá

Universidade Estadual do Maranhão – UEMA
Caxias-MA.

Thaismária Alves de Sousa

Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão - UniFacema, Caxias-MA.

RESUMO: O Rastreamento do câncer de mama é uma atividade que requer o agrupamento e acompanhamento de uma população-alvo, a equipe de saúde da atenção básica é essencial nas ações previstas pelas políticas públicas de saúde para o controle do câncer de mama. Com esta pesquisa, objetivou-se analisar as características sociodemográficas e suas contribuições para o rastreamento do câncer de mama, para prevenção e controle dos índices de morbimortalidade por câncer de mama no município de Caxias-MA. Trata-se de um estudo exploratório, com abordagem quantitativa, realizado em uma Unidade Básica de Saúde situada no município de Caxias-MA, realizado com 70 mulheres assintomáticas acima de 20 anos, capturadas através da busca ativa aleatória. A coleta de dados ocorreu mediante aplicação de um questionário socioeconômico. A análise dos dados foi realizada por meio do programa estatístico SPSS 18.0. Das 70 mulheres, 51 foram capturadas pelo rastreamento organizado e 19

no rastreamento oportunístico de livre demanda durante as consultas de enfermagem; 50 % das mulheres tinham o ensino fundamental incompleto e renda menor que um salário mínimo; 54,3% estavam na faixa etária de 51 a >70 anos; 37,1% eram negras; 44,3 % eram casadas. Concluiu-se que a situação sociodemográfica dessa população deixa-a em estado vulnerável para o desenvolvimento do câncer de mama. Portanto há necessidade do fortalecimento dos serviços de educação em saúde e ações sociais para proporcionar e garantir diagnóstico precoce através do rastreamento organizado e conseqüentemente qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVES: Câncer de Mama. Programas de Rastreamento. Cuidados de Enfermagem.

CONTRIBUTIONS OF SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS IN THE TRAINING OF BREAST CANCER

ABSTRACT: Breast cancer screening is an activity that requires the grouping and follow-up of a target population; the primary health care team is essential in the actions foreseen by public health policies for the control of breast cancer. The aim of this research was to analyze the sociodemographic characteristics and their contributions to breast cancer screening for the prevention and control of breast cancer morbidity and mortality rates in the city of Caxias-MA. This is an exploratory study, with a quantitative approach, carried out in a Basic Health Unit located in the city of Caxias-MA, with 70 asymptomatic women over 20 years old, captured through random active search. Data were collected using a socioeconomic questionnaire. Data analysis was performed using the statistical program SPSS 18.0. Of the 70 women, 51 were captured by organized screening and 19 in the opportunistic free-demand screening during nursing consultations; 50% of women had incomplete primary education and income less than a minimum wage; 54.3% were in the age range of 51 to > 70 years; 37.1% were black; 44.3% were married. It was concluded that the sociodemographic situation of this population leaves it in a vulnerable state for the development of breast cancer. Therefore, there is a need to strengthen health education services and social actions to provide and guarantee early diagnosis through organized screening and consequently quality of life.

KEYWORDS: Breast Cancer. Tracking Programs. Nursing care

1 | INTRODUÇÃO

O Câncer de Mama é um dos mais frequentes entre as mulheres no Brasil e Europa, entretanto, trata-se de um câncer com bom prognóstico se diagnosticado e tratado em estágios iniciais, outrossim, as características sociodemográficas contribuem diretamente no desenvolvimento do câncer e negativamente no acesso ao rastreio precoce do câncer de mama (DI SALVO et al., 2017).

A equipe de saúde da atenção básica é essencial no rastreamento, em relação as

ações previstas pelas políticas públicas de saúde para o controle do câncer de mama, deve desenvolver atividades diárias para detecção precoce e prevenção, o enfermeiro é a principal figura dessa equipe, a autonomia de suas práticas de atendimento integral às mulheres, consulta de enfermagem, atenção domiciliar, coordenar e supervisionar o trabalho dos agentes comunitários de saúde e da equipe, bem como o vínculo profissional/paciente que é o diferencial da enfermagem (CAVALCANTE et al., 2013).

Rastreamento do câncer de mama é uma atividade que requer o agrupamento e acompanhamento de uma população-alvo e conclui com o diagnóstico das lesões suspeitas e, por fim, tratamento e acompanhamento, para tal, faz-se necessário a obtenção de informações gerais da paciente que venham identificar possíveis fatores de risco relacionados aos determinantes sociais de saúde (PACELLI et al., 2014).

Corroborando com esses dados, a pesquisa de Lorenzo, Mauad e Vieira (2013) identifica como barreira relacionada ao sistema de saúde as dificuldades de acesso a serviços de saúde na realização dos exames e a demora tanto para marcar quanto para receber os resultados, sendo que as ações ativas de rastreio a partir de exames de mamografia na população alvo, contribui positivamente para diagnóstico precoce e sobrevivência.

As mulheres que compartilham dos menores índices socioeconômico apresentam baixos níveis de sobrevivência após diagnosticadas com câncer de mama em comparação com as mulheres socioeconomicamente estáveis. Ao aplicar ações de rastreio pode-se reduzir o estágio de desenvolvimento do câncer pelo diagnóstico precoce, iniciando imediatamente os cuidados apropriados e reduzir as desigualdades na sobrevivência do câncer de mama sem distinções sociais (PACELLI et al., 2014).

Quanto aos mais, não basta rastrear e tratar o câncer para manter a sobrevivência, é necessário manter um padrão atuante dos programas socioeducativos em saúde para a contínua mobilização e acompanhamento das mulheres que trataram o câncer de mama, pois foi identificado o risco adicional de recidiva e metástase após algum tempo do diagnóstico e tratamento do câncer de mama, principalmente >65 anos (DI SALVO et al., 2017).

A relevância desta pesquisa ressalta-se na necessidade de identificar a população feminina que mais necessita de ações eficazes e práticas de saúde eficientes no rastreamento do câncer de mama. Embora sejam muitas as políticas de saúde voltadas a prevenção do câncer de mama, os percentuais de adoecimento e diagnósticos tardios ainda se mostram elevado em todo o Brasil, o que justifica a indispensabilidade de pesquisa nesta área de abrangência.

O desenvolvimento deste estudo está relacionado à fatores sociodemográficos que dificultam a adesão às ações de rastreamento, com esse propósito, objetivou-se analisar as características sociodemográficas e suas contribuições no rastreamento do câncer de mama, para que fossem pensados métodos de prevenção e controle do Câncer de Mama no município de Caxias-MA, através de ações sociais e educação em saúde para mobilizar com eficácia a classe sociodemográfica menos favorecida.

2 | METODOLOGIA

Estudo exploratório, com abordagem quantitativa, realizado em uma Unidade Básica de Saúde situada no município de Caxias-MA, com uma amostra de 70 mulheres assintomáticas >20 e >70 anos, capturadas através da busca ativa e livre demanda, a pesquisa foi realizada com as mulheres que compareciam a Unidade Básica de Saúde (UBS) e aceitavam participar da pesquisa, consolidando seu consentimento por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram excluídas do estudo as mulheres menores de 20 anos, bem como aquelas que não exerciam de suas capacidades mentais e civis plenas. A amostra foi composta por conveniência, onde as mulheres foram investigadas diariamente à medida que se realizaram as primeiras consultas de enfermagem os retornos a UBS para apresentação de exames realizados.

Na coleta de dados foi utilizado um formulário com questões relacionadas às condições socioeconômicas e o rastreamento do Câncer de Mama. A análise de dados foi realizada por meio do programa estatístico SPSS 18.0. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Ciência e Tecnologia do Maranhão – UniFacema (CAAE nº 65864217.3.0000.8007) e conforme a resolução ética em pesquisa 466/2012 e assinatura do TCLE pelos pesquisados.

3 | RESULTADOS

A tabela 01 discrimina a quantidade de pacientes capturadas em cada tipo de rastreamento, onde 51 (73%) mulheres foram no rastreamento organizado que ocorreu de maio a julho de 2017, e 19 (27%) no rastreamento oportunístico que foi desenvolvido nos meses de maio a agosto de 2017.

Variável	Nº (Frequência)	% (Porcentagem)
1-Rastreamento Organizado (R. Org.)	51	73
2-Rastreamento Oportunistico (R. Op.)	19	27
Total	70	100

Tabela 01: Discriminação da quantidade de pacientes capturadas no rastreamento organizado e oportunístico em uma Unidade Básica de Saúde no período de maio a agosto de 2017, Caxias-MA. Brasil. (n 70).

Fonte: Pesquisa direta. Caxias - Ma, 2017.

A tabela 02 pertence aos dados sociodemográficos coletados das 70 participantes que foram capturadas através da busca ativa, como as de livre demanda realizadas na UBS, no período de maio a agosto de 2017, na cidade de Caxias-MA, abordando os seguintes aspectos: faixa de idade, raça/cor, estado civil, nível de escolaridade, bairro e trabalho.

Variável	Nº	%
Dados sociodemográficos		
Faixa de Idade		
21-30 anos	3	4,3
31-40 anos	17	24,3
41-50 anos	12	17,1
51-60 anos	17	24,3
61-70 anos	14	20
Acima dos 70 anos	7	10
Total	70	100
Raça/Cor		
Parda	34	48,6
Negra	26	37,1
Branca	10	14,3
Total	70	100
Estado Civil		
Divorciada	3	4,3
Separada	5	7,1
Viúva	10	14,3
Casada	31	44,3
Solteira	21	30
Total	70	100
Nível de escolaridade		
Superior	2	2,9
Médio	14	20
Fundamental	15	21,4
Analfabeto	39	55,7
Total	70	100
Bairro/local que reside		
Volta redonda	61	87,1
Vila lobão	5	7,1
1º Distrito de Caxias	1	1,4
Vila alecrim	1	1,4
2º Distrito de Caxias	1	1,4
São João do Soter	1	1,4
Total	70	100
Trabalha/Ocupação		
Aposentado	25	35,7
Não	31	44,3
Sim	14	20
Total	70	100

Tabela 02: Caracterização sociodemográfica das 70 pacientes capturadas através da busca ativa e livre demanda em uma Unidade Básica de Saúde no período de maio a agosto de 2017. Caxias-MA. Brasil. (n 70).

Fonte: Pesquisa direta. Caxias - Ma. 2017.

A primeira variável trata sobre a faixa de idade das participantes do estudo, constatou-se que 3 (4,3%) possuem idade entre 21-30 anos, 17 (24,3%) estão entre 31-40, 12 (17,1%) tem idade entre 41-50 anos, 17 (24,3%) encontram-se entre as idades de 51-60 anos, 14 (20%) estão entre 61-70, e 7 (10%) tem idade acima de 70 anos.

No que se refere a raça/cor 34 (48,6%) são pardas, 26 (37,1%) são negras e

10 (14,3%) são brancas. Na terceira variável retrata o estado civil e obteve-se os seguintes dados, 3 (4,3%) são divorciadas, 5 (7,1%) separadas, 10 (14,3%) viúvas, 31 (44,3%) casada e 21(30%) são solteiras. Dentre os dados de nível de escolaridade confirmaram-se os seguintes resultados: 2 (2,9%) possuem nível superior, 14 (20%) possuem ensino médio, 15 (21,4%) ensino fundamental e 39 (55,7%) são analfabetas.

Quanto ao local que residem, averiguou-se que 61 (87,1%) das mulheres residem no bairro Volta Redonda (área da pesquisa), 51 (72,8%) foram capturadas através da busca ativa, e as demais 19 (27,1%) na livre demanda indo diretamente a UBS, sendo elas distribuídas da seguinte maneira, 5 (7,1%) são do bairro Vila Lobão, 1 (1,4%) pertence ao 1º Distrito de Caxias-MA (zona rural), 1 (1,4%) a Vila Alecrim, 1 (1,4%) ao 2º Distrito de Caxias-MA (zona rural) e apenas 1 (1,4%) foi identificada como de São João do Soter –MA, cidade localizada a 55km de Caxias – Ma. A sexta variável relacionada ao trabalho/ocupação, 25 (35,7%) são aposentadas, 31 (44,3%) não trabalham e 14 (20%) referiram exercer algum tipo de ocupação.

4 | DISCUSSÃO

Estudos das características sociodemográficas podem contribuir para o rastreamento do câncer de mama, os resultados desta pesquisa apontaram que quando a equipe de saúde buscou rastrear mulheres com câncer de mama de forma organizada localizando 73% das mulheres participantes do estudo, enquanto que o método de rastreamento oportunístico, que espera as mulheres buscarem a unidade de saúde, detectou apenas 27% da amostra.

A insuficiência de busca ativa e organizada é responsável pelos altos índices de câncer de mama em estágios graves. Assim, pode-se atestar que a necessidade de reorganizar as estratégias de busca ativa de pacientes com câncer de mama, ao estabelecer critérios de busca o profissional enfermeiro poderá detectar um percentil significativo o que contribuirá para o diagnóstico precoce e um tratamento eficaz (DIANATINASAB et al., 2018).

Dentre todas os percentuais que determinam a faixa etária das pacientes pesquisadas, observou-se que as mulheres >61 a >70 anos de idade contabilizam apenas 30% da amostra, ou seja, quanto maior a idade, menor a procura pelos serviços de controle e diagnóstico do câncer.

Uma pesquisa realizada com 1.893 mulheres apontou que a idade média para o diagnóstico do câncer de mama é de 62 anos, pois 56,4% das mulheres eram menores de 65 anos, sendo que as mulheres pobres estão mais propensas de desenvolver câncer, principalmente em estágio avançado do tumor, ademais, em mulheres com idade inferior a 65 anos, o risco cumulativo de recorrência do câncer é ponderal se a paciente apresentar baixos níveis socioeconômico (CAVALCANTE et al., 2013).

Quanto a caracterização da raça/cor, constatou-se que a menor parcela da

amostra é composta por mulheres brancas, representando apenas 14,3%, estes valores contradizem os resultados apontados em uma pesquisa realizada com 67.511 mulheres no Brasil, onde foram entrevistadas acerca da busca por prevenção do câncer de mama via realização de mamografias e exames de mama, em resultado, notaram que as mulheres brancas realizavam exame mamográfico com mais frequência, peculiaridade que reverbera uma padrão elevado de prevenção contra o câncer de mama entre as autodeclaradas brancas, o que é bom pois as mulheres brancas tem propensão para desenvolver câncer de mama (RODRIGUES; CRUZ; PAIXÃO, 2015).

Os maiores percentuais da amostra com relação ao estado civil apontaram que 44,3% das mulheres rastreadas eram casadas e 30% eram solteiras, estes percentuais confrontam o produto final de outra pesquisa realizada no Iran, que objetivou verificar o atraso pela busca de cuidados médicos, tal estudo denotou que as mulheres solteiras diagnosticadas demoravam mais tempo para buscar os serviços de saúde em comparação com as casadas (DIANATINASAB et al., 2016).

Em relação a variável escolaridade os resultados apontam que a amostra é 55,7% analfabeta, o que pode ser relacionado aos resultados de outra pesquisa que revela uma média entre os níveis de escolaridade de pacientes diagnosticadas com câncer de mama, onde 87,42% também eram analfabetas, em média 72,48% das pacientes diagnosticadas eram da área rural, no entanto os resultados deste estudo compravam o inverso, pois 87,1% da amostra rastreada eram residentes da zona urbana, percentual este que pode ser associado a facilidade de acesso e proximidade aos serviços de saúde (DIANATINASAB et al., 2016).

Para Dasgupta et al., (2017), as desigualdades geográficas, ou seja, morar em zonas rurais, onde a assistência à saúde não é algo de excelência, pode ser um indicador para estágios do câncer de mama mais elevados e por isso esse grupo de pessoas devem ser assistido com políticas públicas específicas. Da amostra pesquisada neste estudo, uma parcela pequena residia em áreas rurais, sendo 1,4% pertencente ao 1º Distrito de Caxias - MA e 1,4% ao 2º Distrito de Caxias - Ma.

Segundo as características da variante ocupação, a amostra da pesquisa aponta que 80% das pacientes não trabalhavam e/ou eram aposentadas, fato que pode ser associado a disponibilidade para buscar os serviços de saúde, visto que estes percentis de mulheres não desenvolvem atividades laborais. Um estudo publicado em 2017 nos Estados Unidos, avaliou a relação das características ocupacionais com o possível desenvolvimento e diagnósticos de câncer, com isso, constataram que as características sociodemográficas podem complementar o rastreamento do Câncer de Mama e outros canceres, podendo ajudar no controle e diagnóstico prematuro (FEDEWA et al., 2017).

Observou-se uma desigualdade significativa no rastreamento do câncer quando relacionado as características ocupacionais e sociodemográficas dos indivíduos, a predominância dos diagnósticos de vários tipos de cânceres, dentre eles o de mama, estão diretamente relacionados a instabilidade financeira e ao baixo nível

socioeconômico, evidenciando a necessidade de um plano metodológico de saúde pública arrojado que de modo amplo e integral aperfeiçoe a busca ativa do câncer de mama na população que aponta maior vulnerabilidade (CARROLL et al., 2017).

5 | CONCLUSÃO

Informar as mulheres durante consultas de rotina, sobre os sinais comuns do câncer de mama, fatores de riscos, a idade em que devem iniciar o rastreamento, treinando e estimulando a realização do autoexame de mama são medidas eficazes para reduzir o atraso no diagnóstico de câncer de mama. Ademais, capacitar os profissionais de saúde, principalmente os que atuam em áreas de níveis socioeconômicos e demográficos menos favorecidos, fornecendo serviços de diagnóstico acessíveis e eficazes para reduzir o atraso do diagnóstico.

As desigualdades sociais de modo geral, são características predominantes para o diagnóstico de câncer de mama em estágio avançado, reverberado pelas barreiras impostas no acesso aos serviços de diagnóstico que possibilitam a detecção precoce, o que reduz a qualidade da busca ativa e das estratégias de saúde na redução de diagnósticos do câncer de mama já em estágios elevados e com baixo índice de cura.

Ao buscar as pacientes de modo direto, levando em consideração suas características socioeconômicas e demográficas, os profissionais médicos e enfermeiros promovem maior proximidade entre a equipe profissional e o público alvo possibilitando diagnósticos precoces. Para que o rastreamento ativo seja eficaz e eficiente, a equipe da Estratégia de Saúde da Família deve realizar o acompanhamento o mais próximo possível da comunidade, pois assim conhecerá os problemas socioeconômicos e demográficos que as impedem de fazer seu seguimento. A população tem um conhecimento mínimo sobre métodos de rastreio de câncer de mama, e ainda à carência de ações voltadas para essa temática, apesar de tantos investimentos realizados.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução 466/12. Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.** Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2012. Disponível em from:<http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html>. Acesso em: 15 jun 2017.

CARROLL, R. et al. **Assessment of spatial variation in breast cancer-specific mortality using Louisiana SEER data.** Soc Sci Med., v.193, p.1-7, 2017. Available from:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28985516>>. Access in: 15 set 2017.

CAVALCANTE, S. A. M. et al. **Ações do Enfermeiro no Rastreamento e Diagnóstico do Câncer de Mama no Brasil.** Revista Brasileira de Cancerologia, v.59, n.3, p.459-466, 2013. Disponível em from:<http://www1.inca.gov.br/rbc/n_59/v03/pdf/17-revisao_literatura-aco-es-enfermeiro-rastreamento-diagnostico-cancer-mama-brasil.pdf>. Acesso em: 15 set 2017.

DASGUPTA, P. et al. Geographical differences in risk of advanced breast cancer: Limited evidence for reductions over time, Queensland, Australia 1997-2014. *The Breast*, v.36, p:60-66, 2017. Available from:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28985515>>. Access in: 15 set 2017.

DIANATINASAB, M, et al. Impact of social and clinical factors on diagnostic delay of breast cancer: A Cross-sectional Study. *Medicine (Baltimore)*, v.95, n.38, e4704, 2016. Available from:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27661018>>. Access in: 15 set 2017.

DIANATINASAB, M. et al. Socioeconomic Factors, Health Behavior, and Late-Stage Diagnosis of Breast Cancer: Considering the Impact of Delay in Diagnosis. *Clin Cancer da mama*, v.18, n.3, p:239-245, 2018. Available from:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29033239>>. Access in: 15 set 2017.

DI SALVO F. et al. Socioeconomic deprivation worsens the outcomes of Italian women with hormone receptor-positive breast cancer and decreases the possibility of receiving standard care. *Oncotarget*, v.8, n.40, p:68402-68414, 2017. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5620266/>>. Access in: 15 set 2017.

FEDEWA, S.A. et al. **Disparities in cancer screening by occupational characteristics.** *Prev Med.*, v.105, p:311-318, 2017. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28987332>>. Access in: 15 set 2017.

LORENÇO, T.S.; MAUAD, E.C.; VIEIRA, R.A.C. **Barreiras no rastreamento do câncer de mama e o papel da enfermagem: revisão integrativa.** *Revista Brasileira de Enfermagem*. 66(4):585-91, 2013. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/reben/v66n4/v66n4a18.pdf>>. Acesso em: 15 set 2017.

PACELLI, B. et al. Does breast cancer screening level health inequalities out? A population-based study in an Italian region. *Eur J Public Health*, v.24, n.2, p:280-5, 2014. Available from:< <https://academic.oup.com/eurpub/article/24/2/280/451823>>. Access in: 15 set 2017.

RODRIGUES, J.D.; CRUZ, M.S.; PAIXÃO, N.A. **An analysis of breast cancer prevention in Brazil.** *Ciência & Saúde Coletiva*, v.20, n.10, p:3163-3176, 2015. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v18n3/pt_09.pdf>. Access in: 15 set 2017.

CONTROLE DO CÂNCER DE MAMA ATRAVÉS DO RASTREAMENTO ORGANIZADO NA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA

Sonia Pantoja Nascimento

Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão - UniFacema, Caxias-MA.

Rosalba Maria Costa Pessoa

Universidade Federal do Piauí - UFPI
Teresina-PI.

Monyka Brito Lima dos Santos

Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão - UniFacema, Caxias-MA.

Glauto Tuquarre Melo do Nascimento

Universidade Federal do Piauí - UFPI, Teresina - PI.

Bianca Liguori de Souza

Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão - UniFacema, Caxias-MA.

Naura Lúcia da Silva Feitosa

Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão - UniFacema, Caxias-MA.

Alba Caroline Lopes

Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão - UniFacema, Caxias-MA.

Renata Hanna Pessoa Sampaio

Faculdade Integral Diferencial – FACID
Teresina - PI.

Camila Leanne Teixeira Coêlho de Sousa

Universidade Estadual do Maranhão – UEMA
Caxias-MA.

Giuvan Dias de Sá Junior

Universidade Estadual do Maranhão – UEMA
Caxias-MA.

Edivania Silva de Sá

Universidade Estadual do Maranhão – UEMA
Caxias-MA.

Thaismaria Alves de Sousa

Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão - UniFacema, Caxias-MA.

RESUMO: O rastreamento organizado do câncer de mama, é uma estratégia que contribui para o diagnóstico precoce e redução do estágio de apresentação do câncer. Objetivou-se aplicar as ações presentes no rastreamento organizado, para prevenção e controle dos índices de morbimortalidade do câncer de mama na população-alvo, juntamente com a equipe multidisciplinar da Estratégia Saúde da Família no município de Caxias-MA. É uma pesquisa do tipo quantitativa. A coleta de dados foi realizada através de formulários com perguntas fechadas aplicados a 70 mulheres assintomáticas acima de 20 anos, a amostra do estudo foi capturada através da busca ativa aleatória. Predomina o rastreamento oportunístico com 97,1%, 94,2% afirmam que o exame clínico das mamas e mamografia não são realizadas na UBS, quanto a orientação sobre a idade que deve fazer a primeira mamografia 71,0% afirmam que não foram orientadas. Através da busca ativa foram rastreadas 73%, destas, 37,2% compareceram as consultas agendadas, 41,1% não foram

a consulta e justificaram esquecimento do compromisso, 17,6% realizaram ECM e MMG e 13,7% levaram mais de dois meses para retornar à consulta com resultado do exame. Concluiu-se que há uma deficiência no que diz respeito ao grau de conhecimento acerca da prevenção do câncer de mama e dos agravos que ela pode vir a causar, por parte das usuárias e ausência nas práticas de enfermagem no que tange as atividades em educação em saúde voltadas para a prevenção e rastreamento do câncer de mama.

PALAVRAS-CHAVES: Câncer de mama. Programa de rastreio. Assistência de Enfermagem.

CONTROL OF BREAST CANCER THROUGH TRAINING ORGANIZED IN THE FAMILY HEALTH STRATEGY

ABSTRACT: Organized breast cancer screening is a strategy that contributes to the early diagnosis and reduction of the stage of cancer presentation. The objective was to apply the actions of the organized screening to prevent and control the morbidity and mortality rates of breast cancer in the target population, together with the multidisciplinary team of the Family Health Strategy in the city of Caxias-MA. It's quantitative research. Data collection was done using closed-ended questionnaires applied to 70 asymptomatic women over 20 years of age, the study sample was captured through the randomly active search. The opportunistic screening predominates with 97.1%, 94.2% affirm that the clinical examination of the breasts and mammography are not performed in the BHU, as well as the orientation on the age that the first mammography should do 71,0% affirm that they were not oriented. Through the active search, 73% were screened, 37.2% attended the scheduled appointments, 41.1% were not consulted and justified forgetting the commitment, 17.6% performed ECM and MMG and 13.7% took more than two months to return to the consultation with result of the examination. It was concluded that there is a deficiency in what refers to disrespect to the degree of knowledge about the prevention of breast cancer and of the injuries that it may cause, on the part of the users and absence in the nursing practices regarding the activities in education in health for the prevention and screening of breast cancer.

KEYWORDS: Breast cancer. Screening program. Nursing Assistance

1 | INTRODUÇÃO

O modelo de rastreamento organizado do câncer de mama, é uma estratégia de detecção precoce do câncer de mama dirigida às mulheres na faixa etária alvo, assintomáticas, formalmente convidadas para os exames periódicos, contribuindo para o diagnóstico precoce de lesões sugestivas do câncer. Nessa estratégia, destaca-se a importância da educação da mulher, que é realizada por profissionais de saúde que devem estar capacitados para o reconhecimento dos sinais e sintomas do câncer de mama, encaminhando pacientes e facilitando o acesso aos serviços (TESSER, D'

ÁVILAS, 2014).

O enfermeiro é fundamental na orientação e rastreamento primário do câncer de mama, deve realizar ações de atendimento integral, consulta de enfermagem com coleta de exame preventivo e exame clínico das mamas, solicitação de exames complementares, prescrever medicações, conforme protocolo ou outras normativas técnicas estabelecidas pelo gestor municipal, observadas as disposições legais da profissão; realizar atenção domiciliar, coordenar e supervisionar o trabalho dos agentes comunitários de saúde e da equipe de enfermagem da Unidade Básica de Saúde (UBS) (CAVALCANTE et al., 2013).

Porém, a pesquisa de Moraes et al. (2016), mostrou um elevado índice na falta de capacitação e conhecimento por parte dos profissionais de enfermagem, no rastreamento e acompanhamento de mulheres com câncer de mama, essa ausência de conhecimento teórico científico levou muitos enfermeiros a não realizar os exames de rastreamento de forma adequada, afetando assim as condutas tomadas para fim de controle e rastreamento do câncer de mama, o que interfere no bom prognóstico das pacientes, tendo em vista que o diagnóstico precoce é essencial para a excelência do tratamento e da cura.

Os motivos que levaram ao desenvolvimento do tema estão relacionados aos possíveis fatores que dificultam à adesão e as ações de rastreamento organizado do câncer de mama, com isso, elaborou-se a seguinte problemática: quais as dificuldades que impedem o acesso as medidas preventivas do câncer de mama na atenção primária, tendo como consequência um diagnóstico tardio de um possível câncer de mama? Assim objetivou-se avaliar o controle do câncer de mama através do rastreamento organizado na Estratégia de Saúde da Família do município de Caxias – MA.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa exploratória descritiva com abordagem quantitativa. Para Lakatos e Marconi (2011), este tipo de pesquisa é fundamental que transmitam informações claras e reais, permitindo a obtenção de um conhecimento amplo acerca do problema.

A pesquisa contou com uma amostra de 70 mulheres subdivididas em rastreamento organizado e rastreamento oportunístico, com idade a partir de 20 anos, usuárias dos serviços de saúde de uma Unidade Básica de Saúde (UBS) localizada no município de Caxias – MA. Foram excluídas do estudo as mulheres menores de 20 anos, bem como aquelas que não exerciam de suas capacidades mentais e civis plenas.

Após convite para participar do estudo e mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, a coleta de dados ocorreu mediante a aplicação de formulário composto por perguntas fechadas, onde no ato da entrevista às mulheres da busca ativa, as mesmas foram convidadas à consulta de enfermagem que ocorreram

no período de maio a agosto de 2017, intercalando entre os turnos da manhã e tarde.

Para a coleta de dados, as consultas de enfermagem foram acompanhadas na UBS de pesquisa. A análise de dados foi realizada por meio do programa estatístico SPSS 18.0. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Ciência e Tecnologia do Maranhão-UniFacema (CAAE nº 65864217.3.0000.8007) e conforme a resolução ética em pesquisa 466/2012.

Ao término do estudo, ações de educação em saúde, orientações para prevenção do Câncer de Mama e autoexame das mamas, foram realizadas em palestra com as mulheres, com ênfase no público alvo. Estes resultados foram apresentados ao Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão - UniFacema em exposição oral e impressa, por meio de relatório final e também foram disponibilizados em meio impresso aos gestores Municipais e Secretaria Municipal de Saúde de Caxias-MA.

3 | RESULTADOS

A tabela 1 corresponde aos dados coletados das participantes da pesquisa a respeito do tipo de rastreamento que acontece na área de pesquisa, prevalecendo com 97,1% o rastreamento oportunístico, sendo o rastreamento organizado o principal objetivo da pesquisa, este foi informado por apenas 2,8% da população entrevistada, quando indagadas a respeito das ações de rastreamento do câncer de mama como, ECM e solicitação de MMG, feito pelo profissional de enfermagem, 94,2% relataram que não são realizadas tais ações e apenas 5,7% afirmaram ocorrer tais intervenções.

Quando indagadas se algum profissional da UBS de referência já as orientaram sobre a idade que devem realizar a primeira mamografia, 71,4% relataram que nunca foram orientadas e 20% foram orientadas a fazer após os 50 anos, há uma pequena porcentagem (2,8%) que foram instruídas a fazer o exame antes dos 50 anos e 4,2% a realizar sem nenhuma restrição.

Tipo de rastreamento e ações de enfermagem		N	%
Qual tipo de rastreamento do câncer de mama é realizado em sua UBS?	Oportunístico	68	97,1
	Organizado	2	2,8
Na UBS são realizadas ações de rastreamento do câncer de mama (Exame clínico das mamas/ solicitação de mamografia) pelo profissional de enfermagem?	Sim	4	5,7
	Não	66	94,2
Algum profissional da UBS orientou-a sobre a idade que deve fazer a primeira mamografia?	Sim, não há restrição	3	4,2
	Sim, após os 50 anos	14	20,0
	Sim, antes dos 50 anos	2	2,8
	Não recorda	1	1,4
	Não	50	71,4

Tabela 1: Rastreamento do câncer de mama e ações de enfermagem que ocorreu na UBS de referência, em Caxias-MA, 2017. (n=70).

A tabela 2 descreve o percurso da aplicação do rastreamento organizado do câncer de mama, apenas com as mulheres nas quais foi realizado busca ativa das mesmas, retratando todo o período desde o agendamento da consulta até o retorno para a mesma com os resultados dos devidos exames, realizando assim um acompanhamento minucioso de todas as etapas do rastreamento.

Dentre as 70 participantes da pesquisa 72,8% foram capturadas através da busca ativa, dessas que tiveram suas consultas de enfermagem agendadas 37,2% compareceram a mesma, das 62,7% que não se fizeram presente justificaram da seguinte forma: 7,8% adoeceram, 41,1% esqueceram, 5,8% alegaram ter tido outro compromisso no mesmo horário, na proporção de 3,9% houve as que se recusaram a consulta e as que viajaram no mesmo período.

Quanto aos exames realizados e solicitados no ato da consulta de enfermagem foi realizado apenas em 19,6% o ECM, pois as mesmas já possuíam exames de imagem recentes, ECM e MMG foi aplicado em 17,6%. No que se refere ao tempo de demora desde a consulta de enfermagem até o retorno com os resultados dos exames identificou-se que 13,7% levaram mais de 2 meses para poder retornar com os resultados e 3,9% tiveram que esperar mais de 1 mês.

Rastreamento organizado		N	%
Busca ativa		51	73,0
Retorno às consultas de enfermagem agendadas	Não	32	62,7
	Sim	19	37,2
Motivo de não comparecerem a consulta.	Adoeceu	4	7,8
	Esqueceu	21	41,1
	Compromisso no horário da consulta	3	5,8
	Recusa-se a consulta	2	3,9
	Viajou	2	3,9
	Não se aplica	19	37,2
	Exames realizados e solicitados.	Exame clínico das mamas (ECM)	10
ECM/ Mamografia		9	17,6
Não se aplica		32	62,7
Tempo desde a consulta de enfermagem com a solicitação dos exames até o retorno com o resultado dos mesmos.	>1 mês	2	3,9
	>2 meses	7	13,7
	Não se aplica	42	82,3

Tabela 2: Aplicação do rastreamento organizado do câncer de mama em 51 mulheres capturadas através da busca ativa em uma UBS em Caxias-MA, 2017. (n=51).

Fonte: Pesquisa direta. Caxias-MA, 2017.

4 | DISCUSSÃO

O rastreamento organizado é uma estratégia de detecção precoce para o câncer de mama que busca ativamente mulheres assintomáticas para identificação do câncer ou fatores de risco. (Barreto et al. (2012)

Predomina, na área de pesquisa, o rastreamento oportunístico, informado por 97,1% das pacientes entrevistadas, embora, segundo Moraes et al. (2016), que deixa claro em seu estudo descritivo, desenvolvido nas UBS de Ribeirão Preto-SP com 60 enfermeiros, que o mesmo não mantém regularidade e nem as intervenções correspondentes são estruturadas.

Comparando com o estudo de Teixeira et al. (2017), feito com 70 enfermeiros cujo objetivo foi analisar as ações realizadas pelos mesmos, concluiu que, esse profissional executa suas práticas no rastreamento oportunístico, dentre as que se destacam 97,1% realizam exame clínico das mamas e 88,6% indicavam a mamografia, porém eles não levavam em consideração as recomendações estabelecidas pelo Ministério da Saúde, como por exemplo, faixa etária e intervalo de tempo entre exames de rastreio, busca ativa e realização de reunião educativa sobre o câncer de mama dentre outras, ou seja, conclui-se que há uma deficiência na capacitação e na execução dessas atividades, sugerindo que haja uma qualificação desses profissionais.

Já no rastreamento organizado com percentil de 2,8%, deixa claro que há uma deficiência nas práticas dos métodos de rastreio do câncer de mama, no entanto pesquisas internacionais nos mostram a eficácia de um programa de rastreio, segundo estudo realizado na Hungria pelos autores Tóth et al. (2018) com 208 pacientes, apontou uma diminuição relevante nos índices de mastectomia, da mesma forma em outro estudo elaborado no Canadá pelos autores Eisen et al. (2018) com 24,811 pacientes declarou êxito em um padrão de triagem organizado, onde reduz o tempo de espera após especialista.

Já no Brasil na região metropolitana de São Paulo, realizou-se um estudo de revisão integrativa produzido pelos autores Gerótica, Azevedo e Sanches (2016), onde os mesmos concluíram que prevenção do câncer de mama apresenta-se diretamente associada ao diagnóstico e rastreamento precoce.

A inaplicabilidade da busca ativa e organizada é responsável pelos altos índices de câncer de mama em estágios graves, o que demonstra a necessidade de reorganizar as estratégias de busca ativa de pacientes assintomáticas para controle do câncer de mama. Ao estabelecer critérios de busca, o profissional enfermeiro poderá usar dados sociodemográficos de sua área/comunidade para detectar um percentil significativo de pacientes com riscos para câncer de mama, o que contribuirá para o diagnóstico precoce e um tratamento eficaz (DIANATINASAB et al., 2018; NASCIMENTO et al., 2017).

No que desrespeito a variável, ações de rastreamento do câncer de mama, na qual prevalece com 94,2% a não realização das mesmas, justifica-se no estudo descritivo

elaborado pelos autores Zapponi, Tocantins e Vargens (2015) no Rio de Janeiro, feito com 12 enfermeiros, cujo os objetivos eram identificar as ações desenvolvidas pelos mesmos na atenção à saúde da mulher, o mesmo averiguou que a maioria das ações do enfermeiro estava focada mais no período gestacional, deixando a desejar a sua atuação nas práticas preventivas do câncer de mama.

Outra abordagem sobre esta questão se encontra em uma pesquisa do tipo exploratória e descritiva, realizada com 40 mulheres por Arruda et al. (2015), onde é relatado que 70% das participantes não tem suas mamas examinadas (ECM) no ato da consulta de enfermagem, ou seja, há uma escassez na conduta de enfermagem cujo um dos objetivos seria identificar precocemente o câncer de mama, tal como citado por Moraes et al. (2016), onde ele relata que 30,0% desses profissionais também não realizam o ECM por falta de conhecimento.

Dentre as competências do enfermeiro nas ações de controle do câncer de mama, vale enfatizar as principais: consulta de enfermagem; ECM conforme faixa etária; requisitar e analisar exames segundo os protocolos locais; direcionar e acompanhar nos serviços de referência, e desempenhar atividades de educação em saúde, no que tange a conscientização da população acerca da prevenção do câncer de mama (TEIXEIRA et al., 2017).

A variável onde questiona a participante a respeito, se a mesma já foi orientada pela equipe de enfermagem, sobre a idade que deve fazer a primeira mamografia, 71,4% responderam que nunca foram orientadas

Contraopondo-se aos dados, o estudo de Silva e Riul (2012), do tipo descritivo, cujo o objetivo de sua pesquisa foi identificar o grau de conhecimento da população acerca dos exames de rastreio do câncer de mama, onde 94,44% das pacientes relatam estar informadas da periodicidade a ser feito o exame, porém destas, apenas 50,0% já haviam realizado o mesmo, chegando a concluir que há uma necessidade de orientação por parte dos enfermeiros acerca dos danos que o câncer de mama pode causar devido a um diagnóstico tardio.

Ainda sobre as orientações que os profissionais devem repassar as pacientes com relação a idade de começar a fazer a mamografia, é afirmado de tal conhecimento por 20,0% das mesmas, neste sentido assemelha-se ao estudo de Sousa, Guimarães e Sauge (2017), cujo sua pesquisa tem por objetivo investigar a associação entre o conhecimento e a prática dos exames de rastreamento do câncer de mama, averiguou-se que 35,9% tem conhecimento da idade recomendada para o início do rastreamento.

Quanto as ações de enfermagem que foram aplicadas de forma sucinta no rastreamento organizado, iniciando pela busca ativa onde conseguiu-se atingir uma percentagem de 73,0% da população em pesquisa, associando ao estudo de Kebian e Oliveira (2015), realizado no estado do Rio de Janeiro, no qual o objetivo foi descrever as práticas de cuidados desenvolvidas por enfermeiros e ACS da atenção básica, onde ambos, confirmam realizar tais ações assistenciais, como a busca ativa direcionada a prevenção. As ações de enfermagem não podem ser restritas apenas à UBS, devem ir

além da estrutura física da unidade, com a busca ativa é possível identificar as causas que tornam inacessível o comparecimento do usuário a UBS.

Outra abordagem importante sobre esta questão foi na pesquisa de Renck et al. (2014), onde o mesmo objetiva avaliar um programa de prevenção e diagnóstico de câncer de mama, nesta, utilizou um mamomóvel para efetuar a busca ativa da população de diferentes municípios de Rio Grande do Sul, foram examinadas 8,607 mulheres, destas, 37 casos foram diagnosticados com câncer de mama. Percebe-se que a disposição da equipe em buscar o público alvo ultrapassou as barreiras que inviabilizam o acesso aos métodos de diagnóstico precoce do câncer de mama, com essa intervenção pôde-se determinar casos que teriam sido retardados se não houvesse a busca ativa.

Na variável que se refere as pacientes que compareceram a consulta agendada de enfermagem, correspondeu apenas a 37,2%, o que demonstrou um certo desinteresse por parte das faltosas (62,7%), de acordo com suas justificativas, o que diverge da pesquisa realizada por Souza et al. (2012), em que seu objetivo foi interpretar o que o usuário entende por consulta de enfermagem na atenção básica, como resultado ele constatou que o usuário tem o enfermeiro como uma pessoa receptiva, que no decorrer da consulta de enfermagem ele consegue estabelecer uma comunicação efetiva, concluindo que a consulta de enfermagem é uma ferramenta consideravelmente relevante, que este profissional dispõe para aplicar na execução de práticas de promoção e prevenção não somente do câncer de mama, mas de outros danos à saúde.

No que se refere aos motivos do não comparecimento a consulta de enfermagem, justificado pelas faltosas, 41,1% da amostra esqueceram, dentre outras justificativas como, ter outro compromisso no mesmo horário da consulta, viajou, adoeceu e as que se recusaram.

Alguns estudos internacionais indicam que há uma forte influência do nível educacional sobre os índices de sobrevivência por câncer de mama, ou seja, o desinteresse por parte das faltosas, pode estar relacionado a falta de instrução acerca das medidas de prevenção e controle do câncer de mama, pois a falta de orientação pode gerar retardo no diagnóstico precoce, evidenciado pelo estudo de Pacelli et al. (2013), onde o mesmo descreve que a proporção de câncer avançado foi maior entre mulheres de baixo nível educacional (61,2%) em comparação com alto nível educacional (50,8%).

Ainda sobre a mesma variável Gonçalves et al. (2014) ressalta em seu estudo descritivo, do qual objetiva identificar as dificuldades no acesso aos cuidados de saúde para o câncer de mama na visão das usuárias, o mesmo concluiu que as condições socioculturais também influenciam no déficit de conhecimento, tendo como consequência o atraso na procura pelos serviços de saúde, esta evidência pode ser elucidada pelo índice de baixa escolaridade, ponto importante para diagnóstico precoce do câncer de mama.

Quanto aos principais exames de rastreio, foram realizados ECM (19,6%) e MMG (17,6%), de acordo com faixa etária e intervalo de tempo. O ECM é o método que o profissional de saúde, enfermeiro, pode usar para orientar, de forma preventiva, as usuárias sobre o câncer de mama, é um componente associado a busca de lesões suspeitas de câncer de mama, e critério importante no diagnóstico precoce (BRASIL, 2013).

Segundo Romanoff et al. (2017), em seu estudo feito com mulheres no Peru, constatou que 46,0% relataram história de exame clínico das mamas, concluindo, que as mulheres que realizam o ECM preliminar, têm maior possibilidade de serem detectadas com a patologia em seu estágio inicial, em comparação aos que nunca realizaram o ECM antecipado.

Outra abordagem sobre esta questão vem de Borges et al. (2016), em seu estudo ele faz uma relação entre as regiões Sul e Nordeste do Brasil, buscando avaliar a prevalência e os fatores associados a realização do ECM e MMG, assim, das que realizaram MMG a prevalência maior foi na região Sul com 58,6% e entre as que não realizaram, a prevalência foi maior na região Nordeste com 40,6%, o autor concluiu que, a não execução dos exames foi predominante em mulheres com menor escolaridade e renda familiar baixa.

A variável, tempo percorrido da consulta de enfermagem até o retorno com os exames solicitados, retrata em 13,7% dos casos demorou mais de dois meses para concluir todo o percurso. O enfermeiro juntamente a equipe multidisciplinar, é capaz de desempenhar ações desde a busca de mulheres assintomáticas, até o tratamento da neoplasia mamaria, entretanto em razão das desigualdades econômicas e socioculturais, levantam-se inúmeros obstáculos pertinentes ao rastreamento organizado (LOURENÇO, MAUAD, VIEIRA, 2013).

O tema supracitado é enfatizado por Mattos, Caleffi e Vieira (2013), que caracterizam a demora no atendimento como uma barreira do sistema de saúde, que restringe o acesso aos exames de rastreio, os autores externam dados que demonstram grande diferença de acesso por regiões, como por exemplo, no Maranhão 71,6% das mulheres nunca haviam realizado MMG, quanto que no Rio Grande do Sul 83,5% da população feminina já haviam realizado MMG nos últimos dois anos, ligando os baixos índices à baixa renda e escolaridade.

Gonçalves et al. (2014), também define esse tempo de espera como barreiras organizacionais ou dos serviços de saúde, estudo este realizado com 58 mulheres com câncer de mama no estado de Sergipe, ressaltando que, estes obstáculos foram enfrentados no período de investigação do câncer de mama, dentre as várias complicações, a demora para agendar consultas e exames prevaleceu com 38,6%, também é de relevância apontar que 7,7% mencionaram a demora para receber o resultado dos exames. O atraso para agendar a consulta e receber exames, foi classificado como um empecilho no que desrespeito a aquisição dos serviços de saúde com foco no câncer de mama, causando retardo no diagnóstico e efetuação do

tratamento.

5 | CONCLUSÃO

Com base nas informações coletadas, observou-se que, o tipo de rastreamento do câncer de mama realizado na UBS é o oportunístico (91,1%), onde o enfermeiro espera que a paciente venha até o posto de saúde em busca dos serviços de saúde, esse tipo de rastreamento não facilita a identificação do câncer de mama e retarda o diagnóstico precoce. Em contrapartida, o rastreamento organizado possibilita a busca ativa, detectando uma população assintomática e diagnosticando precocemente.

Foi através do rastreamento organizado que este estudo capturou 57 mulheres (73%), o rastreamento ocorreu com a implementação de ações de busca ativa, informações e orientações acerca do câncer de mama, atividades de educação em saúde, consultas de enfermagem com realização do ECM e solicitação de MMG. Com essas intervenções foi possível identificar os problemas que dificultaram o rastreamento do câncer de mama.

Dentre os fatores que dificultaram, observou-se que as pacientes que não compareceram as consultas agendadas (62,7%), o maior motivo foi, o esquecimento (41,1%) e a duração de tempo, que foi desde a consulta de enfermagem com a solicitação da MMG, até o retorno com o resultado do mesmo, que excedeu 2 meses.

Estes resultados podem estar relacionados a falta de conhecimento e informação sobre a importância do diagnóstico precoce e a gravidade do câncer de mama. Outro fator que impediu o diagnóstico prévio do câncer de mama é que o enfermeiro no ato da consulta de enfermagem não realiza o ECM (94,2%), exame este que torna possível a detecção de nódulos palpáveis.

Com isso, concluiu-se que, educação em saúde não é trabalho fácil, principalmente quando se refere as mulheres assintomáticas, por não se sentirem doentes menosprezam os riscos aos quais estão vulneráveis, é necessário que haja uma capacitação não somente do profissional de enfermagem quanto a importância de educar essa população, de levar a informação além dos muros da UBS e ter a preocupação de que o objetivo foi atingido ou não, mas também capacitar as usuárias acerca das consequências de não procurar os serviços de saúde, da gravidade de um diagnóstico tardio, dos fatores de risco que podem ser modificados, dentre outras ações que o enfermeiro pode atuar efetivamente.

Somente então, o rastreamento ativo será eficaz e eficiente, a equipe deve acompanhar de perto a comunidade que presta assistência, pois assim conhecerá os problemas socioeconômicos e culturais, os fatores que dificultam o seguimento da assistência de enfermagem. É necessário que a equipe de saúde da UBS, principalmente o enfermeiro, tenha conhecimento e ponha em prática o método de rastreio organizado do câncer de mama e suas ações preventivas.

REFERÊNCIAS

- ARRUDA, R. L. et al., **Prevenção do câncer de mama em mulheres atendidas em Unidade Básica de Saúde**. Rev Rene, v.16, n.2, p.143-9, 2015. Disponível em <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=324038465002>>. Acesso em: 4 mai 2018.
- BARRETO, A. S. B.; MENDES, M. F. M. THULER, L. C. S.. **Avaliação de uma estratégia para ampliar a adesão ao rastreamento do câncer de mama no Nordeste Brasileiro**. Revista Brasileira Ginecológica Obstetra., v.34, n.2, p.86-91, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v34n2/a08v34n2.pdf>> Acesso em: 30 jun 2018.
- BORGES, Z. S. et al., **Exame clínico das mamas e mamografia: desigualdades nas regiões Sul e Nordeste do Brasil**. Revista Brasileira de Epidemiologia, v.19, n.1, p.1-13, 2016. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201600010001>>. Acesso em: 14 mai 2018.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Controles do câncer de colo do útero e mama. Cadernos de Atenção Básica**, n.13. 2 ed. Brasília. Editora do Ministério da Saúde. 2013.
- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 466/12 de 12/12/2012. **Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2012.
- CAVALCANTE, S. A. M. et al., **Ações do Enfermeiro no Rastreamento e Diagnóstico do Câncer de Mama no Brasil**. Revista Brasileira de Cancerologia, v.59, n.3, p.459-466, 2013. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/rbc/n_59/v03/pdf/17-revisao_literatura-acoes-enfermeiro-rastreamento-diagnostico-cancer-mama-brasil.pdf> Acesso em: 11 jul de 2018.
- DIANATINASAB, M. et al. **Socioeconomic Factors, Health Behavior, and Late-Stage Diagnosis of Breast Cancer: Considering the Impact of Delay in Diagnosis**. Clinical Cancer da mama, v.18, n.3, p. 239-245, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29033239>>. Acesso em: 2 mai 2018.
- EISEN, A. et al. **Genetic assessment wait time indicators in the High Risk Ontario Breast Screening Program** Andrea Eisen.
- Molecular Genetics & Genomic Medicine, v.6, p.213–223. 2018. Canadá. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mgg3.359>>. Acesso em: 4 mai 2018.
- GERÓTICA, R. M. G. AZEVEDO, R. L. SANCHES, T. P. **A importância da mamografia no diagnóstico precoce do câncer de mama**. Univ. Lusíada Ensino e Pesq., v.13, n.30, 2016. São Paulo. Disponível em: <revista.lusiada.br/index.php/ruep/article/view/598/u2016v13n30e598>. Acesso em: 04 mai 2018.
- GONÇALVES, L. L. C. et al. **Barreiras na atenção à saúde ao câncer de mama: percepção das mulheres**. Revista da Escola de Enfermagem da USP. v.48, n.3, São Paulo. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420140000300002>>. Acesso em: 11 mai 2018.
- KEBIAN, L. V. A.; OLIVEIRA, S. A. **Práticas de cuidado de enfermeiros e agentes comunitários de saúde da estratégia saúde da família**. Ciência Cuidado e Saúde, v.14, n.1, p.893-900, 2015. Disponível em: <www.periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/22466>. Acesso em: 9 mai 2018.
- LAKATOS, E. M; MARCONI, M. A. **Fundamentos de metodologia científica**. 7. ed. São Paulo: Atlas. p.103-138, 2011.
- LORENÇO, T. S.; MAUAD, E. C.; VIEIRA, R. A. C. **Barreiras no rastreamento do câncer de mama e o papel da enfermagem: revisão integrativa**. Rev Bras de Enferm., n.66, v.4, p.585-91, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reben/v66n4/v66n4a18.pdf>> Acesso em: 30 mai 2018.

- MATTOS, J. S. C.; CALEFFI, M. VIEIRA, R. A. C. V. **Rastreamento mamográfico no Brasil: resultados preliminares.** Rev Bras Mastologia, v.23, n.1, p.22-27, 2013. Disponível em: <www.rbmastologia.com.br/wp-content/uploads/2015/06/MAS-v23n1_22-27.pdf>. Acesso em: 11 mai 2018.
- MORAES, D. C. et al. **Rastreamento oportunístico do câncer de mama desenvolvido por enfermeiros da Atenção Primária à Saúde.** Rev Esc Enferm USP, v.50, n.1, 14-21, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v50n1/pt_0080-6234-reeusp-50-01-0014.pdf> Acesso em: 30 mai 2016.
- NASCIMENTO, S. P. et al. **Contributions of sociodemographic characteristics in the screening of Breast Cancer.** ReonFacema, v.3, n.2, p.338-344, 2017. Disponível em: <<http://www.facema.edu.br/ojs/index.php/ReOnFacema/issue/view/8>>. Acesso em: 4 mai 2018.
- PACELLI, B. et al. **Does breast cancer screening level health inequalities out? A population-based study in an Italian region.** European Journal of Public Health., v.24, n.2, p.280–285. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/eurpub/ckt119>>. Acesso em: 1 mai 2018.
- RENCK, D. V. et al., **Equidade no acesso ao rastreamento mamográfico do câncer de mama com intervenção de mamógrafo móvel no sul do Rio Grande do Sul, Brasil.** Cad. Saúde Pública, v.30, n.1, p. 88-96, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00017113>>. Acesso em: 9 maio 2018.
- ROMANOFF, A. et al. **Association of Previous Clinical Breast Examination With Reduced Delays and Earlier-Stage Breast Cancer Diagnosis Among Women in Peru.** JAMA Oncology, v.3, n.11, p.1563–1567, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28542677>>. Acesso em: 9 mai 2018.
- SILVA, P. A. RIUL, S. S. **Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce.** Rev Bras Enferm., v.64, n.6, p.1016-21, 2011. Brasília. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reben/v64n6/v64n6a05.pdf>>. Acesso em: 7 mai de 2018.
- SOUSA, T. P.; GUIMARÃES, J. V.; SALGE, A. K. M. **Fatores Envolvidos na adesão ao rastreamento do câncer de mama.** 2017.86 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2017. Disponível em: <<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>>. Acesso em: 7 mai 2018.
- SOUZA, P. A. de. et al. **Percepção dos usuários da atenção básica acerca da consulta de enfermagem.** REME, v.17, n.1, p.11-17, 2012. Disponível em: <<http://www.dx.doi.org/10.5935/1415-2762.20130002>>. Acesso em: 10 mai 2018.
- TEIXEIRA, M. S. et al. **Atuação do enfermeiro da Atenção Primária no controle do câncer de mama.** Acta Paul Enferm., v.30, n.1, p.1-7, 2017. São Paulo. Disponível em: <www.scielo.br/pdf/ape/v30n1/1982-0194-ape-30-01-0001.pdf>. Acesso em: 4 mai 2018.
- TESSER, C. D.; D'ÁVILAS, T. L. C. **Por que reconsiderar a indicação do rastreamento do câncer de mama?** Cad. Saúde Pública, n.32. v. 5, 2016. Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00095914>>. Acesso em: 4 mai 2018.
- TÓTH, D. et al. **Short- and Long-Term (10-year) Results of an Organized, Population-Based Breast Cancer Screening Program: Comparative, Observational Study from Hungary.** World Journal of Surgery, v.42, n.5, p.1396-1402, 2018. Hungria. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00268-018-4486-0>>. Acesso em: 4 mai 2018.
- ZAPPONI, A. L. B.; TOCANTINS, F. R.; VARGENS, O. M. C. **O enfermeiro na detecção precoce do câncer de mama no âmbito da atenção primária.** Rev. enferm. UERJ, n.23, n.1, p.33-38, 2015. Disponível em: <<http://www.facenf.uerj.br/v23n1/v23n1a06.pdf>>. Acesso em: 4 mai 2018.

CRISPR, A NOVA FERRAMENTA PARA MODIFICAÇÃO DO ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO

Emiliano Miguel Esteves dos Santos

Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – IESVAP.
Parnaíba – Piauí.

Valécia Natália Carvalho da Silva

Laboratório de neuroinovação tecnológica & Mapeamento Cerebral (NITLAB). universidade Federal do Piauí-UFPI.
Parnaíba – Piauí.

Marcello de Alencar Silva

Laboratório de neuroinovação tecnológica & Mapeamento Cerebral (NITLAB). universidade Federal do Piauí-UFPI.
Parnaíba – Piauí.

Jacks Renan Neves Fernandes

Laboratório de neuroinovação tecnológica & Mapeamento Cerebral (NITLAB). universidade Federal do Piauí-UFPI.
Parnaíba – Piauí.

Marcos Aurélio Ayres da Silva

Laboratório de neuroinovação tecnológica & Mapeamento Cerebral (NITLAB). universidade Federal do Piauí-UFPI.
Parnaíba – Piauí.

Artur Frota Guimarães

Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – IESVAP.
Parnaíba – Piauí.

Kelma Regina Galeno Pinheiro

Laboratório de mapeamento Cerebral e Funcionalidade da universidade federal do Piauí - (LAMCEF/ UFPI).

Parnaíba – Piauí.

Samaritana Barros do Nascimento

Laboratório de mapeamento Cerebral e Funcionalidade da universidade federal do Piauí - (LAMCEF/ UFPI).
Parnaíba – Piauí.

Ana Cláudia Mota de Freitas

Laboratório de mapeamento Cerebral e Funcionalidade da universidade federal do Piauí - (LAMCEF/ UFPI).
Parnaíba – Piauí.

Victor Hugo do Vale Bastos

Laboratório de mapeamento Cerebral e Funcionalidade da universidade federal do Piauí - (LAMCEF/ UFPI).
Parnaíba – Piauí.

Marco Antonio Orsini Neves

Universidade Federal Fluminense, Centro de Ciências Médicas.
Niterói – Rio de Janeiro.

Nélio Silva de Souza

Centro Universitário Serra dos Órgãos.
Teresópolis, RJ.

RESUMO: Introdução: Desde a descoberta da presença de DNA a ciência buscou modificá-lo visando melhorias para agricultura, indústria e saúde. No que tange ao setor da saúde, especificamente atividades relacionadas a engenharia genética aplicada, esse passou

a estudar em 2015 graças ao aprimoramento das técnicas em biologia molecular, uma promissora ferramenta para edição de material genético, a CRISPR “repetições palindrômicas curtas interespaçadas regularmente e agrupadas”. **Objetivo:** Entender como o CRISPR é capaz de modificar o DNA. **Métodos:** Os artigos foram obtidos em bases de dados presentes na internet, utilizando-se os descritores Ácido Desoxirribonucleico, CRISPR, Modificação e interligando-os por meio dos Operadores booleanos “AND” e “OR” nas as bases de dados que utilizam o idioma inglês; e “ou” e “e” onde a língua portuguesa era a adotada. **Resultados e Discussão:** A partir dos artigos depreende-se que o termo CRISPR é na verdade um sistema de defesa CRISPR/Cas9, na qual existe as Repetições palindrômicas e a outro conjunto de enzimas chamadas Cas9 (proteínas associadas à CRISPR). Os pesquisadores concluíram que basta fornecer uma fita de RNA específica para cortar a sequência desejada de DNA; demonstrando a possibilidade terapêutica para doenças genéticas. **Conclusão:** A ferramenta molecular ainda carece de mais evidências científicas para sua aplicação na saúde humana. Contudo, ao ser comparado aos métodos antigos para modificação do ácido desoxirribonucleico, o CRISPR demonstra vantagem uma vez que as formas de o obter e testa-lo são com seres vivos conhecidos, o que deixa a pesquisa com um custo benefício bem aceitável.

PALAVRAS-CHAVE: Ácido Desoxirribonucleico, CRISPR, Modificação.

CRISPR, THE NEW TOOL FOR THE MODIFICATION OF DEOXYRIBONUCLEIC ACID

ABSTRACT: Introduction: Since the discovery of the presence of DNA science has sought to modify it aiming at improvements for agriculture, industry and health. With regard to the health sector, specifically activities related to applied genetic engineering, it began to study in 2015 because to the improvement of techniques in molecular biology, a promising tool for editing genetic material, CRISPR “short palindromic repeats regularly interspaced and grouped “. **Objective:** Understand how CRISPR is capable of modifying DNA. **Methods:** The articles were obtained from databases found on Internet using the descriptors Deoxyribonucleic acid, CRISPR, Modification and interconnecting them through the Boolean operators “AND” and “OR” in the databases that use the language English; and “ou” and “e” where the Portuguese language was adopted. **Results and Discussion:** From the articles it can be seen that the term CRISPR is actually a CRISPR / Cas9 defense system, in which palindromic repetitions exist and another set of enzymes called Cas9 (CRISPR-associated proteins). The researchers concluded that it is enough to provide a specific RNA strand to cut off the desired DNA sequence; demonstrating the therapeutic possibility for genetic diseases. **Conclusion:** The molecular tool still lacks more scientific evidence for its application in human health. However, when compared to the ancient methods for modifying deoxyribonucleic acid, CRISPR demonstrates an advantage since the ways of obtaining and testing it are with known living things, which makes research quite

cost-effective.

KEYWORDS: Deoxyribonucleic Acid, CRISPR, Modification.

1 | INTRODUÇÃO

Desde a descoberta da presença de DNA no núcleo celular a ciência buscou maneiras de modificá-lo a fim de compreender mecanismos moleculares e assim manipular a expressão gênica, resultando melhorias em áreas como agricultura, pecuária, indústria e saúde. No que tange ao setor da saúde, especificamente atividades relacionadas a engenharia genética aplicada, esse passou a estudar no início de 2015 uma promissora ferramenta na edição de material genético, o CRISPR. Esta ferramenta consiste em um mecanismo de defesa antigo e natural observado por cientistas nos anos de 1980 em bactérias *Escherichia coli*, após perceberem que um padrão sequencial de ácido desoxirribonucleico era repetido diversas vezes; chamaram essa configuração de “repetições palindrômicas curtas interespaçadas regularmente e agrupadas”, ou CRISPR, na sigla em inglês. Devido a limitação tecnológica da época estudos aprofundados da sequência não foram possíveis, porém com o aprimoramento das técnicas em biologia molecular os estudos foram iniciados.

2 | OBJETIVO

Dessa maneira o presente artigo busca permitir o entendimento de como o CRISPR é capaz de modificar o DNA e os aspectos positivos que pode proporcionar a sociedade.

3 | MÉTODOS

Os artigos foram obtidos nas seguintes bases de dados: Sciencedirect, Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Bireme), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Quantamagazine e Pubmed; com a utilização dos descritores Ácido Desoxirribonucleico, CRISPR e Modificação; interligados por meio dos Operadores Booleanos “OR” e “AND” nas as bases de dados que utilizam o idioma inglês; e “ou” e “e” nas quais adotava-se a língua portuguesa. Para seleção dos artigos foram estabelecidos como critérios de inclusão: artigos que disponibilizaram a abstract do trabalho, artigos apresentados no idioma inglês ou português e publicadas entre 2015 e 2019. O único fator de exclusão foi artigos relacionados ao setor de agropecuária.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos artigos selecionados depreende-se que o termo CRISPR é uma abreviatura para o sistema de defesa CRISPR/Cas9, portanto temos duas partes: 1) refere-se as repetições palindrômicas consistindo no sistema imunológico bacteriano, o qual mantém partes de vírus para poder reconhecer e se defender de ataques futuros; 2) Trata-se de um mecanismo formado por um conjunto de enzimas chamadas Cas9 (proteínas associadas à CRISPR), que podem quebrar a cadeia de DNA eliminando o vírus invasor. Os pesquisadores destacaram que nas proximidades da sequência CRISPR sempre estão os genes que codificam a Cas9. A modificação do DNA ocorre da seguinte maneira: quando o DNA viral é detectado na bactéria são produzidos dois tipos de RNA curto, um com similar sequência do invasor, esses RNAs juntos com a proteína Cas9 (enzima nuclease) formam um complexo; ao encontra o DNA viral a Cas9 realiza a secção, desativando o vírus. Por conseguinte, os pesquisadores perceberam que basta fornecer uma fita de RNA específica para cortar a sequência desejada de DNA. Dessa forma, nota-se que o CRISPR possui possibilidade terapêutica associada a doenças genéticas. Todavia, por se tratar de um tema recente são necessários mais estudos com o objetivo de entender como proceder para a enzima seccionar a fita apenas no intervalo desejado, bem como desenvolver um vetor, capaz de liberar o gene, que não seja reconhecido pelo sistema imune e não induza processos alérgicas ou inflamatórios; esses são os desafios para alcançar a modificação desejada.

5 | CONCLUSÃO

Realmente, os dados para utilização da ferramenta molecular direcionada a saúde humana ainda carecem de uma maior quantidade de evidencias científicas, no entanto ao ser comparado aos métodos antes utilizados para modificação do ácido desoxirribonucleico, o CRISPR demonstra vantagem pelo fato de ser um mecanismo já utilizado por bactérias bastante conhecidas e estudadas, além de estar sendo observado em modelos animais para direcionamento terapêutico. Dessa forma, a ciência ainda deve sanar várias demandas da sociedade por meio da manipulação gênica.

REFERÊNCIAS

CRUZ, Nelly M.; FREEDMAN, Benjamin S. CRISPR **Gene Editing in the Kidney**. American Journal of Kidney Diseases., Volume 71, Issue 6, Pages 874-883, June 2018.

GONCALVES, Giulliana Augusta Rangel; PAIVA, Raquel de Melo Alves. **Gene therapy: advances, challenges and perspectives.**, Einstein (São Paulo), São Paulo, v. 15, n. 3, p. 369-375, Sept. 2017.

MULVIHIL, J. J. **Ethical issues of CRISPR technology and gene editing through the lens of solidarity**. British Medical Bulletin., Volume 122, Issue 1, 1 June 2017, Pages 17–29, 2017.

NERYS-JUNIOR, Arildo et al. **Comparison of the editing patterns and editing efficiencies of TALEN and CRISPR-Cas9 when targeting the human CCR5 gene.** Genet. Molecular. Bioliology., Ribeirão Preto, v. 41, n. 1, p. 167-179, Mar. 2018.

PRASHANT, Mali et. al. **Functional Genomics via CRISPR-Cas.** Journal of Molecular Biology., Elsevier, June 2018.

RASINENI, Girish Kumar et. al. **Diagnosis and therapy with CRISPR advanced CRISPR based tools for point of care diagnostics and early therapies,** Gene., Volume 656, Pages 22-29, 20 May 2018.

ZIMMER, Carl. **Breakthrough DNA Editor Born of Bacteria.** Quantamagazine, February 6, 2015.

DETERMINANTES DA QUALIDADE NA RADIOLOGIA ONCOLÓGICA

Patrícia Fernanda Dorow

Instituto Federal de Santa Catarina, Departamento de Saúde e Serviços
Florianópolis – Santa Catarina

Andrea Huhn

Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Enfermagem
Florianópolis – Santa Catarina

Juliana Fernandes da Nóbrega

Instituto Federal de Santa Catarina, Departamento de Saúde e Serviços
Florianópolis – Santa Catarina

Carolina Neis Machado

Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Enfermagem
Florianópolis – Santa Catarina

Laurete Medeiros Borges

Instituto Federal de Santa Catarina, Departamento de Saúde e Serviços
Florianópolis – Santa Catarina

Gerusa Ribeiro

Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Enfermagem
Florianópolis – Santa Catarina

RESUMO: As organizações oncológicas especializadas e os grupos colaborativos multidisciplinares dedicaram esforços consideráveis ao desenvolvimento de IQ baseados em evidências para facilitar a melhoria

da qualidade, a acreditação, o *benchmarking*, a manutenção da certificação e a elaboração de relatórios regulatórios. Em particular, a radiologia oncológica tem uma longa história de esforços organizados na avaliação da qualidade contínua. A presente revisão de literatura objetiva fornecer uma revisão abrangente do estado atual da avaliação da qualidade em oncologia, com ênfase nos recentes esforços de melhoria da qualidade. Como metodologia foram utilizados artigos científicos que incluíam análise e/ou discussão da avaliação da qualidade dos cuidados no campo da radiologia oncológica foram pesquisados na base de dados PubMed, entre os anos de 1966 a 2016, por meio dos descritores específicos. Nos resultados destaca-se as implicações do movimento da qualidade em saúde para a oncologia por meio do uso da radiação e análise dos esforços existentes para definir e medir a qualidade nessa área. Conclui-se que, apesar de possuir uma longa história de liderança na avaliação da qualidade de cuidados, a radiologia oncológica ainda não definiu IQ de consenso e métricas apropriadas derivadas de desses indicadores.

PALAVRAS-CHAVE: Radiologia. Controle de Qualidade. Oncologia. Benchmarking.

ABSTRACT: Specialized cancer organizations and multidisciplinary collaborative groups have devoted considerable effort to the development of evidence-based IQs to facilitate quality improvement, accreditation, benchmarking, certification maintenance, and regulatory reporting. In particular, oncological radiology has a long history of organized efforts in assessing continuous quality. The current literature review aims to provide a comprehensive review of the current state of quality assessment in oncology, with emphasis on recent quality improvement efforts. As a methodology, scientific articles that included analysis and / or discussion of quality of care evaluation in the field of oncology radiology were searched in the PubMed database, from 1966 to 2016, using the specific descriptors. The results highlight the implications of the health quality movement for oncology through the use of radiation and analysis of existing efforts to define and measure quality in this area. It is concluded that, despite having a long history of leadership in assessing quality of care, oncological radiology has not yet defined consensus IQ and appropriate metrics derived from these indicators.

KEYWORDS: *Radiology. Quality Control. Benchmarking. Medical Oncology.*

1 | INTRODUÇÃO

O contínuo movimento da qualidade nos cuidados de saúde é convincente em todos os campos da medicina para reflexão sobre a qualidade dos cuidados prestados que consideram estratégias para otimização da qualidade. Isto é particularmente verdadeiro na oncologia, pois muitos grupos dedicaram esforços substanciais à tentativa de identificar indicadores de qualidade (IQ) baseados em evidências (ALBERT; DAS, 2012; SPENCER, 2003). Identificar e validar IQ adequados é um passo inicial importante no processo de melhoria da qualidade, pois os IQ definem a base pela qual a qualidade será medida. As métricas de qualidade quantificam o grau de adesão a IQ, fornecendo dados comparativos para *benchmarking*, credenciamento e esforços de melhoria de qualidade. Considerando essas implicações e os usos potenciais de tais dados, esse estudo é importante tanto para oncologistas quanto para organizações oncológicas de forma a ter um papel ativo em relação ao desenvolvimento e implementação de IQ (BEYER; MOHIDEEN, 2008).

Dada a natureza complexa e técnica da radiologia oncológica, as questões de qualidade e segurança sempre foram uma consideração importante nesse campo (COIA, HANKS, 1997). No entanto, o surgimento contínuo de novas tecnologias, aliado ao aprimoramento das mesmas ampliou o repertório de ferramentas de radiologia oncológica para tratar o câncer, o que resultou em um aumento da preocupação com qualidade e segurança (MARKS et al. 2011). Essas preocupações foram divulgadas em uma série de artigos de alto perfil no The New York Times que se concentraram nas consequências potencialmente devastadoras da terapia de radiação quando entregues sem medidas adequadas de qualidade e segurança (BOGDANICH, 2010).

Em decorrência disso, a sociedade americana de radiologia oncológica (ASTRO) lançou a iniciativa “Target Safely”, que exige melhorar as medidas de qualidade para credenciamento, educação e segurança e múltiplos programas com intuito de aprimorar a segurança do paciente. Além disso, a sociedade americana de radiologia oncológica (ASTRO) também estabeleceu um departamento de melhoria da qualidade, bem como um Comitê de Medidas que se concentra especificamente em IQ. Essas iniciativas ressaltam o reconhecimento generalizado da importância do desenvolvimento de IQ específicos na radiologia oncológica. Hayman (2008) forneceu uma excelente revisão de medidas de qualidade, especificamente na radiologia oncológica e delineou o potencial de medidas de qualidade para melhorar o atendimento ao paciente. Porém, até então, não houve uma revisão abrangente em relação a avaliação da qualidade e dos esforços para melhoria da radiologia oncológica. Fundamentado em trabalhos anteriores o objetivo do artigo é fornecer uma revisão abrangente do estado atual da avaliação da qualidade em oncologia, com ênfase nos recentes esforços de melhoria da qualidade.

2 | PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura. Os artigos científicos sobre a temática foram pesquisados na base de dados PubMed e por meio de buscas manuais de citações em estudos sobre o tema que estivessem nas bases de dados citadas. As buscas foram realizadas no início de dezembro de 2016. Uma pesquisa inicial usando os termos “radiation oncology” and “quality” resultou em 3080 artigos correspondentes. Da mesma forma, as buscas por “radiotherapy” and “quality” resultaram em 13512 artigos. Uma breve revisão da lista de resultados antecipa uma descoberta, muitos resultados de pesquisa relacionados à palavra “qualidade” não foram relevantes para os propósitos desta revisão, incluindo muitos estudos de resultados que relatam os pontos finais da qualidade de vida e muitos relatórios sobre o processo da física das radiações na garantia da qualidade.

Para refinar a pesquisa, utilizaram-se os termos específicos “Radiation oncology” and “quality indicators” que resultou em 14 documentos, dos quais 7 eram potencialmente relevantes para o presente artigo; “radiation oncology” and “quality improvement” apresentaram 31 correspondências, 11 potencialmente relevantes; “radiation oncology” and “quality assessment” tiveram 30 resultados, 6 potencialmente relevantes; “radiation oncology” and “quality measures” tiveram 9 artigos, 7 potencialmente relevantes; “radiation oncology” and “quality metrics” não apresentaram nenhum artigo. Percebe-se que houve uma sobreposição significativa entre os artigos correspondentes dos vários termos de pesquisa.

Em seguida, todos os termos de pesquisa já apresentados foram usados com o termo variante “radiotherapy” em vez de “radiation oncology”. Coletivamente, essas pesquisas identificaram 23 artigos potencialmente relevantes, mas depois da

exclusão dos artigos já encontrados na pesquisa anterior, apenas 7 novos artigos foram identificados. Além disso, todos os termos de pesquisa anteriores foram usados sem aspas (ou seja, métricas de qualidade de oncologia de radiação) para garantir que nenhum artigo potencialmente relevante fosse negligenciado e vários artigos adicionais foram identificados para cada pesquisa. Além disso, as listas de referência de estudos relevantes identificados foram revisadas para fornecer artigos pertinentes adicionais. Finalmente, foi realizada a revisão do site da American Society for Radiation Oncology (ASTRO) para coletar informações relacionadas aos esforços de qualidade atuais no campo em questão.

3 | REVISÃO DISCUTIDA DA LITERATURA

Diferenças nos objetivos em relação a medição da qualidade

Ao examinar medições de qualidade, é importante considerar o propósito desejado da medição. Os IQ podem avaliar a qualidade em múltiplas dimensões; desde uma perspectiva em relação a estrutura até o processo ou mesmo resultado, ou ainda focar em uma determinada doença ou em uma especialidade em particular (ALBERT, 2012). Além disso, algumas métricas podem ser desenvolvidas para facilitar os esforços internos de melhoria da qualidade dentro de uma instituição, enquanto outros podem ser projetados para relatórios externos aos órgãos de acreditação. Assim, quaisquer esforços para definir IQ devem focar no objetivo final e nos objetivos das medidas.

A melhoria da qualidade tem sido um foco de estudos de longa data na radiologia oncológica (PAWLICKI; MUNDT, 2007) e muitas técnicas e metodologias de gerenciamento de qualidade foram aplicadas para esse fim. Um exemplo é o uso dos princípios Six Sigma para identificação e análise de erros (KAPUR; POTTERS, 2012). Além disso, a Universidade de Michigan publicou sua experiência usando metodologia de pensamento “lean” para simplificação do processo do tratamento de metástases cerebrais e ósseas. Isso melhorou o atendimento ao paciente reduzindo significativamente o tempo para início do tratamento para esses pacientes sintomáticos (KIM et al. 2007).

O departamento de oncologia de radiação da Johns Hopkins implementou o Modo de Falha e Análise de Efeitos (FMEA), uma técnica para identificar potenciais vulnerabilidades no processo e reduzir as taxas de erro subsequentes (FORD et al. 2009). O FMEA foi então utilizado para implementar estratégias de redução de risco. Cabe salientar que a implementação bem-sucedida das técnicas FMEA também foi relatada por um grupo italiano de radiologia oncológica (SCORSETTI et al. 2010).

Outra ideia proposta é a utilização de técnicas de controle de processos para minimizar variações desnecessárias. (PAWLICKI et al. 2012). A ideia é definir medidas de qualidade, depois usar o julgamento clínico para determinar os limites de desempenho

aceitáveis para a medida. Os dados do processo podem então ser utilizados para definir níveis de tolerância e determinar o desempenho normal do processo, bem como acompanhar as mudanças. Isso pode ser feito para medidas relacionadas ao paciente (de acordo com o nível de dor ou complicações do tratamento), medidas relacionadas à prática clínica (tempo desde a simulação até o primeiro tratamento) ou medidas relacionadas à física (PAWLICKI et al. 2012).

Além dessas técnicas de melhoria de processos, outros métodos foram identificados para implementar a garantia de qualidade na prática clínica diária. Por exemplo, dadas as numerosas interações diárias que ocorrem entre pessoas, computadores e equipamentos no curso do tratamento de radioterapia, a engenharia de fatores humanos tem o potencial de causar um impacto significativo (CHERA et al. 2012). Além disso, na Universidade da Carolina do Norte, foram implementadas rodadas de segurança, durante as quais a liderança departamental visita as áreas e entrevista o pessoal em relação a questões que envolvem segurança, com o objetivo de responder rapidamente a questões levantadas. Isso contribui para uma cultura de segurança geral, que se acredita ser muito importante para os esforços de melhoria da qualidade (CHERA et al. 2012). O sistema de saúde judaico de North Shore-Long Island implementou uma parada complementar para de verificação de qualidade detalhada que eles desenvolveram. Esta política serviu para melhorar a cultura de segurança no departamento e enfatizar o cumprimento da lista de verificação de qualidade (POTTERS; KAPUR, 2012).

Uma série de artigos no The New York Times apoiou o movimento para gerar métricas de qualidade do implante de braquiterapia da próstata. No entanto, as mesmas métricas para determinar a qualidade e melhorar o atendimento ao paciente podem não ser adequadas para determinar a segurança para fins regulatórios (MICHALSKI, 2011). Os regulamentos da Comissão de Regulamentação Nuclear atualmente usam a dose total entregue para definir um evento médico como um indicador de segurança, embora esta medida inclua muitos fatores que não estão no controle do oncologista de radiação, como: edema da próstata e o momento da imagem utilizada para a avaliação do pós-implante. Concentrar-se em uma medida de dose administrada para este propósito regulatório pode complicar o processo sem melhorar a qualidade e, em última instância, pode dificultar a disponibilidade desse tratamento (MICHALSKI, 2011). Assim, deve reconhecer-se que qualquer indicador de qualidade de cuidados ao paciente pode também em última instância, ser usado para fins regulatórios.

Outra implicação importante de relatórios de qualidade é a sua utilização para credenciamento. Os processos de credenciamento geralmente avaliam principalmente indicadores e qualidade estruturais no modelo (estrutura-processo-resultado). Ou seja, eles determinam se uma instituição possui instalações, tecnologia e organização adequadas para fornecer cuidados de alta qualidade. A maioria das práticas de radiologia oncológica acadêmica e hospitalar está familiarizada com o processo de acreditação da Joint Commission, no qual a mesma utiliza seus próprios critérios

de qualidade para avaliar os hospitais e credenciar a acreditação. Outro esforço de acreditação maior e cada vez mais reconhecido, específico para radiologia oncológica é o programa de acreditação American College of Radiology (ASTRO). Este processo inclui uma revisão de caso de uma seção transversal de vários casos, bem como uma pesquisa detalhada no local, que inclui entrevistas importantes com a equipe e uma revisão das instalações, equipamentos e registros de tratamento do paciente. Este programa é um excelente exemplo de um programa específico de radiologia oncológica que avalia e divulga publicamente a qualidade.

A avaliação e melhoria da qualidade também desempenham papéis importantes no programa Maintenance of Certification. Esse programa visa abordar as seis competências básicas para os médicos e para o Conselho de Acreditação para Graduação em Educação Médica, são eles: atendimento ao paciente, conhecimento médico, aprendizado e melhoria prática, habilidades interpessoais e de comunicação, sistemas e profissionalismo e prática (KUN et al. 2005.). O médico deve então informar se a melhoria da qualidade resultou na melhoria desejada nas métricas (HENDERSON et al. 2009.). Esta ferramenta envolve ativamente médicos individuais em atividades de melhoria de qualidade, ao mesmo tempo que desenvolve uma base de dados de padrões práticos que podem fornecer métricas comparativas para *benchmarking*.

Indicadores de Qualidade específicos de radiologia oncológica

Conforme observado anteriormente, revisou-se os IQ oncológicos baseados em evidências existentes com uma abordagem focada em doenças de malignidades comuns (ALBERT; DASS, 2012). No entanto, é notável que algumas dessas medidas são específicas da radiologia oncológica, e muitas delas, embora importantes para o cuidado dos pacientes, não são aplicáveis à avaliação da qualidade dos cuidados prestados pelos oncologistas. Portanto, a discussão atual incidirá sobre os esforços para desenvolver os IQ específicos da radiologia oncológica.

No campo da medicina, a radiologia oncológica tem uma história de liderança na avaliação da qualidade dos cuidados (HANKS, 1984). O estudo Patterns of Care desenvolvido por Kramer e Herring em meados da década de 1970, iniciou um esforço voluntário em todo o país para coletar dados de qualidade de cuidados das práticas de radiologia oncológica com a finalidade de melhorar a qualidade (KRAMER; HERRING, 1976). O estudo baseou-se no modelo de avaliação de qualidade de (estrutura-processo-resultado) de Donabedian (1966 e 1988) e objetivou inicialmente usar pesquisas periódicas para avaliar principalmente os processos de atendimento e compará-los com o melhor gerenciamento atual. Após a primeira pesquisa da Patterns of Care (POC) realizada em 1974, revelou-se um cumprimento inesperadamente fraco do melhor gerenciamento atual em todos os tipos de prática. Dessa forma, pesquisas subsequentes foram projetadas para incluir também medidas de resultado (HANCKS; COIA, 1997) o POC desempenhou um papel importante nos esforços de avaliação

da qualidade em oncologia por radiação há décadas e, em muitos casos, os dados seus dados ajudaram a definir os padrões de prática (COIA, 1997). Para enfatizar o foco na qualidade, o POC, foi mais tarde renomeado como Pesquisa de Qualidade em Oncologia de Radiação. O estudo foi ampliado para examinar a garantia de qualidade das novas tecnologias com base em informações de pacientes e foco na educação e disseminação da informação (WILSON; OWEN, 2005).

Um relatório avaliou a conformidade com IQ relacionado ao tratamento de mama e câncer de próstata para pacientes tratados em 1999 (OWEN et al. 2009). Para o câncer de mama, eles avaliaram a conformidade com os campos de tratamento recomendados com base no estado nodal após cirurgia conservadora de mama. Na maioria dos casos foi encontrado uma alta conformidade com os campos recomendados, mas ainda havia margem para melhorias. Assim, esses dados simplesmente fornecem um ponto de partida para o desenvolvimento de *benchmarks* para a conformidade com IQ. Para câncer de próstata, esses pesquisadores descobriram que 73% dos pacientes tratados com radioterapia de feixe externo foram tratados com energias de feixe superiores a 10 MV. Além disso, 66% dos pacientes com doença de baixo risco foram tratados com uma dose de 70-75 Gy, enquanto apenas 12% do risco intermediário e 16% dos pacientes de alto risco foram tratados com doses de 75-80 Gy (OWEN et al. 2009). Embora a taxa de conformidade com esses IQ sejam provavelmente maiores hoje, com base em avanços tecnológicos e evidências emergentes desde 1999, este estudo de Pesquisa de Qualidade em Oncologia de Radiação, ainda fornece provas de princípio que podem ser usados para gerar valiosos dados comparativos sobre IQ baseados em evidências modernas (OWEN et al. 2009). Esses autores também apontam o valor da Pesquisa de Qualidade em Oncologia de Radiação como um banco de dados específico de radiologia oncológica para o desenvolvimento de IQ específicos a especialidades, uma vez que muitos dos bancos de dados de registro e reivindicações comumente usados não contêm informações de radioterapia suficientemente detalhadas.

Outra publicação recente utilizou as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e uma revisão da literatura para desenvolver dois IQ para câncer de pulmão e um indicador de qualidade para câncer cervical e, em seguida, usou dados da Pesquisa de Qualidade em Oncologia de Radiação para avaliar a conformidade (CROZIER et al. 2011). Os primeiros resultados da pesquisa de Qualidade em Oncologia de Radiação (2007) para câncer de próstata estão atualmente na imprensa, e os pesquisadores avaliaram a conformidade com vários IQ emergentes (ZELEFSKY et al. 2013).

Um grupo canadense utilizou um método de Delphi modificado para desenvolver IQ em radioterapia para câncer de próstata localizado (DANIELSON et al. 2011.). Notavelmente, o câncer de próstata é um bom exemplo de doença para desenvolver IQ específicos em radiologia oncológica, uma vez que é frequentemente tratado com radiação definitiva, geralmente existem padrões de tratamento claros, dependendo do nível de risco, e esses pacientes são frequentemente acompanhados por um

radioterapêuta a longo prazo. Identificaram 25 IQ nas categorias de avaliação pré-tratamento, tratamento e acompanhamento (ZELEFSKY et al. 2013; DANIELSON, et al. 2011).

Um estudo anterior liderado também usou um método Delphi modificado para desenvolver 49 IQ gerais de câncer de próstata, muitos dos quais eram aplicáveis à radiologia oncológica (SPENCER, 2003). Os indicadores de processo desta lista tiveram sobreposição notável com a lista específica de radioterapia da equipe canadense, mas também incluiu indicadores de estrutura e indicadores de resultados (como taxas de sobrevida global, sobrevida livre de doenças bioquímicas e sobrevida livre de doença clínica), bem como várias medidas da satisfação do paciente. Curiosamente, Bekelman et al. (2011) posteriormente usou os dados do SEER-Medicare para examinar a adesão a cinco dessas medidas que são específicas para radioterapia externa: uso de planejamento, uso de fótons de alta energia, uso de imobilização customizada, conclusão de duas visitas de acompanhamento com radioterapêuta no prazo de um ano e certificação do radioterapêuta. Esses pesquisadores descobriram que a adesão era geralmente alta para todos esses IQ, mas observou variação por localização geográfica, status socioeconômico e tipo de instalações de radioterapia (BEKELMAN et al. 2011).

Muitos estudos trabalharam na identificação de IQ para cuidados com câncer de mama (DESCH et al. 2008; BRUCKER et al. 2011), mas talvez o único dos IQ consistentemente identificado que seja diretamente aplicável à radiologia oncológica é o uso de radioterapia após cirurgia conservadora de mama. É discutível se esta métrica é válida para avaliar o radioterapêuta, uma vez que pode haver muitas razões para um paciente que não receber radioterapia após cirurgia conservadora de mama que estão fora do controle do radioterapêuta, incluindo o cirurgião que não encaminha o paciente para radioterapia ou o paciente que ter recusado a radioterapia. (SMITH et al. 2009). É de notar que este indicador de qualidade já não está presente na lista mais recente de medidas avaliadas (CENTERS FOR MEDICARE AND MEDICAID SERVICES et al. 2012). Por outro lado, uma colaboração europeia multidisciplinar desenvolveu um conjunto de IQ para o cuidado do câncer de mama e incluiu o uso de radioterapia pós-mastectomia para pacientes com pelo menos quatro nós axilares positivos (DEL TURCO et al. 2010). Esses pacientes de alto risco obtiveram um benefício de sobrevivência pós-mastectomia (SHIRVANI et al. 2011.). Isso indica que a radioterapia pós-mastectomia para pacientes de alto risco é um indicador de qualidade potencialmente útil, com oportunidades significativas de melhoria da qualidade.

Embora a maioria dos IQ relevantes para a radiologia oncológica tenham sido específicos da doença, houveram algumas tentativas para definir IQs gerais para a prática de radiologia oncológica. Um grupo italiano desenvolveu 13 IQ para radiologia oncológica (CIONINI et al. 2007) e os pesquisadores posteriormente demonstraram viabilidade na coleta de dados sobre esses indicadores para avaliação a nível de departamento (GABRIELE et al. 2006.). Foram identificados vários indicadores

generalizáveis: integridade dos dados de registro médico, porcentagem de casos discutidos em um ambiente multidisciplinar, uso de planejamento de tratamento baseado em tomografia computadorizada, frequência de verificação do portal filme de tratamento, medidas de adequação de controle de qualidade física e satisfação do paciente (CIONINI et al. 2007).

Em termos de planejamento de tratamento, um grupo relatou um esforço para avaliar os IQ dosimétricos para IMRT de câncer de próstata usando medidas de cobertura, homogeneidade e conformidade (SENTHI et al. 2012.). Esses autores apontaram que diferenças institucionais nas técnicas de planejamento do tratamento sublinham a necessidade de cada centro de desenvolver seus próprios *benchmarks* (CROOK et al. 2002; LEUNENS et al. 1993.). Curiosamente, um artigo de Moore et al. delineou o potencial das tecnologias informáticas emergentes para facilitar o desenvolvimento de métricas quantitativas para avaliar a qualidade do plano de tratamento (MOORE et al. 2012).

A comunicação é criticamente importante para radioterapêutas, uma medida proposta para eficácia da comunicação da forma é o compartilhamento do forma utilizada no tratamento (HAYMAN, 2009). O que permitem que outros provedores vejam o tratamento que foi entregue, bem como quaisquer toxicidades associadas que o paciente desenvolveu e um plano de acompanhamento da perspectiva do radioterapeuta, porém, os Centros de Medicare e Medicaid Services (CMS) não incluíram essa medida no programa (HAYMAN, 2009).

A maioria dos esforços no desenvolvimento de IQ tem se concentrado em identificar cuidados de alta qualidade do ponto de vista técnico. Isso é consistente com um dos seis objetivos do Institute of Medicine (IOM). No entanto, é importante lembrar que a qualidade não é apenas medida pelos componentes técnicos dos cuidados, mas também pelo componente interpessoal (COIA, 1997; HAYMAN, 2008). O componente interpessoal de qualidade engloba a experiência dos cuidados com o paciente, e geralmente é medido usando indicadores como a satisfação do paciente. Embora exista uma discussão completa na literatura sobre de satisfação do paciente, houveram poucos esforços notáveis para definir a qualidade do cuidado interpessoal para a radiologia oncológica (SPENCER, 2003). Além disso, um grupo holandês utilizou o método Delphi modificado com RAND para identificar IQ para cuidados da National Comprehensive Cancer Network (NSCLC) (HERMENS et al. 2006). Notavelmente, 7 das 14 medidas identificadas definiram a qualidade do ponto de vista do paciente, incluindo a atenção do provedor para: 1) sintomas físicos, 2) fatores psicossociais e sintomas psicológicos, e 3) problemas psicossociais da família; 4) cuidados psicossociais fornecidos quando necessário, 5) adequação do tratamento relatado pelo paciente, 6) consciência do paciente sobre a disponibilidade de uma enfermeira especializada em câncer de pulmão; e 7) consciência do paciente sobre informações de todos os aspectos identificados.

Um departamento de oncologia de radiação na Colúmbia Britânica relatou

sua experiência bem sucedida com pesquisas de satisfação de pacientes (FRENCH; MCGAHAN, 2009) da mesma forma um grupo radioterapeutas alemães também publicaram resultados positivos (GEINITZ et al. 2012).

Ambos estudos descobriram que uma grande necessidade do paciente que impulsiona as taxas de satisfação é a disponibilidade de informações sobre sua doença e seu tratamento, bem como a efetiva comunicação desta informação entre a equipe. Sendo assim, a segurança é reconhecida como um dos seis objetivos do Institute of Medicine (IOM) para a melhoria da qualidade da saúde. Houveram muitos pedidos para a continuação da dedicação aos esforços de segurança (HAYMAN, 2008; FORD, 2009) e um grande esforço recente da ASTRO e da Associação Americana de Físicos em Medicina foi discutido em detalhes por Hendee e Herman (2011). Além disso, Marks et al. (2010) forneceu uma excelente revisão de vários desafios associados aos esforços para melhorar a segurança na radiologia oncológica (MARKS et al. 2011). Além disso, a ASTRO encomendou uma série de estudos sobre segurança, que visam fornecer orientação sobre questões de segurança relacionadas a várias tecnologias de radioterapia (FRAASS et al. 2011). Até então, foram publicados artigos para IMRT (MORAN et al. 2011) e radiocirurgia estereotáxica/ radioterapia de corpo estereotáxico (SOLBERG et al. 2012).

Um estudo no Brigham & Women's Hospital/Dana Farber Cancer Institute analisou todos os erros de radioterapia externa relatados em sua instituição e descobriu que as taxas de erro eram menores para IMRT do que para 3D conformacional e radioterapia convencional (MARGALIT et al. 2011). Outro estudo interessante comparou as taxas de erros agregados e encontrou menores taxas de erro com IMRT (OLSON et al. 2012).

Uma questão recente no Seminars in Radiation Oncology focalizou especificamente o tema das tecnologias emergentes e seus resultados no impacto na qualidade e segurança (MORAN; FRAASS, 2012). Essa questão inclui artigos detalhados sobre IMRT (DE NEVE; DE GERSEM; MADANI, 2012), IGRT (BUJOLD et al. 2012), questões gerais relacionadas à avaliação de tecnologia (FRAASS; MORAN, 2012; ZIETMAN; IBBOTT, 2012), ensaios clínicos (FITZGERALD, 2012) e câncer de mama, como de um site de doença com padrões de qualidade em evolução (POORTMANS; AZNAR; BARTELINK, 2012).

Recentemente, discutiu-se questões que complicam o desenvolvimento de IQ dentro da oncologia, como o desenvolvimento contínuo de novos padrões de tratamento, a curva de aprendizado com novas tecnologias, a natureza a longo prazo dos resultados oncológicos, o vínculo muitas vezes imperfeito entre o processo e o resultado, e a natureza multidisciplinar da oncologia (ALBERT, 2012). A documentação dos resumos de tratamento de radioterapia foi proposto como indicador de qualidade (HAYMAN, 2009). Além disso, um estudo mostrou que dentre os pacientes com câncer de mama que operavam, mas não recebiam a terapia adjuvante recomendada, aproximadamente um terço das omissões eram devido ao cirurgião acreditando que

a terapia adjuvante não estava indicada, um terço era devido ao paciente (BICKELL et al. 2007.). Curiosamente, os cirurgiões que trabalharam em estreita colaboração com oncologistas foram significativamente menos propensos a ter um caso com uma falha sistêmica, sugerindo que a coordenação dos cuidados pode desempenhar um papel importante na qualidade de cuidados multidisciplinares. Um artigo instrutivo do Cancer Quality Alliance ilustra muitos dos problemas sistêmicos que podem surgir no processo de cuidados multidisciplinares em uma revisão minuciosa baseada em casos de questões de qualidade em oncologia (ROSE et al. 2008).

Dada a diversidade e complexidade dos casos em radiologia oncológica, nem sempre há dados de ensaios clínicos disponíveis para auxiliar na tomada de decisões clínicas (BEKELMAN et al. 2011; STEINBERG, 2011). Cabe salientar que, Bekelman et al. (2011) fornece uma excelente visão geral da pesquisa comparativa de eficácia e seu papel potencial na radiologia oncológica em uma edição recente na oncologia de radiação prática (BEKELMAN et al. 2011).

Outro obstáculo ao desenvolvimento de IQ específicos para radiologia oncológica é a falta de padrões para relatórios de radioterapia. Uma revisão sistemática de ensaios controlados randomizados em linfoma revelou que o relatório das medidas de qualidade em radioterapia era ruim, incluindo apenas 38% dos casos com uma descrição do volume alvo e 20% dos casos documentando um processo de garantia de qualidade em radioterapia (BEKELMAN; YAHALOM, 2009). Além disso, muitos esforços para definir e medir qualidade em radiologia oncológica usam dados de registro, que foram mostrados por Malin et al. (2002) para ser muito menos preciso do que os dados de registro médico para casos de câncer de mama. Um estudo que avaliou IQ para câncer de próstata declarou que os dados de planejamento de radioterapia não estavam nem disponíveis no gráfico usado pelos pesquisadores do estudo (MILLER et al. 2003.). Para resolver essas dificuldades os principais esforços recentes visaram melhorar a tecnologia da informação (TI) dentro da oncologia da radiação. Um desses esforços é o projeto do National Radiation Oncology Registry (NROR), uma colaboração entre a ASTRO e o Radiation Oncology Institute (ROI) que pretende coletar eletronicamente dados de nível de paciente para permitir comparações de eficácia, resultado, utilização, qualidade, segurança e custo, bem como fornecer dados de referência e ferramentas de melhoria de qualidade para indivíduos praticantes (PALTA et al. 2011). Dada a dificuldade esperada na implementação deste projeto, será testado usando o câncer de próstata como modelo, considerando a prevalência da doença, a importância da para saúde pública e as múltiplas opções de tratamento (PALTA et al. 2011). Em uma iniciativa nacional importante, a ASTRO está liderando esforços para desenvolver um sistema nacional de notificação de erros para radiologia oncológica como parte de seu programa Target Safely.

A importância da adaptação dos padrões de comunicação no campo foi recentemente destacada em um comentário em radiologia oncológica prática por Marks e Chang (MARKS, 2011). Um grupo propôs uma nomenclatura padrão para

alvos e órgãos de risco, a fim de facilitar comparações dosimétricas em diferentes conjuntos de dados, controle de qualidade de ensaios clínicos, controle de qualidade automatizado, redução de erros e *benchmarking* (SANTANAM et al. 2012.).

Outra iniciativa para melhorar o fluxo de informação entre os processos complexos nos cuidados de radiologia oncológica é a iniciativa Integração da Empresa de Saúde-Oncologia Radiação (IHE-RO) que pretende melhorar a interoperabilidade entre as diferentes plataformas de TI de radiologia oncológica para melhorar o fluxo de trabalho clínico e reduzir erros para melhorar a segurança do paciente (RENGAN et al. 2011; ABDEL-WAHAB et al. 2010). Como um componente central da iniciativa Target Safely da ASTRO, este programa promissor conseguirá melhorar as questões de conectividade entre a imensidade de sistemas de informação utilizados na radiologia oncológica.

4 | CONCLUSÃO

Apesar de possuir uma longa história de liderança na avaliação da qualidade de cuidados, a radiologia oncológica ainda não definiu IQ de consenso e métricas apropriadas derivadas de desses indicadores. Embora esta seja uma área de investigação ativa isso é complicado pela introdução contínua de questões complexas de qualidade e segurança pelas tecnologias emergentes que são fundamentais para o campo. A sociedade americana de radiologia oncológica e outros grupos específicos de especialidade estão liderando vários esforços para melhorar a qualidade, e o avanço da infraestrutura de pesquisa comparativa de eficácia e TI são ambos propensos a desempenhar papéis fundamentais na melhoria da qualidade. Dadas as inúmeras implicações e muitos usos potenciais dos dados de IQ, os radioterapeutas devem continuar a liderar os esforços para desenvolver e implementar IQ baseados em evidências e métricas de qualidade.

REFERÊNCIAS

ABDEL-WAHAB, May et al. Integrating the healthcare enterprise in radiation oncology plug and play—the future of radiation oncology?. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 76, n. 2, p. 333-336, 2010.

ALBERT, Jeffrey M.; DAS, Prajnan. Quality assessment in oncology. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 83, n. 3, p. 773-781, 2012.

American College of Radiology: Radiation Oncology Accreditation Program. <http://www.acr.org/accreditation/radiation>.

BEKELMAN, Justin E.; SHAH, Anand; HAHN, Stephen M. Implications of comparative effectiveness research for radiation oncology. **Practical radiation oncology**, v. 1, n. 2, p. 72-80, 2011.

BEKELMAN, Justin E.; YAHALOM, Joachim. Quality of radiotherapy reporting in randomized controlled trials of Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. **International**

Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, v. 73, n. 2, p. 492-498, 2009.

BEYER, David C.; MOHIDEEN, Najeeb. The role of physicians and medical organizations in the development, analysis, and implementation of health care policy. In: **Seminars in radiation oncology**. WB Saunders, 2008. p. 186-193.

BICKELL, Nina A. et al. Lost opportunities: physicians' reasons and disparities in breast cancer treatment. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 18, p. 2516-2521, 2007.

BOGDANICH, Walt. Radiation offers new cures, and ways to do harm. **The New York Times**, v. 23, 2010.

BRUCKER, Sara Y. et al. Optimizing the Quality of Breast Cancer Care at Certified German Breast Centers. **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 187, n. 2, p. 89-99, 2011.

BUJOLD, Alexis et al. Image-guided radiotherapy: has it influenced patient outcomes?. In: **Seminars in radiation oncology**. WB Saunders, 2012. p. 50-61.

CENTERS FOR MEDICARE AND MEDICAID SERVICES et al. Physician quality reporting system (physician quality reporting) measures list. 2012.

CHERA, Bhishamjit S. et al. Improving quality of patient care by improving daily practice in radiation oncology. In: **Seminars in radiation oncology**. WB Saunders, 2012. p. 77-85.

CIONINI, Luca et al. Quality indicators in radiotherapy. **Radiotherapy and oncology**, v. 82, n. 2, p. 191-200, 2007.

COIA, Lawrence R.; HANKS, Gerald E. Quality assessment in the USA: how the patterns of care study has made a difference. In: **Seminars in radiation oncology**. WB Saunders, 1997. p. 146-156.

CROOK, Juanita et al. Interobserver variation in postimplant computed tomography contouring affects quality assessment of prostate brachytherapy. **Brachytherapy**, v. 1, n. 2, p. 66-73, 2002.

CROZIER, Cheryl et al. Shifting the focus to practice quality improvement in radiation oncology. **Journal for Healthcare Quality**, v. 33, n. 5, p. 49-57, 2011.

DANIELSON, Brita et al. Development of indicators of the quality of radiotherapy for localized prostate cancer. **Radiotherapy and Oncology**, v. 99, n. 1, p. 29-36, 2011.

DE NEVE, Wilfried; DE GERSEM, Werner; MADANI, Indira. Rational use of intensity-modulated radiation therapy: the importance of clinical outcome. In: **Seminars in radiation oncology**. WB Saunders, 2012. p. 40-49.

DEL TURCO, M. Rosselli et al. Quality indicators in breast cancer care. **European journal of cancer**, v. 46, n. 13, p. 2344-2356, 2010.

DESCH, Christopher E. et al. American society of clinical oncology/national comprehensive cancer network quality measures. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 21, p. 3631-3637, 2008.

DONABEDIAN, Avedis. Evaluating the quality of medical care. **The Milbank memorial fund quarterly**, v. 44, n. 3, p. 166-206, 1966.

DONABEDIAN, Avedis. The quality of care: how can it be assessed?. **Jama**, v. 260, n. 12, p. 1743-1748, 1988.

FITZGERALD, Thomas J. What we have learned: the impact of quality from a clinical trials perspective.

In: **Seminars in radiation oncology**. WB Saunders, 2012. p. 18-28.

FORD, Eric C. et al. Evaluation of safety in a radiation oncology setting using failure mode and effects analysis. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 74, n. 3, p. 852-858, 2009.

FRAASS, Benedick A. et al. Commentary: safety considerations in contemporary radiation oncology: introduction to a series of ASTRO safety white papers. 2011.

FRAASS, Benedick A.; MORAN, Jean M. Quality, technology and outcomes: evolution and evaluation of new treatments and/or new technology. In: **Seminars in radiation oncology**. WB Saunders, 2012. p. 3-10.

FRENCH, John; MCGAHAN, Colleen. Measuring patient satisfaction with radiation therapy service delivery. In: **Healthcare management forum**. Sage CA: Los Angeles, CA: SAGE Publications, 2009. p. 40-50.

GABRIELE, Pietro et al. Are quality indicators for radiotherapy useful in the evaluation of service efficacy in a new based radiotherapy. **Tumori**, v. 92, p. 496-502, 2006.

GEINITZ, H. et al. Patient satisfaction during radiation therapy. **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 188, n. 6, p. 492-498, 2012.

HANKS, Gerald E. Future plans for quality assurance in radiation oncology in the United States. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 10, p. 35-38, 1984.

HANKS, Gerald E.; COIA, Lawrence R.; CURRY, John. Patterns of care studies: past, present, and future. In: **Seminars in radiation oncology**. WB Saunders, 1997. p. 97-100.

HAYMAN, James A. Measuring the quality of care in radiation oncology. In: **Seminars in radiation oncology**. WB Saunders, 2008. p. 201-206.

HAYMAN, James A. Treatment summaries in radiation oncology and their role in improving patients' quality of care: past, present, and future. **Journal of oncology practice**, v. 5, n. 3, p. 108-109, 2009.

HENDEE, William R.; HERMAN, Michael G. Improving patient safety in radiation oncology. **Practical radiation oncology**, v. 1, n. 1, p. 16-21, 2011.

HENDERSON, M. A. et al. Performance assessment for the advancement of radiation oncology treatment (PAAROT): aggregate data from the first year. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 75, n. 3, p. S495-S496, 2009.

HERMENS, R. P. M. G. et al. Development of quality indicators for diagnosis and treatment of patients with non-small cell lung cancer: a first step toward implementing a multidisciplinary, evidence-based guideline. **Lung Cancer**, v. 54, n. 1, p. 117-124, 2006.

KAPUR, Ajay; POTTERS, Louis. Six sigma tools for a patient safety-oriented, quality-checklist driven radiation medicine department. **Practical radiation oncology**, v. 2, n. 2, p. 86-96, 2012.

KIM, Christopher S. et al. The application of lean thinking to the care of patients with bone and brain metastasis with radiation therapy. **Journal of Oncology Practice**, v. 3, n. 4, p. 189-193, 2007.

KRAMER, Simon; HERRING, David F. The patterns of care study: A nationwide evaluation of the practice of radiation therapy in cancer management. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 1, n. 11-12, p. 1231-1236, 1976.

- KUN, Larry E. et al. Maintenance of certification for radiation oncology. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 62, n. 2, p. 303-308, 2005.
- LEUNENS, G. et al. Quality assessment of medical decision making in radiation oncology: variability in target volume delineation for brain tumours. **Radiotherapy and Oncology**, v. 29, n. 2, p. 169-175, 1993.
- MALIN, Jennifer L. et al. Validity of cancer registry data for measuring the quality of breast cancer care. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 94, n. 11, p. 835-844, 2002.
- MARGALIT, Danielle N. et al. Technological advancements and error rates in radiation therapy delivery. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 81, n. 4, p. e673-e679, 2011.
- MARKS, Lawrence B. et al. The challenge of maximizing safety in radiation oncology. **Practical radiation oncology**, v. 1, n. 1, p. 2-14, 2011.
- MICHALSKI JM. Regulating quality? *Practical Radiation Oncology*, 2011.
- MILLER, David C. et al. Use of quality indicators to evaluate the care of patients with localized prostate carcinoma. **Cancer**, v. 97, n. 6, p. 1428-1435, 2003.
- MOORE, Kevin L. et al. Quantitative metrics for assessing plan quality. In: **Seminars in radiation oncology**. WB Saunders, 2012. p. 62-69.
- MORAN, Jean M. et al. Safety considerations for IMRT: executive summary. **Medical physics**, v. 38, n. 9, p. 5067-5072, 2011.
- MORAN, Jean M.; FRAASS, Benedick A. Introduction: Quality, technology, and outcomes in radiation oncology. In: **Seminars in radiation oncology**. Elsevier, 2012. p. 1-2.
- OLSON, Adam C. et al. Quality assurance analysis of a large multicenter practice: does increased complexity of intensity-modulated radiotherapy lead to increased error frequency?. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 82, n. 1, p. e77-e82, 2012.
- OWEN, Jean B. et al. Using QRRO™ Survey Data to Assess Compliance With Quality Indicators for Breast and Prostate Cancer. **Journal of the American College of Radiology**, v. 6, n. 6, p. 442-447, 2009.
- PALTA, Jatinder R. et al. Developing a national radiation oncology registry: From acorns to oaks. **Practical radiation oncology**, v. 2, n. 1, p. 10-17, 2012.
- PAWLICKI, Todd et al. The systematic application of quality measures and process control in clinical radiation oncology. In: **Seminars in radiation oncology**. WB Saunders, 2012. p. 70-76.
- PAWLICKI, Todd; MUNDT, Arno J. Quality in radiation oncology. **Medical physics**, v. 34, n. 5, p. 1529-1534, 2007.
- POORTMANS, Philip; AZNAR, Marianne; BARTELINK, Harry. Quality indicators for breast cancer: revisiting historical evidence in the context of technology changes. In: **Seminars in radiation oncology**. WB Saunders, 2012. p. 29-39.
- POTTERS, Louis; KAPUR, Ajay. Implementation of a “no fly” safety culture in a multicenter radiation medicine department. **Practical radiation oncology**, v. 2, n. 1, p. 18-26, 2012.
- RENGAN, Ramesh et al. Addressing connectivity issues: The Integrating the Healthcare Enterprise-

- Radiation Oncology (IHE-RO) initiative. **Practical radiation oncology**, v. 1, n. 4, p. 226-231, 2011.
- ROSE, Christopher et al. Cancer quality alliance: blueprint for a better cancer care system. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 58, n. 5, p. 266-292, 2008.
- SANTANAM, Lakshmi et al. Standardizing naming conventions in radiation oncology. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 83, n. 4, p. 1344-1349, 2012.
- SCORSETTI, Marta et al. Applying failure mode effects and criticality analysis in radiotherapy: Lessons learned and perspectives of enhancement. **Radiotherapy and Oncology**, v. 94, n. 3, p. 367-374, 2010.
- SENTHI, Sashendra et al. Benchmarking dosimetric quality assessment of prostate intensity-modulated radiotherapy. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 82, n. 2, p. 998-1005, 2012.
- SHIRVANI, Shervin M. et al. Impact of evidence-based clinical guidelines on the adoption of postmastectomy radiation in older women. **Cancer**, v. 117, n. 20, p. 4595-4605, 2011.
- SMITH, Benjamin D. et al. Baseline utilization of breast radiotherapy before institution of the Medicare practice quality reporting initiative. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 74, n. 5, p. 1506-1512, 2009.
- SOLBERG, Timothy D. et al. Quality and safety considerations in stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy: Executive summary. **Practical radiation oncology**, v. 2, n. 1, p. 2-9, 2012.
- SPENCER, Benjamin A. et al. Quality-of-care indicators for early-stage prostate cancer. **Journal of clinical oncology**, v. 21, n. 10, p. 1928-1936, 2003.
- STEINBERG, Michael. The overthrow of the (evidence) hierarchy. 2011.
- WILSON, J. Frank; OWEN, Jean. Quality research in radiation oncology: A self-improvement initiative 30 years ahead of its time?. **Journal of the American College of Radiology**, v. 2, n. 12, p. 1001-1007, 2005.
- ZELEFSKY, Michael J. et al. Evaluation of adherence to quality measures for prostate cancer radiotherapy in the United States: Results from the Quality Research in Radiation Oncology (QRRO) survey. **Practical radiation oncology**, v. 3, n. 1, p. 2-8, 2013.
- ZIETMAN, Anthony; IBBOTT, Geoffrey. A clinical approach to technology assessment: How do we and how should we choose the right treatment?. In: **Seminars in radiation oncology**. WB Saunders, 2012. p. 11-17.

CAPÍTULO 14

EPIGENÉTICA BÁSICA

Júlia Naelly Machado Silva

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

Alexya Maria Leonardo de Oliveira

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

Cleane da Silva Machado

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

João Vitor Brito Oliveira

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

Mayara Sousa dos Santos

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

Sandyelle Souza do Nascimento

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

Williana Silva de Oliveira

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

Elenice Monte Alvarenga

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

RESUMO: Neste texto serão abordados aspectos que permitam a compreensão do conceito de epigenética, que apresenta-se como de altíssima relevância, principalmente, no que se refere aos processos de regulação gênica. Assim, inicia-se retomando a Genética, previamente à compreensão do conceito de epigenética. Aquela ciência se ocupa das mudanças que ocorrem nas sequências de DNA, normalmente por mutações, e que, se ocorridas nas células germinativas, podem ser transmitidas às novas gerações. Nesse sentido, tais alterações epigenéticas (metilação de DNA, modificações covalentes nas caudas das histonas e ação de RNAs não codantes) costumam ser dinâmicas, modificando-se conforme o meio ambiente em que o organismo se encontra, o que leva a crer que tais alterações possam fazer parte de mecanismos mais complexos de resposta às alterações ambientais e manutenção da homeostase. Outrossim, a epigenética, segundo estudos, favorece o processo evolutivo, assim como a ecologia, haja vista que alterações epigenéticas podem gerar mudanças na expressão gênica ao longo do tempo.

PALAVRAS-CHAVE: Epigenética. Alterações ambientais. Ecologia. DNA.

ABSTRACT: On this text will be addressed aspects that allow the understanding of the

epigenetic concept, that present as of the highest importance, especially, with regard to genetic regulatory processes. So, resuming the genetics, prior to the understanding of Epigenetic concepts. That science deals with the changes that occur in the DNA sequences, usually by mutations, and that, if occurring in germ cells, can be transmitted to new generations. Accordingly, such epigenetic changes (DNA methylation, covalent modifications in histone tails and in action of not codantes RNAs) tend to be dynamic, changing as the environment on which the organism is, which leads to believe that such changes may be part of more complex mechanisms of response to environmental changes and homeostasis maintenance. Instead, epigenetics, according to studies, promotes the evolutionary process, as well as the ecology, since epigenetic changes can generate changes in gene expression over time.

KEYWORDS: Epigenetics. Environmental changes. Ecology. DNA.

1 | INTRODUÇÃO

Neste texto serão abordados aspectos que permitam a compreensão do conceito de epigenética, que apresenta-se como de altíssima relevância, principalmente, no que se refere aos processos de regulação gênica. Após o entendimento geral sobre o conceito epigenético em si, passar-se-á à abordagem sobre aspectos mais específicos relativos ao controle da expressão gênica exercido por mecanismos epigenéticos, isto é, serão abordados em detalhe a metilação de DNA, as modificações pós-traducionais em caudas de histonas e os RNAs de interferência. Finalizando, serão também pontuados aspectos relativos à relação entre epigenética e evolução e serão trazidas informações sobre bancos de dados com informações úteis para aqueles que se interessem em aprofundar-se mais sobre a temática da epigenética ou mesmo tenham interesse no desenvolvimento de pesquisa científica neste campo do conhecimento.

Assim, inicia-se retomando a Genética, previamente à compreensão do conceito de epigenética. Aquela ciência se ocupa das mudanças que ocorrem nas sequências de DNA, normalmente por mutações, e que, se ocorridas nas células germinativas, podem ser transmitidas às novas gerações. Tais alterações nas sequências de DNA costumam ser estáveis e, portanto, raramente revertidas. Especificamente o estudo do DNA, escopo da Genética, envolve também a compreensão da organização desse ácido nucleico no núcleo celular, posto que esta organização interfere diretamente em seus processos de expressão.

No núcleo celular, o DNA encontra-se envolto em proteínas histônicas, que são proteínas globulares, de caráter básico estruturantes da cromatina, na medida em que servem de base para o processo de compactação do DNA. As histonas H2A, H2B, H3 e H4 se associam ao DNA formando os nucleossomos, que consistem de um segmento de DNA de 147 pb envolvendo um core histônico constituído de um tetrâmero H3-H4 e dois dímeros H2A-H2B. Tornando ainda mais compactas as estruturas cromatínicas, tem-se ainda a associação da histona H1, aproximando os

nucleossomos, as condensinas e os fatores associados à cromatina e relacionados à arquitetura da mesma, sendo uma das mais relevantes a *heterochromatin protein 1* (HP1- α) (ALBERTS et al., 2008; ALLIS et al., 2007; KIMMINS; SASSONE-CORSI, 2005; SUGANUMA; WORKMAN, 2011).

Tais proteínas histônicas encontram-se classificadas em cinco tipos, tendo por base seu teor em resíduos de lisina e arginina (H1, H2A, H2B, H3 e H4). As histonas H3 e H4 são altamente conservadas desde organismos mais basais até organismos mais complexos. Entretanto, embora as proteínas histônicas constituam uma das classes de proteínas mais conservadas durante a evolução, apresentam-se também como as mais variáveis em termos de modificação pós-traducional. Suas caudas N-terminais, expostas para o exterior dos nucleossomos, estão sujeitas a modificações pós-traducionais covalentes específicas (ALLIS et al., 2007). Esse conjunto de modificações de histonas provê, em associação à metilação de DNA e outras alterações na cromatina, marcadores epigenéticos. Em relação aos diversos tipos de marcadores epigenéticos podem-se citar, pelo menos, três tipos mais bem definidos e compreendidos: a metilação no DNA, a presença de modificações pós-traducionais nas caudas N-terminais das histonas e a ação de pequenos RNAs não codantes, genericamente denominados RNAs de interferência.

Assim, a epigenética é a ciência que se ocupa do estudo das alterações nas funções gênicas ou nos padrões de expressão gênica, mitoticamente ou meioticamente herdáveis, que não são devidas a mudanças nas sequências de DNA. Novamente, a epigenética representa mudanças herdáveis nos padrões de expressão gênica e silenciamento do genoma que não consistem em alterações na sequência de bases do DNA, mas dependem da soma das alterações moleculares na estrutura da cromatina, isto é, da soma dos marcadores epigenéticos (ALLIS et al., 2007; WEINHOLD, 2006).

Tais alterações epigenéticas (metilação de DNA, modificações covalentes nas caudas das histonas e ação de RNAs não codantes) costumam ser dinâmicas, modificando-se conforme o meio ambiente em que o organismo se encontra, o que leva a crer que tais alterações possam fazer parte de mecanismos mais complexos de resposta às alterações ambientais e manutenção da homeostase. Tendo em vista que as alterações epigenéticas definem destinos celulares específicos e que o padrão de ocorrência de tais alterações definindo dados destinos é mais ou menos conservado entre diferentes espécies é que se passou a defender o conceito de epigenoma. O epigenoma ou código epigenético consistiria, assim, no conjunto das modificações epigenéticas. Neste sentido, haveria proteínas responsáveis por “escrever” o código (realizando alterações covalentes no DNA ou nas caudas das histonas), outras seriam responsáveis por “ler” o código (proteínas que, em resposta a modificações específicas, seriam recrutadas para dado ponto na estrutura cromatínica, realizando funções na remodelação da mesma) e haveria ainda classe de proteínas responsáveis por reverter tais modificações (removendo as alterações covalentes na estrutura do DNA e nas caudas das histonas, mantendo um balanço no estado de compactação da cromatina),

pois, como mencionado, o epigenoma é dinâmico (ALLIS et al., 2007; SUGANUMA; WORKMAN, 2011). De modo geral, todos os tipos de modificações epigenéticas afetam, em alguma instância, a estrutura da cromatina, por meio do impedimento da realização de certos contatos, da ligação de proteínas que se associam à cromatina ou às histonas ou, ainda, provendo uma superfície de ligação alterada para as mesmas (ALLIS et al., 2007). Especificamente, em relação ao impedimento dos contatos, pode-se pensar, por exemplo, no caso das acetilações nas caudas das histonas que, quando presentes, acabam por neutralizar as cargas positivas nas caudas das histonas, de modo que estas diminuam suas interações com o DNA (fortemente negativo), deixando-o, assim, mais disponível a interações com outros elementos, como os fatores de transcrição. Assim, tendo em vista o exposto, de modo geral, se poderia estabelecer, então, que no DNA a informação encontra-se armazenada, enquanto que na cromatina a informação encontra-se organizada, com padrão de expressão característico e bem definido em razão do conjunto das modificações epigenéticas ali presentes.

Embora o sistema de herança genético seja muito bem compreendido, baseado em herança clonal de células desenvolvidas a partir do zigoto originado da fusão de células gaméticas, o mesmo não se pode dizer sobre o sistema de herança epigenético. Neste sistema, as alterações epigenéticas frequentemente ocorrem em grupos de células que possuem o mesmo receptor para uma dada sinalização química. Assim, pode-se citar como exemplo a diferenciação tecidual específica a partir de grupos de células de determinadas camadas germinativas (células musculares originadas de células mesodérmicas, células nervosas a partir de células ectodérmicas, etc.). No sistema genético de herança, sabe-se que, à exceção da influência realizada pelos mutágenos ambientais, não há herança de caracteres adquiridos, o que, contudo, pode ocorrer no sistema epigenético de herança, já que um hormônio ou qualquer outro elemento de sinalização química pode induzir a ocorrência de uma alteração epigenética qualquer, que, fatalmente, será herdada por outras células da linhagem, expondo o quanto a epigenética pode ser determinante quanto à definição dos destinos celulares no escopo da herança Lamarckiana (HOLLIDAY, 2006). Assim, percebe-se que os padrões de alterações epigenéticas são extremamente relacionados ao meio ambiente em que os organismos se encontram. Estudos têm demonstrado que indivíduos gêmeos que convivem muito tempo em ambientes semelhantes tendem a apresentar padrões de metilação de DNA bastante similares (WEINHOLD, 2006).

2 | ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS E SEUS EFEITOS SOBRE A EXPRESSÃO GÊNICA

2.1 Metilação de DNA

A metilação do DNA é uma modificação epigenética amplamente distribuída

entre procariotos e eucariotos, particularmente prevalente em plantas e mamíferos e implicada no silenciamento da transcrição (CLOUAIRE; STANCHEVA, 2008; GREWAL; MOAZED, 2003). A metilação de DNA remete a uma alteração covalente por adição de radicais metil a bases nitrogenadas que compõem a dupla fita de DNA. Mais frequentemente tal alteração se dá em resíduos de citosina que se encontram em regiões com a seguinte configuração: -CCGG-, formando o que comumente se chama de ilha CpG. Esta ligação de radicais metil a bases no DNA acaba por alterar os padrões de associação entre o DNA e as proteínas histônicas alterando a disponibilidade do DNA à ação dos fatores de transcrição. Além disso, essas acetilações de citosinas no DNA acabam por recrutar outras proteínas efetoras (*methyl CpG binding proteins* – MCBPs) que se ligam a esse DNA metilado e são responsáveis por traduzir o sinal da metilação do DNA em estados funcionais da cromatina, cooperando com complexos correpressores e participando da organização espacial dos domínios nucleares (ALLIS et al., 2007; CLOUAIRE; STANCHEVA, 2008).

Nos eucariotos, a metilação de DNA contribui para a estabilidade da heterocromatina pericentromérica e cromossômica como um todo, regulando os níveis de expressão gênica e atuando na inativação do cromossomo X dos mamíferos placentários XX. Em algumas espécies, sua ocorrência é de fundamental importância nos estágios iniciais do desenvolvimento, podendo inclusive afetar as frequências de apoptose (FIELD et al., 2004; RICHARDS; ELGIN, 2002). Esses grupamentos metil que se ligam à citosina, normalmente encontram-se distribuídos nas ilhas CpG de regiões não codificantes e de elementos transponíveis do genoma (sequências virais, transposons, etc.) (BIRD, 1986), o que indicaria uma possível função: silenciamento de genoma externo que veio a se integrar ao genoma da célula (ALLIS et al., 2007).

Estudos demonstram que a metilação de DNA normalmente reprime a expressão gênica por meio da inserção de radicais metil em ilhas CpG na região promotora do gene ou próxima a ela. Contudo, admite-se que a metilação de DNA possa ocorrer em toda a extensão do gene em animais e plantas. Evolutivamente, a metilação de DNA em regiões promotoras parece ter evoluído na linhagem dos vertebrados, enquanto a metilação em regiões codificantes do gene estaria presente apenas no último ancestral comum entre plantas e animais. Assim, admitindo-se que a posição (intrônica, exônica, sítio promotor, etc.) na qual se dá o processo de metilação de DNA tenha relação direta com o modo como a transcrição será afetada, pode-se pensar que a metilação de DNA quando ocorrida dentro da região codificante do gene poderia determinar a repressão de atividade promotora intragênica, splicing alternativo, ou, a depender do seu posicionamento, a repressão transcricional total do gene.

A metilação de DNA pode ser realizada por duas famílias de proteínas metiltransferases: DNMT1 e DNMT3. Contudo, ainda não se sabe ao certo como, nem se as diferentes metiltransferases atuam em sítios específicos no DNA, promovendo especificidade no processo de metilação. O que se sabe é que, em plantas, alguns RNAs não codantes vem sendo apontados como fatores que auxiliariam no processo

de identificação das regiões do DNA a serem metiladas por associação desses RNAs a *loci* específicos dentro do genoma. Já a remoção dos radicais metil, isto é, o processo de demetilação, parece ocorrer de modo passivo, em razão da perda dos resíduos de metilação ao longo das divisões celulares, por exemplo. Além disso, a perda da metilação também pode se dar pela ocorrência de vias de reparo no DNA ou ainda induzida por estímulos externos à célula. Outra via mais específica que resulta na demetilação do DNA envolve enzimas que possuem a capacidade de converter resíduos de 5-metilcitosina em 5-hidroximetilcitosina, que é, então, processada a 5-formilcitosina e 5-carboxilcitosina. Ambos os derivados podem, assim, atuar como substratos da enzima timina-DNA glicosilase, regenerando uma citosina não metilada. As funções biológicas destes derivados de 5-metilcitosina são ainda pouco conhecidos, mas já se sabe que eles apresentam propriedade epigenética, já que podem recrutar reguladores transcricionais (DUNCAN et al., 2014). Apesar dos níveis absolutos de metilação de DNA variarem entre as espécies e os tipos celulares, admite-se que em humanos cerca de 80 a 96% dos duplex CpG encontrem-se metilados nas mais distintas condições ambientais (DUNCAN et al., 2014).

Muito do que se sabe sobre esta modificação epigenética foi compreendido em função dos estudos sobre o processo de *imprinting* nos mamíferos em consonância com os estudos em linhagens celulares tumorais, nas quais os padrões de metilação de DNA costumam ser aberrantes, afetando a fisiologia celular e contribuindo para o desenvolvimento do câncer. O *imprinting* se refere à condição na qual um dos dois alelos de um gene é silenciado, normalmente, por metilação de DNA. Se o alelo não silenciado estiver mutado ou conferir maior vulnerabilidade ao organismo em alguma situação, isto pode afetar seu desenvolvimento (WEINHOLD, 2006). Assim, o *imprinting* consiste na diferença de comportamento entre alelos de um mesmo gene herdados dos pais, o que se deve a padrões específicos de metilação nas células germinativas de mamíferos. Sabe-se, por exemplo, que o alelo do IGF-II (*insulinlike growth factor II*) herdado do pai é expresso (dada a ausência de metilação), mas o alelo herdado da mãe não é expresso (extremamente metilado), demonstrando a diferença de comportamento entre alelos de um dado gene no zigoto (LEWIN, 2004).

2.2 Código de histonas

Quanto às modificações nas caudas das histonas, estas costumam ser múltiplas em uma mesma cauda N-terminal de dada histona, bem como podem variar seus efeitos conforme as combinações presentes, uma vez que o conjunto de modificações pode afetar a estruturação cromatínica em função do recrutamento de outras proteínas efetoras, como mencionado acima. Novamente, existem proteínas “escritoras” do epigenoma, responsáveis pela inserção de tais radicais em posições específicas de aminoácidos na região N-terminal das caudas das histonas dispostas externamente em relação à estrutura nucleossomal. Assim, pode-se citar como exemplos de modificações covalentes em caudas de histonas mais frequentes e mais bem descritos

na literatura: acetilação, metilação, fosforilação, ubiquitinação, sumoilação, deiminação, carbonilação, glicosilação e ADPriboseilação (ALLIS et al. 2007; NIGHTINGALE et al., 2006; RICHARDS; ELGIN, 2002).

A modificação de histona mais bem compreendida é a acetilação, na qual grupamentos acetil são adicionados a grupamentos amina presentes em regiões aminoterminais de resíduos de lisina filogeneticamente conservados, reduzindo, assim, as cargas positivas presentes na superfície das histonas. Neste sentido, a redução de cargas positivas reduz a afinidade da histona pelo DNA, facilitando, assim, o acesso dos elementos da maquinaria transcricional ao DNA. Alternativamente, a desacetilação seria responsável por um processo de supressão da expressão, modificando o estado de compactação da cromatina, de eucromatina para heterocromatina (RAPP; WENDEL, 2005).

Sabe-se que os níveis de acetilação e de metilação de histonas podem ser variáveis entre animais e vegetais e até mesmo ao longo dos cromossomos e de domínios cromatínicos de um mesmo organismo. A acetilação é mais frequente em áreas eucromáticas e tem sido associada à ativação de transcrição, recombinação e reparo do DNA (IKURA et al., 2000; JASENCAKOVA et al., 2001; MCMURRY; KRANGEL, 2000;). Em geral, a acetilação reversível de resíduos de lisina nas posições 5, 8, 12 e 16 (K5, K8, K12 e K16) da histona H4 e nas posições 9, 14, 18 e 23 (K9, K14, K18 e K23) da histona H3 são responsáveis pela descondensação da cromatina, por alterações nas interações DNA-histona nos nucleossomos, facilitando o acesso e ligação dos fatores de transcrição ao DNA (GARCIA-RAMIREZ et al., 1995; JASENCAKOVA et al., 2000). Mais especificamente, a acetilação do resíduo de lisina na posição 16 (K16) da histona H4 prejudica a formação de estruturas de ordem superior (níveis mais complexos de compactação) da cromatina, como a fibra de 30 nm (SHOGREN-KNAAK et al., 2006). A metilação de histonas é mais intensa em domínios heterocromáticos, especialmente metilados no resíduo de K9 da histona H3 em muitos organismos (PETERS et al., 2001; SCHOTTA et al., 2002; SOPPE et al., 2002). Esta modificação permite o recrutamento da proteína HP1- α , também apontada como responsável por silenciamento de regiões eucromáticas e, conseqüentemente, pela organização da heterocromatina por meio do recrutamento de enzimas, tais como as deacetilases e metiltransferases de histonas (BANNISTER et al., 2001; ELGIN; GREWAL, 2003; JACKSON et al., 2002; KOUZARIDES, 2007).

Alguns estudos já têm apontado sequências de DNA específicas que recrutam enzimas modificadoras de histonas, que inserem os radicais nas caudas das mesmas determinando as alterações pós-traducionais. Além disso, alguns RNAs não codantes também já vem sendo apontados como fatores que auxiliariam no processo de identificação das histonas a serem modificadas associadas a *loci* específicos dentro do genoma.

Há também uma forte correlação entre a metilação de DNA e as modificações nas caudas das histonas, o que pressupõe a ideia de que tais mecanismos possam

agir juntos nos processos de regulação da transcrição. Embora não se saiba ao certo como tais mecanismos epigenéticos se correlacionam, há indícios de que, em dadas circunstâncias, modificações nas caudas das histonas ocorrem antes da alteração nos padrões de metilação do DNA, já que serviriam como marcadores para esta última e representam modificações epigenéticas mais estáveis (DUNCAN et al., 2014).

A ação enzimática de algumas proteínas que inserem ou removem modificações nas caudas das histonas é definida pela presença de domínios específicos para o reconhecimento de modificações nas caudas das histonas, como os *bromo-domains* (para reconhecimento de acetilações em caudas de histonas) e *chromo-domains* (para reconhecimento de metilações em caudas de histonas). Assim, as modificações de histonas acabam por funcionar como marcadores epigenéticos, pois estes *bromo-domains* e *chromo-domains* podem servir como alvos para a ação de enzimas que desencadeiam uma cascata de modificações de histonas em regiões vizinhas no cromossomo (RAPP; WENDEL, 2005).

2.3 RNAs não codantes ou RNAs de interferência

Alguns pequenos RNAs, que não codificam proteínas, têm sido estudados e fortemente relacionados a estados de repressão da atividade gênica, muitas vezes, por produzirem alterações nos padrões de splicing, gerando assim, transcritos alternativos e com isso, muitas isoformas de uma dada proteína, com diferentes propriedades. Assim, os RNAs não codantes ou RNAs de interferência, como mais comumente são chamados, se referem a um sem número de pequenas moléculas de RNAs regulatórios cuja ação compreende uma nova forma de controle epigenético, que pode, inclusive, ser herdada ao longo de diversas gerações. Além disso, admite-se, ainda, a possibilidade de que tais moléculas de RNA possam transmitir sinais de regulação, movendo-se de uma célula para outra (HOLLIDAY, 2006). Para se compreender melhor a atuação destes RNAs na regulação epigenética, alguns deles serão abordados individualmente a seguir.

Os pequenos RNAs de interferência (siRNAs), segmentos de cerca de 21-22 nucleotídeos, são produzidos a partir de duplas fitas de RNA endógeno. Estas moléculas se associam com proteínas da classe Argonauta e, assim, mantêm os genes em um estado equilibrado, pronto para serem ativados, em razão do recrutamento de fatores de remodelação da cromatina (DUNCAN et al., 2014; COLLINS et al., 2010).

Piwi-RNAs (piRNAs) são moléculas de aproximadamente 23-29 nucleotídeos amplamente distribuídas pelas células somáticas e germinativas de mamíferos. De um modo geral, sua ação se resume ao silenciamento de elementos transponíveis do genoma (transposons) por meio de processos de remodelação da cromatina. Esses piRNAs, que realizam sua ação junto à proteína PIWI, têm sido associados à definição de caracteres ao longo do processo evolutivo de algumas espécies (DUNCAN et al., 2014; COLLINS et al., 2010).

Micro RNAs (miRNAs) são RNAs simples fita que se dobras em um RNA dula fita. Após eventos de processamento e ligação ao complexo de proteínas RISC, tais moléculas de miRNAs afetam os processos de tradução do RNAm (COLLINS et al., 2010).

3 | EPIGENÉTICA E EVOLUÇÃO

Além de sua relação com o fenótipo de organismos e com a determinação de algumas doenças, estudos têm reportado possíveis funções exercidas pela epigenética também no processo evolutivo e na ecologia, como um todo, isto porque, sabe-se que influências ambientais podem alterar a programação epigenética e, uma vez realizada tal alteração, a nova informação gerada pode ser transmitida a futuras gerações do organismo. Todos estes aspectos levam a crer que as alterações epigenéticas podem gerar mudanças na expressão gênica ao longo do tempo, o que seria relevante em termos evolutivos. Há quem defenda até que tais alterações epigenéticas possam, ao longo do tempo, produzir também alterações genéticas, e não apenas nos padrões de expressão gênica. Isto porque, resíduos de citosina metilada, suscetíveis à deaminação, possuem maior probabilidade de mutação para timinas do que citosinas não metiladas, por exemplo, representando, assim, exemplo de como alterações epigenéticas podem converter-se em alterações genéticas (DUNCAN et al., 2014; RAPP; WENDEL, 2005). Esta visão têm inclusive ressuscitado o conceito da evolução por caracteres adquiridos, já que tais alterações epigenéticas ocorridas na linhagem germinativa, induzidas por fatores ambientais (herança epigenética direta), de algum modo afetariam os padrões de expressão gênica, estabelecendo-se nas futuras gerações, possuindo, assim efeito evolutivo ou transgeracional. Há ainda a herança epigenética indireta, por meio da qual uma dada influência ambiental induz um comportamento ou fisiologia, via marcadores epigenéticos, e tal comportamento ou fisiologia apresenta-se em gerações subsequentes, já que os mesmos marcadores epigenéticos encontram-se presentes. Um exemplo desta herança epigenética indireta é a mudança epigenética que ocorre na via neuro-hormonal em camundongos em razão de comportamento maternal alterado, o que leva ao mesmo comportamento e, portanto, mesmas alterações epigenéticas nas gerações subsequentes (DUNCAN et al., 2014).

Algumas alterações epigenéticas acabam por influenciar de modo mais direto o contexto evolutivo. É o caso da metilação de DNA que difere entre regiões codantes e DNA repetitivo, quanto à sua função. A metilação em regiões repetitivas do genoma age de modo a limitar a transcrição e proliferação de elementos transponíveis do genoma, atuando, portanto, como mecanismo de defesa contra potenciais mutações deletérias causadas pela inserção destes transposons (DIEZ et al., 2014). Como elementos genéticos egoístas, os elementos transponíveis podem afetar negativamente a função

gênica em razão de seu potencial mutagênico e de sua capacidade de dispersão pelo genoma. Por isso mesmo é que elementos transponíveis do genoma devem ser silenciados, muitas vezes, por modificações epigenéticas. Entretanto, há correntes que defendem que os elementos transponíveis possam ser reativados em resposta a um agente estressor, de modo que a reativação gere diversidade genômica adaptativa e favorável à sobrevivência (KASUGA; GIJZEN, 2013).

Ainda em relação ao contexto de ocorrência da evolução, sob uma perspectiva epigenética, os efeitos de gargalo nas populações estão intimamente associados com os processos que estimulam a instabilidade epigenética. Este fenômeno populacional decorre de hibridização e/ou poliploidia, bem como de seleção decorrente de algum estresse ambiental. Assim, o amplo espectro de alterações gênicas e genômicas induzidas por este fenômeno populacional acaba gerando variação genética, epigenética e fenotípica, que, em conjunto, permitirá aos indivíduos sobreviver ao gargalo (RAPP; WENDEL, 2005).

REFERÊNCIAS

ALBERTS, B. et al. *Molecular Biology of the Cell*. Garland Publ. Inc., New York & London, 2008, pp. 195-262.

ALLIS, C.D., JENUWEIN, T., REINBERG, D. In *Epigenetics, Overview and Concepts*, eds Allis, C.D., Jenuwein, T., Reinberg, D. (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY), 2007, pp 23-62.

BANNISTER, A.J., ZEGERMAN, P., PARTRIDGE, J.F., MISKA, E.A., THOMAS, J.O., ALLSHIRE, R.C., KOUZARIDES, T. Selective recognition of methylated lysine 9 on histone H3 by the HP1 chromo domain. *Nature* v. 410, p. 120–124, 2001.

BIRD, A.P. CpG-rich islands and the function of DNA methylation. *Nature* 321, 209-213, 1986.

CLOUAIRE, T., STANCHEVA, I. Methyl-CpG binding proteins: specialized transcriptional repressors or structural components of chromatin? *Cell mol Life Sci* v. 65, p. 1509-1522, 2008.

COLLINS et al. Lesley J. Collins, Barbara Schönfeld, and Xiaowei Sylvia Chen. *The Epigenetics of Non-coding RNA*. In: *Handbook of Epigenetics - The New Molecular and Medical Genetics*; Org. Trygve Tollefsbol. Academic Press, 2010.

DIEZ, C. M., ROESSLER, K., GAUT, B. S. Epigenetics and plant genome evolution. *Current Opinion in Plant Biology*, v.18, p. 1–8, 2014.

DUNCAN, E. J., GLUCKMAN, P. D., DEARDEN, P. K. Epigenetics, plasticity, and evolution: How do we link epigenetic change to phenotype? *J. Exp. Zool. (Mol. Dev. Evol.)* v. 9999B, p. 1–13, 2014.

ELGIN, S.C.R., GREWAL, S.I.S. Heterochromatin: silence is golden. *Current Biology* v. 13, p. R895-R898, 2003.

FIELD, L.M., LYKO, F., MANDRIOLI, M., PRANTERA, G. DNA methylation in insects. *Insect Molecular Biology* v. 13, p. 109–115, 2004.

- GARCIA-RAMIREZ, M., ROCCHINI, C., AUSIO, J. Modulation of chromatin folding by histone acetylation. *J. Biol. Chem.* v. 270, p. 17923–17928, 1995.
- GREWAL, S.I., MOAZED, D. Heterochromatin and epigenetic control of gene expression. *Science* v. 301, p. 798-802, 2003.
- HOLLIDAY, R. Epigenetics – a historical overview. *Epigenetics* v. 1, n. 2, p. 76-80; 2006.
- IKURA, T., OGRYZKO, V.V., GRIGORIEV, M., GROISMAN, R., WANG, J., HORIKOSHI, M., SCULLY, R., QIN, J., NAKATANI, Y. Involvement of the TIP60 histone acetylase complex in DNA repair and apoptosis. *Cell* v. 102, p. 463–473, 2000.
- JACKSON, J.P., LINDROTH, A.M., CAO, X., JACOBSEN, S.E. Control of CpNpG DNA methylation by the KRYPTONITE histone H3 methyltransferase. *Nature* v. 416, p. 556–560, 2002.
- JASENCAKOVA, Z., MEISTER, A., WALTER, J., TURNER, B.M., SCHUBERT, I. Histone H4 acetylation of euchromatin and heterochromatin is cell cycle dependent and correlated with replication rather than with transcription. *The Plant Cell* v. 12, p. 2087–2100, 2000.
- JASENCAKOVA, Z., MEISTER, A., SCHUBERT, I. Chromatin organization and its relation to replication and histone acetylation during the cell cycle in barley. *Chromosoma* v. 110, p. 83–92, 2001.
- KASUGA, T., GIJZEN, M. Epigenetics and the evolution of virulence. *Trends in Microbiology*, v. 21, n. 11., 2013.
- KIMMINS, S., SASSONE-CORSI, P. Chromatin remodeling and epigenetic features of germ cells. *Nature* v. 434, p. 583-589, 2005.
- KOUZARIDES, T. Chromatin modifications and their function. *Cell* v. 128, p. 693–705, 2007.
- LEWIN, B. *Genes-VIII*. New York: Pearson Education, Inc, 2004. 1027 p.
- MCMURRY, M.T., KRANGEL, M.S., 2000. A role for histone acetylation in the developmental regulation of V(D)J recombination. *Science* v. 287, p. 495–498, 2000.
- NIGHTINGALE, K.P., O'NEILL, L.P., TURNER, B.M. Histone modifications: signalling receptors and potential elements of a heritable epigenetic code. *Curr. Opin. Genet. Dev.* v. 16, p. 125–136, 2006.
- PETERS, A.H.F.M., O'CARROLL, D., SCHERTHAN, H., MECHTLER, K., SAUER S., SCHÖFER, C., WEIPOLTSHAMMER, K., PAGANI, M., LACHNER, M., KOHLMAIER, A., OPRAVIL, S., DOYLE, M., SIBILIA, M., JENUWEIN, T. Loss of the Suv39h histone methyltransferases impairs mammalian heterochromatin and genome stability. *Cell* v. 107, p. 323–337, 2001.
- RAPP, R. A., WENDEL, J. F. Epigenetics and plant evolution. *New Phytologist*, v.168, p. 81–91, 2005.
- RICHARDS, E.J., ELGIN, S.C.R. Epigenetic Codes for Heterochromatin Formation and Silencing: Rounding up the Usual Suspects. *Cell*, v. 108, p. 489–500, 2002.
- SCHOTTA, G., EBERT, A., KRAUSS, V., FISCHER, A., HOFFMANN, J., REA, S., JENUWEIN, T., DORN, R., REUTER, G. Central role of *Drosophila* SU(VAR)3-9 in histone H3-K9 methylation and heterochromatic gene silencing. *EMBO J.* v. 21, p. 1121-1131, 2002.
- SHOGREN-KNAAK, M., ISHII, H., SUN, J., PAZIN, M. J., DAVIE, J. R., PETERSON, C.L. Histone H4-K16 acetylation controls chromatin structure and Protein interactions. *Science* v. 311, p. 844-847, 2006.
- SOPPE, W.J.J., JASENCAKOVA, Z., HOUBEN, A., KAKUTANI, T., MEISTER, A., HUANG, M.S.,

JACOBSEN, S.E., SCHUBERT, I., FRANSZ, P.F. DNA methylation controls histone H3 lysine 9 methylation and heterochromatin assembly in Arabidopsis. *EMBO J.* v. 21, p. 6549–6559, 2002.

SUGANUMA, T., WORKMAN, J.L. Signals and combinatorial functions of histone modifications. *Annu Rev Biochem* v. 80, p. 473–99, 2011.

WEINHOLD, B. Epigenetics: the science of change. *Environmental Health Perspectives*, v. 114, n. 3, 2006.

ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO, IDENTIFICAÇÃO E MANEJO DO BURNOUT NOS CUIDADOS PALIATIVOS

Manuela Samir Maciel Salman

Hospital Premier

São Paulo – SP

Debora Genezini Costa

Instituto Paliar

São Paulo – SP

“A tragédia não é quando um homem morre. A tragédia é o que morre dentro de um homem quando ele está vivo.”

Mario Sergio Cortella

“Não haverá borboletas se a vida não passar por longas e silenciosas metamorfoses.”

Rubem Alves

RESUMO: INTRODUÇÃO: Trabalhar com Cuidados Paliativos (CP) significa contato com o sofrimento e a natureza humana finita e vulnerável. A resposta emocional ao estresse crônico no trabalho denomina-se Síndrome do Esgotamento Profissional (Burnout). **OBJETIVOS:** 1) Revisar a literatura sobre estratégias de prevenção, identificação e manejo do Burnout nos CP; 2) Formular projeto-piloto para implementação de

estratégias permanentes em um hospital de CP geriátrico de São Paulo. **METODOLOGIA:** Revisão sistemática integrativa da literatura, através dos descritores “Burnout” e “Cuidados Paliativos” de 2005 a 2015, em português ou espanhol. **RESULTADOS:** Onze artigos foram selecionados. O Inventário de Burnout de Maslach (IBM) foi o instrumento de identificação mais utilizado. Os fatores de risco mais prevalentes foram falta de formação adequada, conflitos com profissionais, pacientes e familiares e baixo suporte emocional. Fatores protetores preponderantes: trabalho em equipe, autocuidado, formação adequada em CP e o reconhecimento, expressão e elaboração dos próprios sentimentos. A intervenção Programa de atividade física no local de trabalho não demonstrou diferença estatística significativa nas dimensões do Burnout pré e pós-intervenção. **CONCLUSÃO:** A literatura revela a necessidade de implementação de estratégias individuais e institucionais para gestão do estresse relacionado a situações de alta demanda emocional e prevenção do Burnout nos CP. A presença de um estudo quase-experimental e ausência de pesquisas com desenhos experimentais verdadeiros reforça a escassez de indicadores de estratégias validadas e a necessidade de novas pesquisas sobre o tema. Sugerem-se estratégias fortalecedoras de enfrentamento do

estresse e apoio psicossocial à equipe como caminho para manutenção da qualidade da assistência em CP.

PALAVRAS-CHAVE: Burnout, Cuidados Paliativos, Esgotamento Profissional.

PREVENTION, IDENTIFICATION AND MANAGEMENT STRATEGIES OF BURNOUT IN PALLIATIVE CARE

ABSTRACT: INTRODUCTION: Working with Palliative Care (PC) means contact with suffering and finite and vulnerable human nature. The emotional response to chronic stress is called Burnout. **AIMS:** 1) Revise the literature on identification, prevention and management strategies of Burnout in PC; 2) Formulate a pilot project to Burnout screening in a PC geriatric hospital in São Paulo. **METHODOLOGY:** Integrative systematic review, by searching with the keywords “*Burnout*” and “*Palliative Care*”, published over the last 10 years in portuguese or spanish. **RESULTS:** Eleven articles were selected. The Maslach Burnout Inventory (MBI) was the identification scale most used. The most prevalent risk factors for Burnout were lack of proper training, conflicts with professionals, patients and family and poor emotional support. Protective factors related to team work, adequate training in PC and the recognition, expression and elaboration of one’s own feeling. The intervention “Program of physical activity in the workplace” has not demonstrated a statistically significant difference in the dimensions of Burnout pre and post-intervention. **CONCLUSION:** Literature shows the need to implement individual and institutional strategies for stress management related to high emotional demand situations and for Burnout prevention in PC. The presence of a quasi-experimental study and lack of true experimental designs reinforces the scarcity of indicators of validated strategies and further research requirement. Strengthening strategies for coping with stress and psychosocial support to the team are suggested as a way to maintain the quality of PC care.

KEYWORDS: Burnout, Palliative Care, Professional exhaustion.

1 | INTRODUÇÃO

Os Cuidados Paliativos compõem abordagens multidisciplinares destinadas à promoção de qualidade de vida para portadores de doenças ameaçadoras da vida e seus familiares, através da prevenção e alívio da dor e outros sintomas físicos, psicossociais e espirituais. (OMS, 2017; PERES, 2011; PEREIRA, 2014; PEREIRA, 2012)

A sofisticação tecnológica contribuiu para o aumento da expectativa de vida, mas também para a construção de uma cultura que repugna a morte. A forma como o profissional de saúde lida com a morte depende de seu histórico de perdas e elaborações dos processos de luto, da sociedade e cultura em que está inserido e de sua formação profissional. A morte no século XXI é tratada como um tabu, o que gera entraves na comunicação entre pacientes, familiares e profissionais. (PERES, 2011;

KOVÁCS, 2010)

Trabalhar com Cuidados Paliativos significa repetidos contatos com o sofrimento e a natureza humana finita e vulnerável, denotando um trabalho exigente e exaustivo. (PEREIRA, 2012) Leva os profissionais a vivenciarem seus próprios medos e incertezas, nem sempre com espaço e autorização para o compartilhamento dessas emoções. Abarca decisões éticas difíceis, o que pode gerar sentimentos de impotência, frustração e revolta. (KOVÁCS, 2010)

A Síndrome do Esgotamento Profissional é definida por sua multidimensionalidade, com a presença dos componentes exaustão emocional, despersonalização e redução da realização pessoal. (PEREIRA, 2014; TRIGO, 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001) Trata-se de resposta emocional ao estresse crônico em função de relações de trabalho no contato direto com pessoas. (KOVALESKI, 2012) O termo “Burnout” é um jargão inglês e define-se como algo que deixou de funcionar por ausência de energia. (TRIGO, 2007)

Incapacidade de dar mais de si, sensação de esgotamento psicológico, desesperança, solidão, raiva, impaciência, irritabilidade e redução de empatia são exemplos de sintomas evidenciados na dimensão exaustão emocional. Exaustão física, fadiga, maior suscetibilidade para doenças, tensão e dores musculares, distúrbios gastrintestinais e do sono e perda de peso podem ocorrer. (TRIGO, 2007; VACHON, 2009) A despersonalização define-se pela instituição de relações frias, distantes, pautadas pelo cinismo, endurecimento e insensibilidade. Pode envolver alienação em relação aos outros, atitudes negativas e inapropriadas e a presença de outras pessoas sentida como desagradável e indesejada. (PERES, 2011; BIANCO, 2012) Baixa realização pessoal manifesta-se por sentimentos de incompetência e autodepreciação, falta de confiança, inabilidade para responder solicitações e gerir situações no trabalho e/ou na vida pessoal. (PEREIRA, 2014; MASLACH, 1981)

O Burnout é característico do meio laboral e impacta negativamente nas esferas individual, profissional, familiar e social. Associa-se à redução da produção e qualidade do trabalho, aumento do absenteísmo, rotatividade e acidentes ocupacionais, resultando em prejuízos financeiros. (BIANCO, 2012; MASLACH, 1981; GARCÍA, 2009; BENEVIDES-PEREIRA, 2003; CANTORNA, 2012; KAMAU, 2014). A literatura sobre Cuidados Paliativos menciona o Burnout no contexto do risco ocupacional (PEREIRA, 2012; KOVALESKI, 2012; KAMAU, 2014; GALLAGHER, 2013; PEREIRA, 2011), associando-o com transtornos psiquiátricos. (PERES, 2011; VACHON, 2009) Entretanto, pouco se sabe sobre taxas e experiências de neutralização. (BREEN, 2014)

A desinformação sobre o Burnout pode levar o profissional acometido a tratamentos sem acesso à causa principal. (PERES, 2011) Apesar disso, o Burnout é desconhecido entre os profissionais de saúde. (BENEVIDES-PEREIRA, 2003)

Especialistas apontam escassez de políticas voltadas para a prevenção dos riscos do trabalho em Cuidados Paliativos. O enfoque do ensino presta-se a conhecimentos

técnicos. (BIANCO, 2012; KAMAU, 2014) Profissionais dos Cuidados Paliativos sem treinamento para lidar com os estressores psicossociais estão vulneráveis à adoção de métodos de enfrentamento mal adaptativo (GARCÍA, 2009; KAMAU, 2014), com maior relevância na ausência de atributos pessoais associados a fatores protetores. (PEREIRA, 2011)

Dessa forma, objetivou-se com este estudo revisar as estratégias de identificação, prevenção e manejo do Burnout nos Cuidados Paliativos no contexto sociocultural latinoamericano (línguas portuguesa e espanhola) e utilizar o estudo para formulação do projeto-piloto para implementação de estratégias permanentes de rastreamento, prevenção e manejo do Burnout na equipe de saúde da instituição proponente. Este estudo corresponde a um resumo do trabalho de conclusão de curso de pós-graduação “Cuidados Paliativos num Modelo de Atenção Integral à Saúde” (oferecido aos profissionais de saúde de forma gratuita dentro do horário de trabalho), com o enfoque em suas aplicações práticas.

2 | METODOLOGIA

Revisão sistemática da literatura do tipo integrativa. Selecionou-se estudos (fontes primárias) por busca em bancos de dados eletrônicos (BIREME, PUBMED, LILACS, COCHRANE e SCIELO) através do cruzamento dos descritores “Esgotamento profissional” ou “Burnout” e “Cuidados Paliativos” ou “Palliative Care”, utilizando-se o operador booleano AND, em maio de 2015. Critérios de inclusão: 1) Temática do Burnout nos Cuidados Paliativos; 2) Artigos em língua portuguesa ou espanhola; 3) Publicação nos últimos 10 anos. Critérios de exclusão: 1) Impossibilidade de acesso ao artigo completo; 2) Contexto exclusivo de Cuidados Paliativos pediátricos; 3) Abordagem de profissionais não graduados na área da saúde.

A pesquisa em questão foi realizada em seis etapas: levantamento de hipóteses ou questões focos da pesquisa; seleção dos estudos a compor a amostra da revisão sistemática (fontes primárias); elaboração de instrumento auxiliar na extração de dados; avaliação dos achados dos estudos incluídos na revisão; interpretação dos resultados e comparação com fontes secundárias sobre o tema, como artigos, livros, teses, entre outros; e análise crítica e exposição dos achados da revisão sistemática integrativa. Os resultados foram categorizados e comparados com fontes secundárias sobre o tema.

3 | RESULTADOS

A revisão integrativa sistemática sobre Burnout e Cuidados Paliativos resultou em 11 artigos. Duas pesquisas (18,2%) foram realizadas no Brasil e oito na Europa (72,7%), sendo três (27,3%) publicações em língua portuguesa. Da amostra total

(n=354) de profissionais dos Cuidados Paliativos nos estudos, a enfermagem foi a categoria mais avaliada (n=249), com associação de suas funções a maior risco de desgaste emocional, deterioração pessoal e Burnout. (PEREIRA, 2012; KOVÁCS, 2010; GARCÍA, 2009; CANTORNA, 2012) À comparação dos estudos, os resultados categorizados foram dispostos nas Tabelas 1 e 2.

O Inventário de Burnout de Maslach (Maslach Burnout Inventory - MBI) foi o instrumento utilizado na maioria dos trabalhos para identificação do Burnout. (PEREIRA, 2014; GARCÍA, 2009; CANTORNA, 2012; MORAGÓN, 2005; FREITAS, 2014) Autoaplicável, identifica os níveis de exaustão emocional, despersonalização e realização pessoal e avalia índices de Burnout conforme escores de cada dimensão. (PEREIRA, 2011) Críticas sobre a aplicação horizontal do MBI incorreu em propostas de estudos longitudinais para minimizar os vieses. (PEREIRA, 2014; GARCÍA, 2009) Recomendaram-se pesquisas futuras para construção de instrumento com particularidades do trabalho em Cuidados Paliativos. (GARCÍA, 2009)

Os fatores de risco para Burnout mais prevalentes foram falta de formação adequada (KOVÁCS, 2010; GARCÍA, 2009; FERNÁNDEZ-ALCÁNTARA, 2014; NEUDÖRFER, 2005), conflitos com profissionais (PEREIRA, 2014; GARCÍA, 2009; NEUDÖRFER, 2005), pacientes e familiares (CANTORNA, 2012; NEUDÖRFER, 2005) e falta de suporte emocional (KOVÁCS, 2010; FERNÁNDEZ-ALCÁNTARA, 2014; RUIZ, 2005), em acordo com a literatura adicional pesquisada (PEREIRA, 2011; BREEN, 2014). Outros fatores de risco encontrados: papéis conflitantes, sobrecarga de trabalho, escassez de tempo, problemas organizacionais e o contato repetido com a morte. (PEREIRA, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; KAMAU, 2014)

Fatores de proteção para Burnout com maior prevalência corresponderam a trabalho em equipe (GARCÍA, 2009; CANTORNA, 2012; KAMAU, 2014), formação adequada em Cuidados Paliativos (KOVÁCS, 2010; GARCÍA, 2009) e o reconhecimento, expressão e elaboração dos próprios sentimentos (KOVÁCS, 2010; FERNÁNDEZ-ALCÁNTARA, 2014; COLLETTE, 2011). Demais fatores protetores evidenciados foram supervisão por profissionais experientes, estudar os processos de seleção dos enfermeiros para os Cuidados Paliativos, técnicas de abordagens corporais, psicoterapia individual e grupos de suporte emocional. (BIANCO, 2012; KAMAU, 2014; PEREIRA, 2011; BREEN, 2014; FERNÁNDEZ-ALCÁNTARA, 2014)

Tabela 1. Resultados de estudos com metodologia não sistematizada

Autor (ano) / País	Metodologia	Fatores de proteção	Fatores de risco	Intervenções	Recomendações
Neudörfer ³³ (2005) Chile	Opinião de especialista	Trabalho em equipe	Personalidade prévia, formação universitária insuficiente, más condições de trabalho, alta mortalidade dos pacientes, comunicação de más notícias	-	Medidas preventivas e vias de canalização para evitar o burnout
Ruiz ³⁶ (2005) Espanha	Revisão	-	Contatos constantes com situações de grande impacto emocional	Atuação do psicólogo com equipe de CP	Cuidar do cuidador Estudos sobre programas de formação em CP; intervenções para manejo do estresse no trabalho
Kovács ⁸ (2010) Brasil	Relato de experiência	Reconhecimento e elaboração do luto; espaço para expressão de sentimentos	Morte tratada como tabu, não compartilhar emoções, luto não autorizado, percepção de não reconhecimento do trabalho, manifestações de sofrimento de pacientes e familiares, falta de tempo	Dinâmicas de grupo, atendimento individual, plantão psicológico, atividades de lazer, psicoterapia, cursos, workshops, supervisão, Grupos Balint	Espaço para o cuidado do profissional: reflexão e discussão do clima emocional no trabalho
Collette ³⁹ (2011) Espanha	Revisão narrativa	Expressão de emoções, estratégias de autoconhecimento e autocuidado, reconhecimento de dificuldades no trabalho	-	Arteterapia	Pesquisas multicêntricas com amostras randomizadas e acompanhamento a longo prazo em busca de associações mais consistentes

Legenda: CP=Cuidados Paliativos.

Tabela 2. Resultados de estudos com metodologia sistematizada

Autor (ano) / País	Metodologia	Amostra	Estruturas dos serviços	Resultados	Fatores de proteção	Fatores de risco	Conclusões	Recomendações
Moragón ³⁸ (2005) Espanha	Estudo descritivo transversal	Várias profissões n=126 (UCP n=27 SU=70) UCI=29 SU=70	UCP, UCI e hospitalares	Níveis de burnout (médias): UCP=38,7 UCI=46,7 SU=49,3 (p < 0,05) UCP: Menores níveis de DP (6,5) vs UCI (8,1) e vs SU (9,2)	-	-	-	-
García ³ (2009) Espanha	Estudo descritivo transversal multicêntrico	Enfermagem n=105 (CP n=64 NCP n=41)	Unidades Hospitalares	Burnout: CP=33% NCP=41% sem diferença estatística 1/3 no limite do Burnout; 1/3 em Burnout, 1/3 "muito queimado"	Experiência; trabalho em equipe; reuniões; satisfação profissional; formação adequada	Formação inadequada; pouco suporte emocional; conflitos; problemas organizacionais	Enfermagem: alto risco de desgaste	Estudos de instrumento com especificidades para CP e dos processos de seleção e formação em CP
Cantoma ²¹ (2012) Espanha	Estudo descritivo transversal multicêntrico	Enfermagem n= 94	UCP, hospital dia e internação domiciliar	↑ EE=28% ↑ DP =25% ↓ RP=22% ↑ RP=59%	Trabalho em equipe; estabilidade laboral; menos conflitos; ambiente físico adequado	Conflitos; menor idade; repressão de supervisores; emprego instável; ↑EE; mais membros na equipe; turnos noturnos	EE é influenciada pelo ambiente de trabalho e situação laboral	Promover melhor ambiente de trabalho para evitar situações estressantes
Martínez ³⁷ (2012) Espanha	Estudo qualitativo multicêntrico	Várias profissões n=60	ESAD, ESH, UICP, ACPH, UMLE	Pouca demanda de autocuidado Atenção psicológica para os profissionais necessária e insuficientemente coberta	Autocuidado Satisfação profissional	Frustração por falta de recursos, desinteresse institucional pelas condições de trabalho	Necessária atenção psicológica e autocuidado	Autocuidado preventivo do Burnout é uma lacuna nos CP
Pereira ⁴ (2014) Portugal	Estudo quantitativo e descritivo transversal multicêntrico	80% enfermeiros e 20% médicos n=88	-	3%=Burnout 13%= alto risco 30%=risco moderado 55%=risco reduzido de desenvolver Burnout	Religião (p=0,005) Pós-graduação em CP (p=0,011)	Conflitos com outros profissionais (p=0,012)	Necessária prevenção do Burnout; ↑DP pode prejudicar a qualidade dos cuidados	Estudos sobre religiosidade, espiritualidade e fatores protetores do Burnout Ensino de CP deve incluir Burnout, gestão emocional e autocuidado
Freitas ³⁴ (2014) Brasil	Quase-experimental Intervenção: PAFT	91% AE/TE e 9% enfermeiros n=21	UCP	Pré-PAFT: ↑EE=33,3% ↑DP=47,6% ↓RP=14,3% Pós-PAFT: Sem diferença nas dimensões do Burnout	-	-	PAFT não mostrou efeitos significativos sobre Burnout	Novos estudos utilizando o PAFT devem ser realizados
Fernández-Alcántara ³⁵ (2014) Espanha	Revisão sistemática da literatura	-	-	Intervenções do psicólogo nos CP dirigidas a paciente e família, aconselhamento emocional da equipe e intervenções no Burnout	Conscientização das próprias atitudes e crenças sobre a morte	Falta de estratégias para lidar com a morte; comunicar más notícias; problemas organizacionais	-	Estudos qualitativos sobre problemáticas dos psicólogos nos CP e identificação das necessidades de intervenção

Legenda: UCP=Unidade de Cuidados Paliativos; UCI=Unidade de Cuidados Intensivos; SU=Serviço de Urgência; CP=Cuidados Paliativos; ↑=alto(a); ↓=baixo(a); EE=Exaustão emocional; DP=Despersonalização; RP=Realização pessoal; ESAD=Equipes de suporte de atenção domiciliar; ESH=Equipes de suporte hospitalar; UICP=Unidade infantil de Cuidado Paliativo; UMLE=Unidades de longo permanência; AE/TE=auxiliares e técnicos de enfermagem; PAFT=Programa de atividade física no local de trabalho.

Enfatiza-se o papel do autocuidado como protetor dos riscos laborais dos Cuidados Paliativos e de suporte ao luto. (VACHON, 2009; BREEN, 2014; RUIZ, 2005) No entanto, uma pesquisa qualitativa observou pouco engajamento no autocuidado pelos paliativistas. (MARTÍNEZ, 2012)

Arteterapia foi apontada como preventiva do Burnout e eficaz para autoconhecimento e autocuidado do profissional (COLLETTE, 2011), ferramentas indispensáveis para evitar o adoecimento (BIANCO, 2012), apontadas como lacuna na prática dos Cuidados Paliativos (MARTÍNEZ, 2012).

A atuação do psicólogo na equipe de Cuidados Paliativos foi ressaltada como facilitadora da conscientização da equipe sobre suas atitudes e crenças sobre a morte (FERNÁNDEZ-ALCÁNTARA, 2014), da capacitação na gestão dos próprios sentimentos (aconselhamento emocional), do reconhecimento de condições laborais geradoras de estresse e do aprimoramento da comunicação (RUIZ, 2005). A atenção psicológica para os paliativistas foi reconhecida como necessária, porém insuficientemente coberta. (MARTÍNEZ, 2012)

Espiritualidade e religiosidade foram citadas como protetores do Burnout nos Cuidados Paliativos (PERES, 2011; PEREIRA, 2011). Ter religião associou-se significativa e inversamente com Burnout. (PEREIRA, 2014) No entanto, médicos que se consideram espiritualizados podem apresentar mais Fadiga por compaixão. (VACHON, 2009) É consenso que religiosidade e espiritualidade permeiam o processo do morrer e, portanto, a atividade dos Cuidados Paliativos, afetam positivamente a saúde e qualidade de vida dos profissionais e atribuem sentido ao trabalho. (PERES, 2011; PEREIRA, 2014)

Profissionais de enfermagem da Unidade de Cuidados Paliativos do Hospital do Câncer de Barretos foram submetidos a um programa de atividade física no local de trabalho (PAFT), sessões de dez minutos, cinco dias por semana, por três meses consecutivos. Não houve diferença estatística significativa nas dimensões do Burnout pré e pós-intervenção. A melhora percebida na dor, fadiga e qualidade de vida, e maior atenção à própria saúde após a intervenção emergiram como resultados benéficos do PAFT, sugerindo a realização de novos estudos com a intervenção. (FREITAS, 2014)

Kovács apresentou um projeto de cuidado ao cuidador profissional de enfermagem em um hospital público na cidade de São Paulo. (KOVÁCS, 2010) Dinâmicas de grupo intercalaram-se com atendimentos individuais, com uso de técnicas facilitadoras da emergência de demandas. Identificou-se limitações como não descrição metodológica, dos sujeitos participantes e resultados da intervenção. Diversos estudos recomendam a implementação de medidas preventivas do Burnout através de estratégias de cuidado ao cuidador profissional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; RUIZ, 2005; COLLETTE, 2011; CANTORNA, 2012; FERNÁNDEZ-ALCÁNTARA, 2014; NEUDÖRFER, 2005; MARTÍNEZ, 2012). Proporcionar espaços para expressão, reflexão e discussão dos sentimentos relacionados ao ato profissional (BREEN, 2014; RUIZ, 2005; COLLETTE, 2011) auxiliam os profissionais a compreender as dinâmicas dos atendimentos, possibilitando o desvelar de processos contratransferenciais e atuações negativas. (KOVÁCS, 2010; BIANCO, 2012; BREEN, 2014)

Programas com eixos em estratégias de apoio psicossocial baseadas na equipe, enfrentamento pessoal, comunicação e reconhecimento das variações das

necessidades dos profissionais foram sugeridos. (VACHON, 2009; KAMAU, 2014)

Sugeriram-se outras modalidades de intervenção visando o suporte emocional dos profissionais, como o plantão psicológico, atividades de lazer, ioga, workshops e Grupos Balint. (KOVÁCS, 2010; BREEN, 2014; NUNES, 2012) Meditação mindfulness, prática reflexiva, construção de significado e o A, B, C e D de Chochinov do cuidado de conservação da dignidade são de interesses particulares. (VACHON, 2009)

O trabalho em equipe está no cerne dos Cuidados Paliativos, diante do cuidado multidimensional (OMS, 2017; CANTORNA, 2012), e pode ser um fator protetor do Burnout (CANTORNA, 2012; PEREIRA, 2011). Por outro lado, conflitos na equipe demonstraram-se significativamente associados com o desenvolvimento de Burnout. (GARCÍA, 2009) A implementação de redes de comunicação eficazes intra e intequipes foi sugerida como estratégia para minimizar conflitos entre profissionais. (PEREIRA, 2014)

Valorizar a vida e considerar a morte um processo natural são princípios dos Cuidados Paliativos. Um dos escopos dos paliativistas é modificar a visão da morte negada e interdita para um evento socialmente aceito, o que se traduz em tarefa árdua e requer treinamento adequado. (KOVÁCS, 2010; PERES, 2011) O ensino dos Cuidados Paliativos na graduação foi apontado como potencial estratégia para combater o Burnout. (NEUDÖRFER, 2005)

Possuir pós-graduação em Cuidados Paliativos associou-se significativa e inversamente com o desenvolvimento de Burnout. (PEREIRA, 2014) Formação inadequada relacionou-se com maiores exaustão emocional (GARCÍA, 2009) e despersonalização (PEREIRA, 2011) e menor realização pessoal (GARCÍA, 2009). Ensino sobre cuidados de fim de vida associaram-se a menor nível de Burnout em médicos residentes. (MOUGALIAN, 2013) Ressalta-se as recomendações internacionais para o ensino dos Cuidados Paliativos contemplarem o Burnout, a autogestão emocional e necessidade de autocuidado. (PEREIRA, 2014) No entanto, salienta-se a falta de pesquisas sistemáticas sobre programas de formação em Cuidados Paliativos. (GARCÍA, 2009; RUIZ, 2005)

4 | CONCLUSÃO

Estudos revelam a necessidade de implementação de estratégias individuais e institucionais para gestão do estresse relacionado a situações de alta demanda emocional e para prevenção do Burnout nos Cuidados Paliativos.

É evidente a necessidade de intervenções ativas nos Cuidados Paliativos para o manejo do Burnout. (PEREIRA, 2014; GARCÍA, 2009) Todavia, a presença de apenas um estudo quase-experimental e ausência de pesquisas com desenhos experimentais verdadeiros reforça a escassez de indicadores e estratégias validadas para nossa realidade sociocultural e necessidade de novas pesquisas sobre as estratégias a serem inseridas na prática clínica.

O profissional dos Cuidados Paliativos deve ter em mente a importância do autocuidado para a manutenção da qualidade do serviço prestado. O melhor cuidado só pode ser dado se os cuidadores estão cientes de que possuem suas próprias necessidades.

Faz-se mister os profissionais dos Cuidados Paliativos conscientizarem-se de seu trabalho facilitador da passagem da vida à morte dos enfermos, para amenizar o esgotamento emocional decorrente do sentimento de impotência diante da morte. Serviços de Cuidados Paliativos devem proporcionar um clima organizacional favorável à prática reflexiva, autorização do luto profissional e espaços adequados para reconhecimento e elaboração dos sentimentos.

O trabalho pode ser um dos veículos para efetivação da dignidade e do sentido de vida. Instituições e profissionais devem abarcar o foco “cuidando de quem cuida”, a fim de desenvolver e aprimorar ferramentas pessoais dos paliativistas na gestão do estresse e fortalecer o apoio psicossocial e serviços.

Cursos de graduação e pós-graduação e a educação permanente na área da saúde devem incluir nos conteúdos programáticos disciplinas que contemplem a morte, Cuidados Paliativos, espiritualidade e os riscos psicossociais associados ao trabalho, como estratégia preventiva ao empoderar o profissional sobre as dificuldades inerentes ao ofício.

A presente revisão conduziu a inúmeras indicações de caminhos a serem trilhados no combate ao Burnout nos Cuidados Paliativos. Dessa forma, perseguindo o objetivo de desenvolver a teoria para promover a prática, formulou-se o projeto “Cuidando de quem cuida”. Composto por estudo de rastreamento do Burnout na etapa 1, com informação à equipe de saúde sobre o tema e sugestão de encaminhamento para acompanhamento especializado dos casos de alto risco. À etapa 2, pesquisa qualitativa através de entrevistas semi-estruturadas de uma amostra randomizada dos profissionais de saúde da instituição para identificar dificuldades relacionadas ao trabalho naquele contexto, estratégias de enfrentamento pessoais e potenciais fatores de risco e prevenção do Burnout, visando o planejamento das ações de cuidado a partir das necessidades identificadas. A terceira e última etapa associa os resultados anteriores com as características e condições institucionais para implementação de estratégias permanentes de educação, prevenção e manejo do Burnout.

REFERÊNCIAS

BENEVIDES-PEREIRA A.M.T. **O Estado da Arte do Burnout no Brasil**. Revista Eletrônica InterAçãoPsy, v. 1, p. 4-11, ano 1, Ago 2003.

BIANCO M.A. **O curador está ferido! A síndrome de Burnout na perspectiva da psicologia analítica e da integração fisiopsíquica**. Monografia apresentada como trabalho de conclusão do curso de especialização em Psicoterapia analítica e abordagem corporal “Jung e Corpo”, Instituto Sedes Sapientiae. São Paulo, 2012.

- BREEN L. et al. **The “specter” of cancer: exploring secondary trauma for health professionals providing cancer support and counseling.** Psychological Services, v. 11, n. 1, p. 60-67, 2014.
- CANTORNA C.G. et al. **Niveles de estrés em el personal de enfermería de unidades de Cuidados Paliativos.** Gerokomos, v. 23, n. 2, p. 59-62, 2012.
- COLLETTE N. **Arteterapia y cáncer.** Psicooncologia, v. 8, n. 1, p. 81-99, 2011.
- FERNÁNDEZ-ALCÁNTARA M. et al. **Funciones y situación actual de La intervención de los psicólogos en Cuidados Paliativos.** Psicooncología, v. 11, n. 1, p. 163-172, 2014.
- FREITAS, A.R. et al. **Impacto de um programa de atividade física sobre a ansiedade, depressão, estresse ocupacional e síndrome de Burnout dos profissionais de enfermagem no trabalho.** Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 22, n. 2, p. 332-6, mar-abr. 2014.
- GALLAGHER R. **Compassion fatigue.** Canadian Family Physician, v. 59, n. 3, p. 265-8, Mar 2013.
- GARCÍA M.M. et al. **Estudio sobre el Síndrome de Burnout em Profesionales de Enfermería de Cuidados Paliativos del País Vasco.** Revista Medicina Universidad de Navarra, v. 53, n. 1, p. 3-8, 2009.
- KAMAU C., MEDISAUSKAITE A., LOPES B. **Orientations can avert psychosocial risks to palliative staff.** Psycho-Oncology, v. 23, n. 6, p. 716-718, 2014.
- KOVÁCS M.J. **Sofrimento da equipe de saúde no contexto hospitalar: cuidando do cuidador profissional.** O Mundo da Saúde, v. 34, n. 4, p. 420-429, 2010.
- KOVALESKI D.F., BRESSAN A. **A síndrome de Burnout em profissionais de saúde.** Saúde & Transformação Social, Florianópolis, v. 3, n. 2, p. 107-113, 2012.
- MARTÍNEZ J.C.D. et al. **Discurso de los profesionales de Cuidados Paliativos de la comunidad de Madrid sobre la atención psicológica.** Psicooncología v. 9, n. 2-3, p. 467-481, 2012.
- MASLACH C., JACKSON S.E. **The measurement of experienced Burnout.** Journal of Occupational Behaviour, v. 2, p. 99-113, 1981.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Organização Pan-Americana da Saúde no Brasil. **Doenças relacionadas ao trabalho: manual de procedimentos para os serviços de saúde.** Elizabeth Costa Dias (org), Idelberto Muniz Almeida et al. (colab). Brasília: Ministério da Saúde do Brasil, Série A, Normas e Manuais Técnicos, n.114, 2001.
- MORAGÓN A.C. et al. **Burnout em profesionales de los servicios paliativos, intensivos y urgencias de um gran hospital.** Medicina clínica (Barc), v. 124, n. 14, p. 554-555, 2005.
- MOUGALIAN S.S. et al. **Palliative care training and associations with Burnout in oncology fellows.** The Journal of Supportive Oncology, v. 11, n. 2, p. 95-102, Jun 2013.
- NEUDÖRFER C.F. **Medicina paliativa, mención al alivio del dolor.** ARS Medica (online). v. 11, n. 11, 2005. Disponível em: <<http://escuela.med.puc.cl/publ/ArsMedica/ArsMedica11/Ars2.html>>. Acesso em: 15 de maio 2015.
- NUNES L.V. **O papel do psicólogo na equipe.** In: Carvalho RT, Parsons HA (org.). Manual de Cuidados Paliativos – ANCP. 2ª ed. ampl. e atual. Porto Alegre: Sulina, 2012.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Definição de Cuidados Paliativos,** 2017. Disponível em: <<https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>>. Acesso em: 18 março 2019.

PEREIRA, S.M. et al. **Burnout em médicos e enfermeiros: estudo quantitativo e multicêntrico em unidades de Cuidados Paliativos em Portugal.** Revista de Enfermagem Referência, série IV, n. 3, p. 55-64, 2014.

PEREIRA S.M., FONSECA A.M., CARVALHO A.S. **Burnout in nurses working in Portuguese palliative care teams: a mixed methods study.** International Journal Palliative Nursing v. 18, n. 8 p. 373-81, Aug 2012.

PEREIRA S.M., FONSECA A.M., CARVALHO A.S. **Burnout in palliative care: a systematic review.** Nursing Ethics, v. 18, n. 3, p. 317-326, 2011.

PERES J. **Cuidados Paliativos e Síndrome de Burnout: um olhar profilático.** Em: Santos FS (ed). Cuidados Paliativos: diretrizes, humanização e alívio de sintomas. São Paulo: Editora Atheneu, 2011.

RUIZ C.O., RÍOS F.L. **Intervención psicológica en Cuidados Paliativos: revisión y perspectivas.** Clínica y Salud v. 16, n. 2, p. 143-160, 2005.

TRIGO T.R., TENG C.T., HALLAK J.E.C. **Síndrome de Burnout ou estafa profissional e os transtornos psiquiátricos.** Revista de Psiquiatria Clínica, v. 34, n. 5, p. 223-233, 2007.

VACHON M.L.S., MÜLLER M. **Burnout and symptoms of stress in staff working in palliative care.** Em: Chochinov HM e Breitbart W. (ed). Handbook of Psychiatry in Palliative Medicine. 2a ed. Oxford University Press, New York, P. 236-266, 2009.

WORDEN J.W. **Terapia no luto e na perda: um manual para profissionais da saúde mental.** [tradução: Zilberman A, Bertuzzi L, Smidt S]. São Paulo: Roca, 2013.

ESTUDO DOS MONOGENÉTICOS PARASITOS DA TILÁPIA *Oreochromis niloticus* (LINNAEUS, 1758) COLETADAS NO RIO JACARÉ PEPIRA DO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL

Lúcia do Valle Fragoso

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”
Botucatu - São Paulo

Diego Henrique Mirandola Dias Vieira

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”
Botucatu - São Paulo

Rodney Kozlowiski de Azevedo

Centro Universitário CESMAC
Maceió - Alagoas

Vanessa Doro Abdallah Kozlowiski

Centro Universitário CESMAC
Maceió - Alagoas

RESUMO: O Brasil possui a chamada megadiversidade, apresentando uma enorme diversidade de espécies animais e vegetais. Nas últimas décadas vem se destacando como país com maior número de peixes não nativos introduzidos em suas águas continentais e um exemplo disso é a tilápia *Oreochromis niloticus* (Linnaeus, 1758). Entre os diferentes rios brasileiros em que a tilápia foi introduzida está o rio Jacaré Pepira que fica no Estado de São Paulo, que é um dos rios que compõem o Pantanal Paulista, que apresenta ecossistema com características semelhantes às do Pantanal Mato-grossense, tanto em flora quanto em fauna, em menores proporções

territoriais. A introdução de peixes exóticos pode causar grandes mudanças na composição da fauna local e além disso existe o problema da introdução de parasitos e doenças. Os conhecimentos sobre parasitos de peixes são de interesse particular em relação não somente a saúde do peixe, mas também ao entendimento dos problemas ecológicos. Com base nesta perspectiva o objetivo do presente trabalho foi estudar os monogenéticos coletados em *O. niloticus* visando o aumento do conhecimento da biodiversidade aquática do Estado de São Paulo. Um total de cinco espécies pertencentes ao gênero *Cichlidogyrus* foram encontradas. Este é o primeiro registro destas espécies no rio em questão.

PALAVRAS-CHAVE: Ictioparasitologia. Monogenea. Parasitismo.

ABSTRACT: Brazil has the so-called megadiversity, presenting a huge diversity of animal and plant species. In the last decades it has been emphasizing like country with greater number of non native fish introduced in its continental waters and an example of this is *Oreochromis niloticus* tilapia (Linnaeus, 1758). Among the different Brazilian rivers in which the tilapia was introduced is the Jacaré Pepira River, located in the State of São Paulo, which is one of the rivers that make up the Pantanal Paulista, which presents an ecosystem with similar

characteristics to the Pantanal Mato-grossense, both in flora and fauna, to a lesser extent. The introduction of exotic fish can cause major changes in the composition of the local fauna and there is also the problem of the introduction of parasites and diseases. Knowledge about fish parasites is of particular interest in relation not only to fish health, but also to understanding ecological problems. Based on this perspective the objective of the present work was to study the monogenetics collected in *O. niloticus* aiming to increase knowledge of the aquatic biodiversity of the State of São Paulo. A total of five species belonging to the genus *Cichlidogyrus* were found. This is the first record of these species in the river in question.

KEYWORDS: Ictioparasitology. Monogenea. Parasitism.

1 | INTRODUÇÃO

Os monogenéticos são comumente achados nas brânquias e na superfície dos peixes. Mesmo assim, algumas espécies dessa família invadem a cavidade retal, uretra, cavidades corporais, narinas, estômago, intestino e até o sistema vascular do hospedeiros (Rohde et al., 1992; Pariselle e Euzet, 1998; Whittington et al., 2000). Seu ciclo de vida envolve somente um hospedeiro e a maioria se dissemina por meio da liberação de ovos e larvas infectantes de natação livre (Öztürk e Özer, 2014). Os monogenéticos adultos apresentam, entre muitas características, o haptor, um aparelho de fixação que se localiza na região posterior do corpo.

Dependendo do local de fixação desse haptor, o parasito pode causar diversas patologias no hospedeiro (Takemoto et al., 2013). De acordo com Hylander et al. (2000), a característica da epizootia depende do contato do hospedeiro com o agente infeccioso e, na maior parte do tempo, a existência das condições de estresse. Um exemplo de estresse, segundo Bassey (2011), que influencia na saúde do peixe é a presença de parasitos. Alguns causam doenças afetando a saúde e reprodução dos hospedeiros, fazendo com que eles sejam presas fáceis para predadores, como o caso dos monogenéticos.

O gênero *Cichlidogyrus* pertence a Classe Monogenea e família Dactylogyridae. Alguns parasitos dessa família possuem afinidade por micro-habitats, como algumas partes de determinados arcos branquiais, e também possui um alto grau de especificidade (Takemoto et al., 2013). Podem provocar hiperplasia celular e hipersecreção de muco, que se agravam a medida que a população parasitária aumenta no local da infecção (Takemoto et al., 2013).

Dentre os peixes parasitados por parasitos do gênero *Cichlidogyrus*, encontra-se a tilápia do Nilo *O. niloticus* (Linnaeus, 1758) (Cichlidae). Nas últimas duas décadas, a tilápia vem sendo uma das espécies de peixe dulcícolas mais importantes comercialmente na aquicultura global (FAO, 2010; Engle, 1997). Está entre as espécies exóticas que o Brasil utiliza como fonte de economia, pois apresenta grandes vantagens competitivas em relação às espécies nativas. Este hospedeiro é

conhecido por ser resistente às doenças. Amplamente utilizado nas pisciculturas em todo o território brasileiro, é um animal com alta produtividade e boas características organolépticas e nutricionais, tais como: carne saborosa, baixo teor de gordura e de calorias, ausência de espinhas em forma de “Y” (mioceptos), o que o potencializa como peixe para industrialização (Lizama et al., 2004).

A introdução sistemática e intencional de peixes oriundos de diferentes bacias e regiões, em ambientes de água doce no Brasil é um processo relativamente antigo (Bizerril e Primo, 2001). Este fato deve-se, em especial, ao desenvolvimento das atividades de aquicultura e piscicultura, que são usualmente apontadas como as atividades antrópicas que mais contribuem para o ingresso de espécies não nativas em sistemas naturais (Orsi e Agostinho, 1999). No Brasil, *O. niloticus* foi introduzida no início da década de 70, inicialmente para repovoamento de açudes do Nordeste e, posteriormente, difundiu-se pelo país. Porém, somente na década de 90 o cultivo desse peixe começou a ganhar importância em algumas regiões, principalmente nos estados do Sul e Sudeste devido aos escapes e solturas acidentais ou intencionais de *O. niloticus*, essa espécie não nativa encontra-se disseminada em diversos lagos, represas e reservatórios dos rios Tietê, Paraná e Guandu, além da bacia do Igarapé Fortaleza na região de Macapá e Santana, um tributário do Rio Amazonas no Estado do Amapá (Lacerda et al., 2013).

Entre os rios brasileiros em que a tilápia foi introduzida está o rio Jacaré Pepira pertencente à Bacia Hidrográfica do Médio-Tietê (Nóbrega e Costa, 2008). Este rio nasce na Serra de São Pedro a uma altitude de 960 metros e, após um percurso de 174 km, deságua no rio Tietê no Município de Ibitinga (Nóbrega e Costa, 2008). As matas que cercam e acompanham as margens deste rio, se encontram bem preservadas (Nóbrega e Costa, 2008). O rio Jacaré Pepira é um dos rios que compõem o Pantanal Paulista, e apresenta ecossistema com características semelhantes às do Pantanal Mato-grossense, tanto em flora quanto em fauna, em menores proporções territoriais, porém único ambiente desse tipo no Estado de São Paulo (Reis, 2011).

O objetivo do presente trabalho foi realizar uma análise morfológica dos parasitos monogenéticos da tilápia *O. niloticus*, coletadas no rio Jacaré Pepira, no Município de Ibitinga - SP, visando aumentar o conhecimento da biodiversidade do ambiente aquático do estado de São Paulo, contribuindo com o inventário da biodiversidade global.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

Coleta dos hospedeiros

Entre o período de agosto de 2016 e julho de 2017 foram coletados 30 espécimes de *O. niloticus* do rio Jacaré Pepira (Figura 1) proveniente do município de Ibitinga/

SP. As coletas foram realizadas por pescadores artesanais, sob autorização do SISBio 55914-1. Os espécimes coletados foram identificados e guardados, individualmente, em sacos plásticos para manter a integridade parasitária de cada espécime e posteriormente transportados em caixas térmicas até o Laboratório e mantidos em freezer até a realização da necropsia.

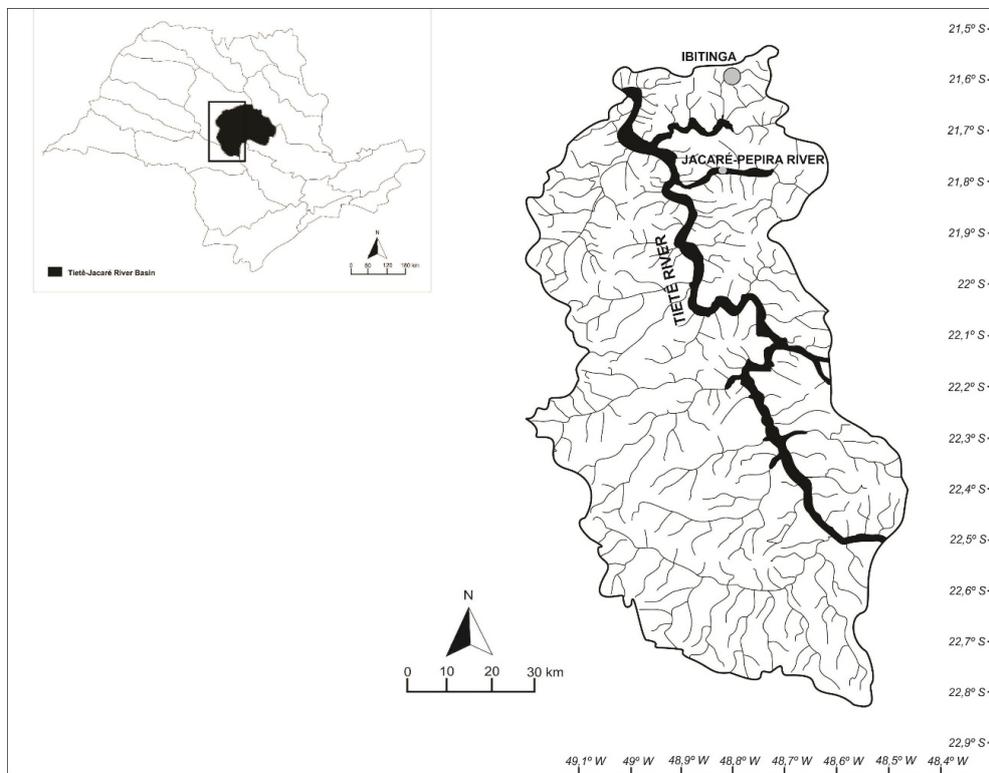


Figura 1 - Mapa vetorizado referente ao rio Jacaré Pepira, Ibitinga – SP

Fonte: Leite et al., 2019

Coleta dos parasitos

Para a coleta dos monogenéticos foram analisadas a superfície corporal e narinas dos hospedeiros. As brânquias foram retiradas, colocadas em potes de vidro com água morna e agitadas. Após isso, as brânquias e a água foram passadas em peneira com malha de 53 micrômetros. Todo o conteúdo obtido foi colocado em placas de petri e analisado em estereomicroscópio. A seguir, para a análise morfológica, os monogenéticos encontrados foram armazenados em álcool 70° GL e posteriormente corados com Tricrômico de Gomori, colocados em Eugenol para sofrerem diafanização e montados em Bálsamo do Canadá. Adicionalmente, alguns parasitos foram montados em meio Gray & Wess (Eiras et al., 2006) para melhor visualização das estruturas esclerotizadas.

Análise morfológica dos parasitos

Para esta análise foi utilizado um microscópio 20 trinocular, Nikon E200, e as dimensões foram adquiridas com a ajuda de um sistema computadorizado de análise

de imagens, Motic, Moticam 5.0 MP.

Os espécimes representativos monogenéticos serão tombados no Instituto nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA).

Análise molecular dos parasitos

Os parasitos foram separados de acordo com a sua espécie e armazenados em álcool absoluto para posterior extração de DNA. A extração de DNA seguiu o protocolo do kit de extração Qiagen QIAamp DNA mini kit (Qiagen, Hilden, Alemanha). O material obtido foi observado em NanoDrop (Thermo Scientific NanoDrop Products) para a leitura da quantidade de DNA extraído das amostras. The SSU rDNA gene was amplified using different combinations of primers and PCR conditions

O gene 28S foi amplificado utilizando o par de primers U178 (5'-GCA CCC GCT GAA YTT AAG-3') e L1642 (5'-CCA GCG CCA TCC ATT TTC A-3') (Lockyer et al., 2003), e o gene ITS foi amplificando o par de primers S1 (5'-ATT CCG ATA ACG AAC GAG ACT-3') e IR8 (5'-GCT AGC TGC GTT CTT CAT CGA-3') (Simková et al., 2003). As amplificações foram realizadas utilizando um termociclador Bio-Rad Mycycler (Bio-Rad Laboratories Pty Ltd., Gladesville, Austrália), com desnaturação inicial a 94°C durante 3 minutos, seguido por 35 ciclos de 94°C durante 2 minutos. Utilizou-se uma temperatura de anelamento específica de 55°C/56°C para os primers dos genes 28S e ITS respectivamente durante 1 minuto. Em seguida a temperatura foi elevada para 72°C durante 2 minutos e houve uma extensão final a 72°C durante 5 minutos.

Reações de PCR foram realizadas em 25 µl, contendo 3 µL de DNA extraído, 1 µL de cada primer e usando Ready-to-Go beads PCR (Pure Taq™ Ready-to-Go™ Beads, GE Healthcare, Chicago, USA). A solução consistia em estabilizadores, BSA, dATP, dCTP, dGTP, dTTP, ± 2,5 unidades de DNA polimerase puReTaq e tampão de reação. Cada bead foi reconstituída para um volume final de 25 µl e a concentração de cada dNTP foi de 200 µM em 10 mM Tris-HCl (pH 9,0 à temperatura ambiente), 50 mM KCl e 1,5 mM MgCl₂. Depois de verificar a presença da amplificação esperada em um gel de agarose 1% em tampão TAE, os produtos de PCR foram purificados usando o kit de purificação PCR QIAquick (Qiagen, CA, EUA). O sequenciamento automatizado foi realizado diretamente nos produtos de PCR purificados usando o kit BigDye v.3.1 Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). As sequências foram geradas em Applied Biosystems ABI 3500 DNA gene.

As sequências obtidas foram editadas utilizando o software Sequencher™ v. 5.2.4 (Gene Codes, Ann Arbor, MI) e submetidas a análise no BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>). As sequências parciais recém-geradas foram alinhadas usando a versão Geneious 7.1.3 (Kearse et al. 2012) com o algoritmo ClustalW (Larkin et al. 2007) e configurações padrão com sequências parciais de *Cichlidogyrus* obtidas no GenBank.

A análise de inferência bayesiana (IB) foi realizada usando MrBayes 3.1.2 (Ronquist e Huelsenbeck, 2003). Corridas de Monte Carlo da Cadeia de Markov

(MCMC) foram executadas por 10 milhões de gerações e os escores de loglikelihood foram plotados. O “burn in” foi definido para 25%. *Ligophorus chabaudi* (JN996833 e JN996869) foi usado como grupo externo. Todas as análises foram realizadas usando apenas posições que foram inequivocamente alinhadas em todos os táxons (596 nucleotídeos para o gene 28S e 252 nucleotídeos para o gene ITS). Árvores filogenéticas foram geradas e editadas no FigTree v1.4 (Rambaut, 2012).

3 | RESULTADOS

Todos os peixes estavam parasitados por pelo menos uma espécie pertencente ao gênero *Cichlidogyrus*. Um total de 3.323 espécimes pertencentes a este gênero foram coletados e as espécies foram identificadas como: *C. halli* (Figura 2), *C. sclerosus* (Figura 3), *C. thurstonae* (Figura 4), *C. longicornis* (Figura 5) e *C. cirratus* (Figura 6).

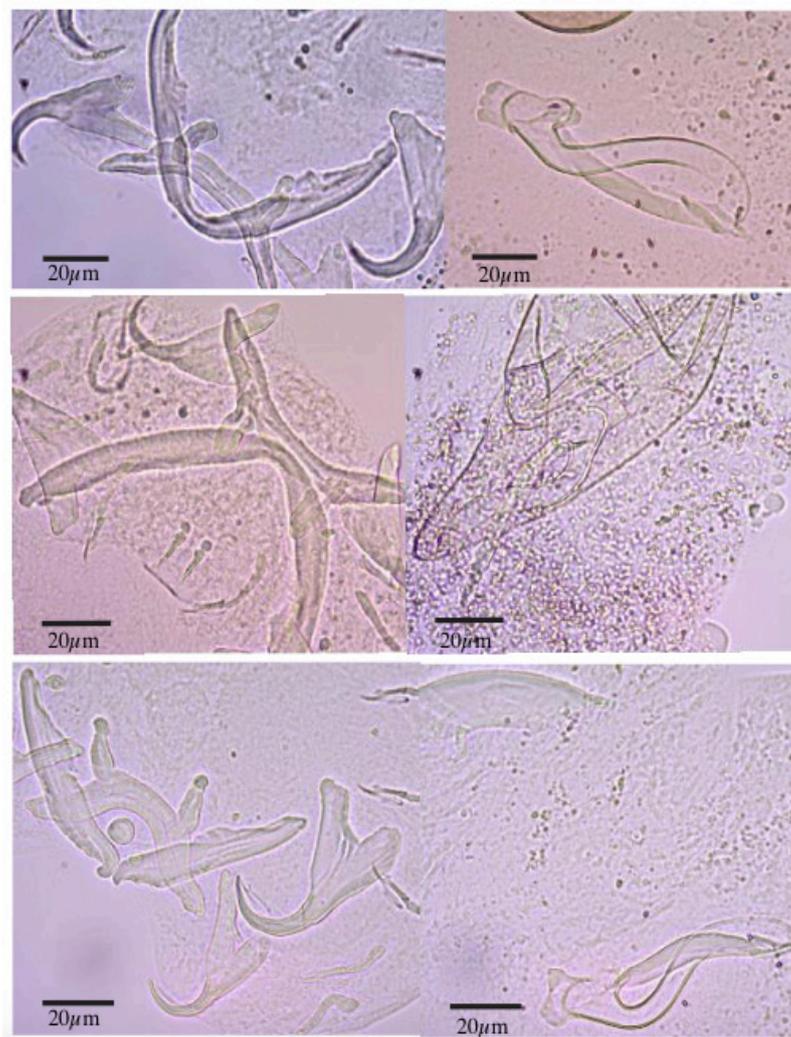


Figura 2 - Haptor e complexo copulatório de *C. halli* coletados de tilápias do Nilo *O. niloticus* provenientes do rio Jacaré Pepira, Município de Ibatinga, São Paulo, Brasil

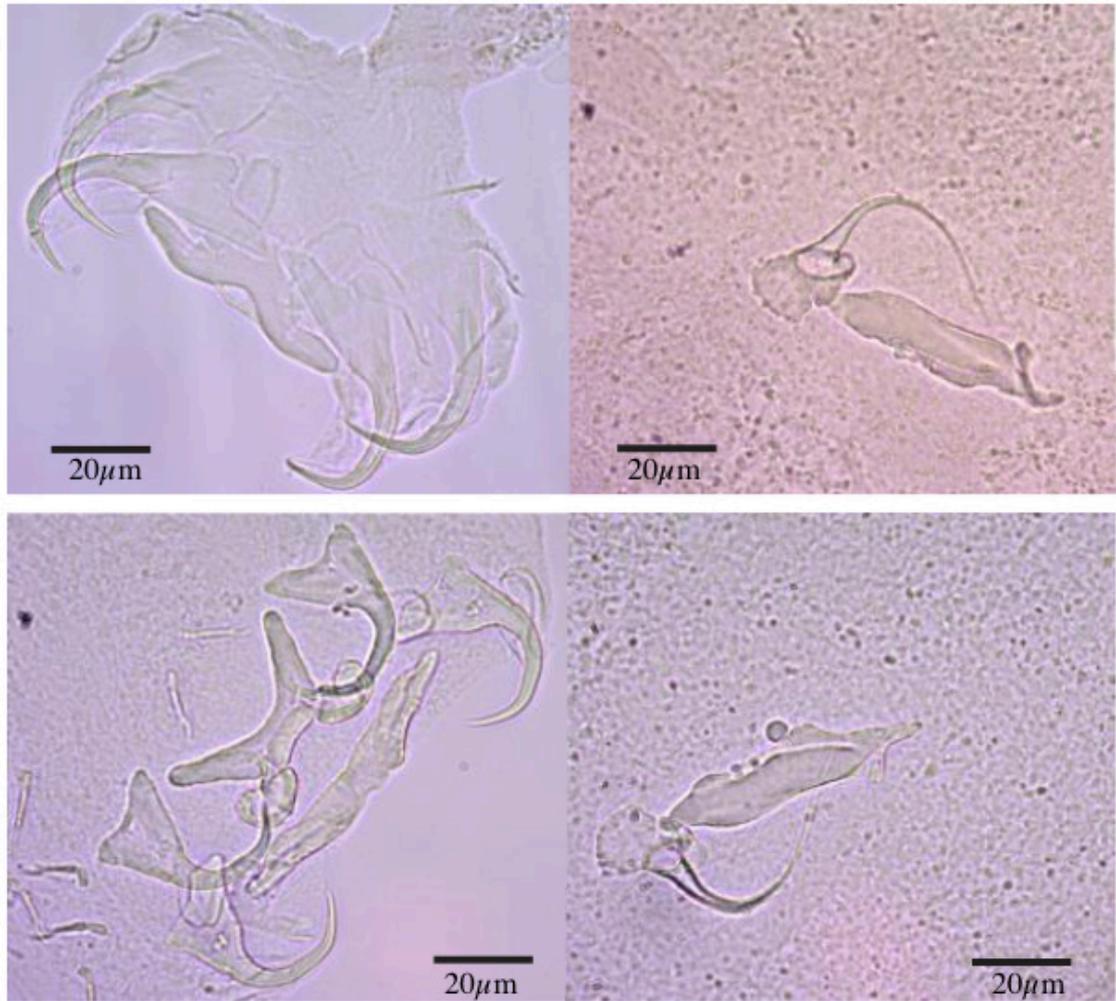


Figura 3 - Haptor e complexo copulatório de *C. sclerosus* coletados de tilápias do Nilo *O. niloticus* provenientes do rio Jacaré Pepira, Município de Ibitinga, São Paulo, Brasil

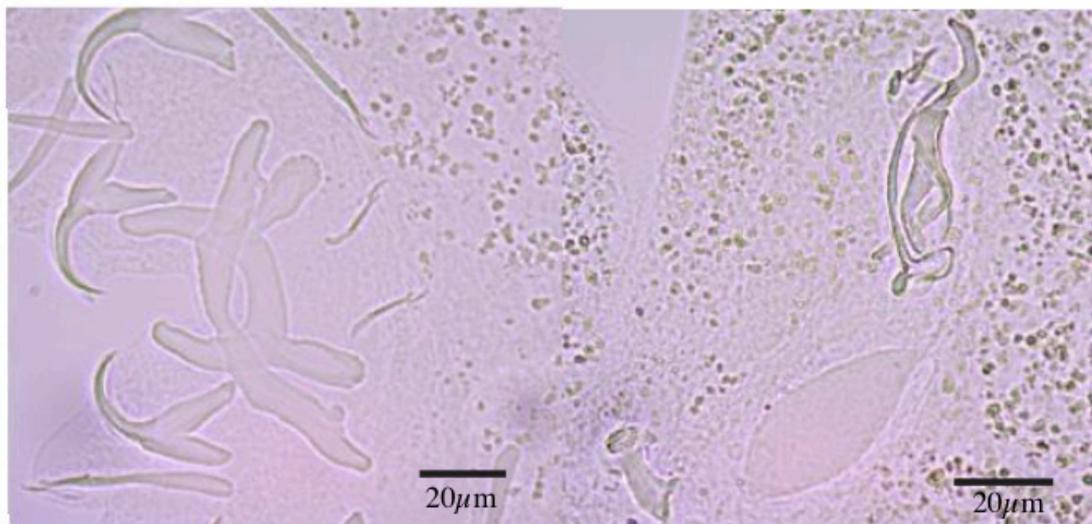


Figura 4 - Haptor e complexo copulatório de *C. thurstonae* coletados de tilápias do Nilo *O. niloticus* provenientes do rio Jacaré Pepira, Município de Ibitinga, São Paulo, Brasil



Figura 5 - Haptor e complexo copulatório de *C. longicornis* coletados de tilápias do Nilo *O. niloticus* provenientes do rio Jacaré Pepira, Município de Ibitinga, São Paulo, Brasil

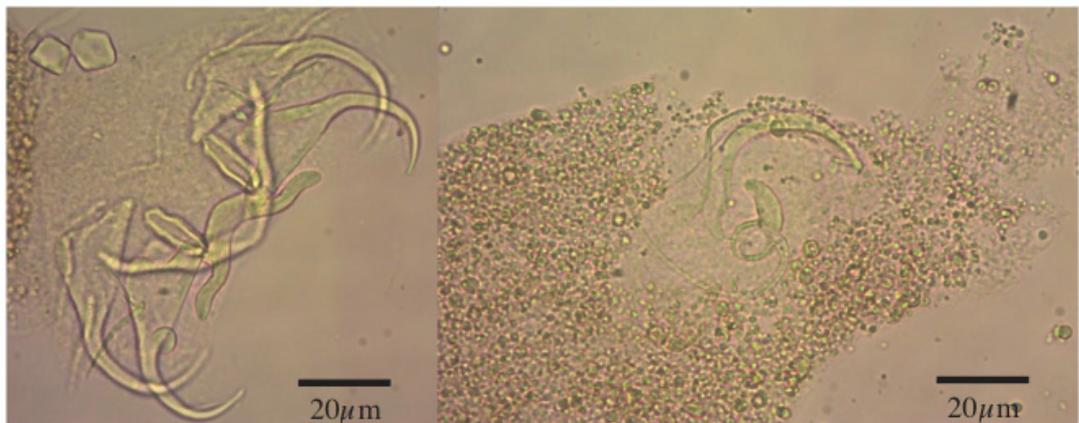


Figura 6 - Haptor e complexo copulatório de *C. cirratus* coletados de tilápias do Nilo *O. niloticus* provenientes do rio Jacaré Pepira, Município de Ibitinga, São Paulo, Brasil

Total de espécimes de cada espécie

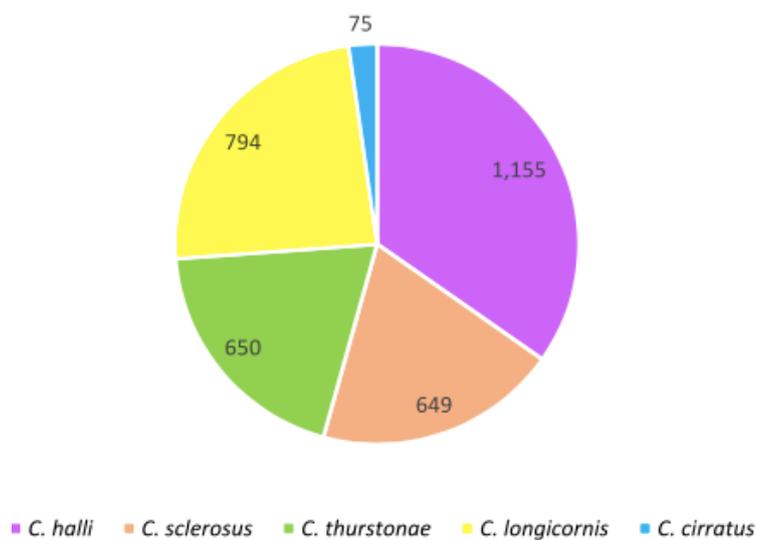


Gráfico 1 - Quantidade de espécimes de cada espécie do gênero *Cichlidogyrus* coletados de tilápias do Nilo *Oreochromis niloticus* provenientes do rio Jacaré Pepira, Município de Ibitinga, São Paulo, Brasil

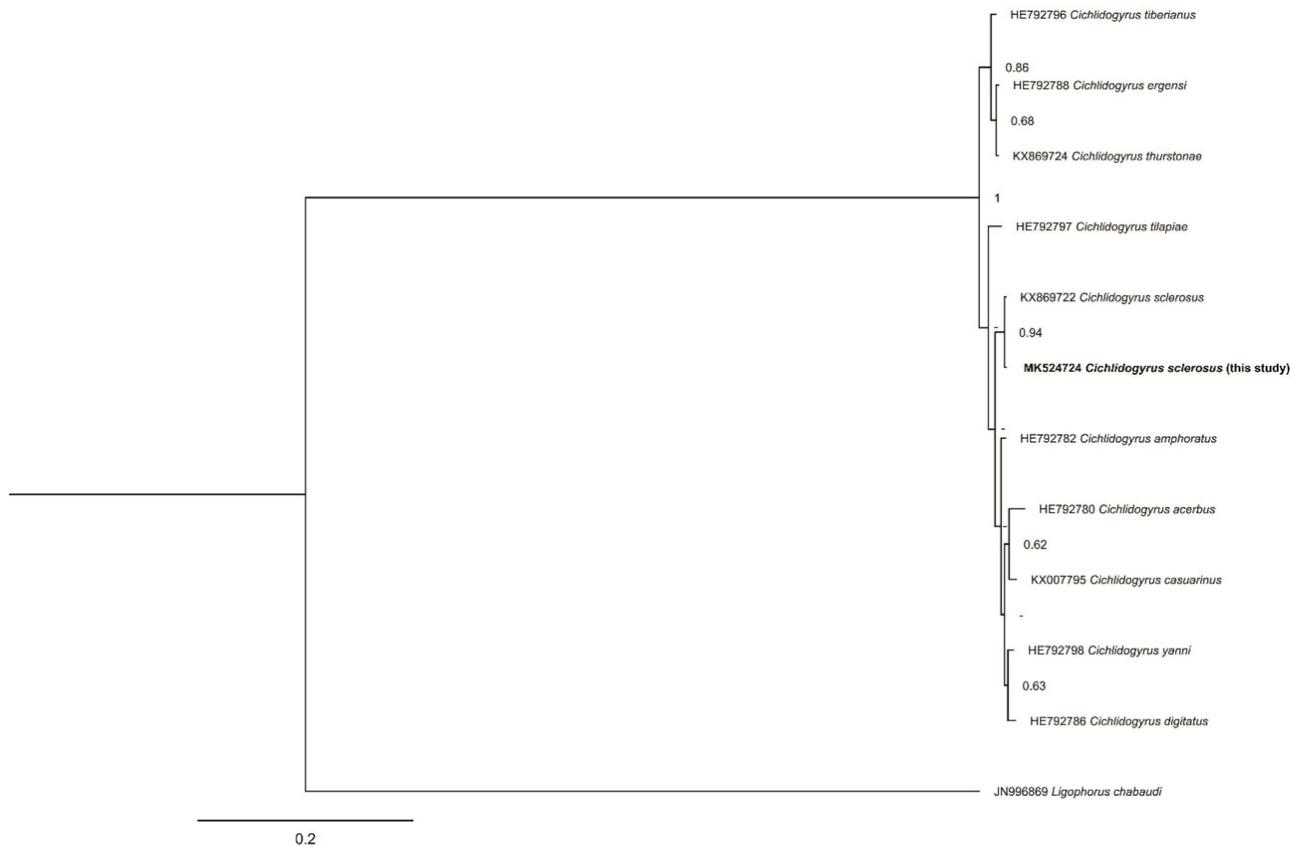


Figura 8 - Árvore filogenética com sequências parciais do gene ITS mostrando a posição de *Cichlidogyrus sclerosus* entre outras espécies do gênero *Cichlidogyrus*. Os números nos nós representam a probabilidade posterior bayesiana. Valores inferiores a 0.6 são representados por traços. Barra de escala é dada sob a árvore.

4 | DISCUSSÃO

Alguns estudos relacionados com o gênero *Cichlidogyrus*, parasitando a tilápia *O. niloticus*, foram feitos no Brasil: Alves et al. (2000) registraram o monogenético do gênero *Cichlidogyrus* parasitando tilápias do Nilo na estação de piscicultura da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ); Lizama et al. (2004) encontraram cinco espécies de *Cichlidogyrus* parasitando as brânquias do hospedeiro em pisciculturas da região de Assis–SP: *C. sclerosus*, *Cichlidogyrus* sp. 1, *Cichlidogyrus* sp. 2, *Cichlidogyrus* sp. 3 e *Cichlidogyrus* sp. 4; Ranzani-Paiva et al. (2005) registraram *Cichlidogyrus* sp. parasitando as brânquias de tilápias na represa de Guarapiranga – SP; Azevedo et al. (2006) relataram a presença de monogenéticos do gênero *Cichlidogyrus*, entre eles o *C. sclerosus*, no Vale do rio Tijucas – SC; Pantoja et al. (2012) registraram a espécie *C. tilapiae* parasitando as brânquias de tilápias do Nilo em pisciculturas do estado do Amapá; Lacerda et al. (2013) estudaram que 40 anos depois da introdução da tilápia em pisciculturas brasileiras, a fauna parasitária desse ciclídeo ainda era composta por *C. halli*, *C. sclerosus*, *C. thurstonae*, *C. longicornis*, *C. sclerosus* e *C. tilapiae*, sendo todos encontrados nas brânquias do hospedeiro; Bittencourt et al. (2014) relataram *C. tilapiae* parasitando a tilápia do Nilo em um tributário do Rio Amazonas, localizado no Brasil,

já Zago et al. (2014) encontraram, em tanques-rede do reservatório Água Vermelha, localizado na região sudeste do Brasil, três espécies do gênero *Cichlidogyrus*, entre elas *C. halli*, *C. thurstonae* e *Cichlidogyrus* sp.; Silva et al. (2015) registaram a presença de duas espécies do monogenético, parasitando as brânquias do hospedeiro em um lago urbano no Município de Itaperuna, no Estado do Rio Janeiro, sendo estes o *C. tilapiae* e o *C. sclerosus*; Pandini (2016) registrou, em pisciculturas localizadas na área da bacia do Rio Azul, Paraná, quatro espécies do gênero *Cichlidogyrus*: *C. sclerosus*, *C. longicornis*, *C. thurstonae* e *C. tubicirrus magnus*.

Dos cinco parasitos registrados neste trabalho, quatro já foram encontrados parasitando a tilápia em outros rios do Brasil: *C. halli*, *C. sclerosus*, *C. thurstonae* e *C. longicornis*. Portanto está sendo o primeiro registro do *Cichlidogyrus cirratus* no Brasil e todas as espécies estão sendo registradas pela primeira vez no rio Jacaré Pepira, SP. Segundo Williams e Williams Jr. (1994), quando se introduz uma espécie de peixe não-nativa em um novo habitat, muitos parasitos e doenças podem ser introduzidos também. Após quase 50 anos de introdução de *O. niloticus* no Brasil, a fauna parasitária de ectoparasitos deste ciclídeo não nativo está constituída principalmente por espécies de seu local de origem, como é o caso de todas as cinco espécies encontradas no presente trabalho, que são originárias da África.

5 | AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a FAPESP pelo auxílio financeiro para a realização das pesquisas e ao Dr. Antoine Pariselle, especialista na área, pelo valioso auxílio nas identificações das espécies do gênero *Cichlidogyrus*.

REFERÊNCIAS

- ALVES, D.R.; LUQUE, J.L.; PARAGUASSÚ, A.R. 2000. **Ectoparasites of tilapia *Oreochromis niloticus* (Osteichthyes: Cichlidae) from the pisciculture ponds of UFRRJ.** Rev. Univ. Rural, Sér. Ciênc. Vida, 22 (Supl.):81-85.
- AZEVEDO, T.M.P.; MARTINS, M.L.; BOZZO, F.R.; MORAES, F.R. 2006. **Haematological and gill responses in parasitized tilapia from Valley of Tijucas River, SC, Brazil.** Sci. Agric., Piracicaba, v. 63, n. 2, p.115-120.
- BASSEY, S.E. 2011. **A Concise Dictionary of Parasitology.** 1st Edn, Zetus Concepts, Port Harcourt, pp.115.
- BITTENCOURT L.S.; PINHEIRO D.A.; CÁRDENAS M.Q.; FERNANDES B.M.; DIAS M.T. 2014. **Parasites of native Cichlidae populations and invasive *Oreochromis niloticus* (Linnaeus, 1758) in tributary of Amazonas River (Brazil).** Braz. J. Vet. Parasitol., Jaboticabal, v. 23, n. 1, p. 44-54.
- BIZERRIL, C.R.S.F.; PRIMO, P.B.S. 2001. **Peixes de Águas Interiores do Estado do Rio de Janeiro.** Rio de Janeiro: FEMAR - SEMADS. 417p.
- ENGLE, R. 1997. **Economics of tilapia aquaculture.** In: *Tilapia aquaculture in the Americas.* J

World Aquacult Soc. 1: 18–33.

FAO, 2010. **El estado mundial de la pesca y la acuicultura 2010**. ISBN 978-92-5306675-9. Roma.

HYLANDER, L.D. et al. 2000. **Fish mercury concentration in the Alto Pantanal, Brazil: influence of season and water parameters**. Sci. Total Environ., v. 261, p. 9–20.

LACERDA A.C.F.; YAMADA F.H.; ANTONUCCI A.M.; DIAS M.T. 2013. Peixes de água doce do Brasil. In: PAVANELLI G.C.; TAKEMOTO R.M.; EIRAS J.C. (Ed.). **Peixes introduzidos e seus parasitos**. Maringá: Eduem, cap. 9, p. 176-183.

LEITE, L.A.R.; JANUÁRIO, F.F.; PADILHA, P.M.; NASCIMENTO, V.X.; LIVRAMENTO, E.T.C.; AZEVEDO, R.K.; ABDALLAH, V.D. 2019. **Heavy metal accumulation in the intestinal tapeworm *Proteocephalus macrophallus* infecting the Butterfly Peacock Bass (*Cichla ocellaris*), from southeastern Brazil**. Editorial Manager.

LIZAMA, M.A.P. et al. 2004. **Levantamento preliminar de ectoparasitos em tilápia do Nilo *Oreochromis niloticus* em pisciculturas da região de Assis, SP, Brasil**. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE AQUICULTURA E BIOLOGIA AQUÁTICA, Vitória: Aquaciência, p. 301.

NÓBREGA, C.; COSTA, A.L.C. 2008. **Estudo da Vulnerabilidade à Erosão na Alta Bacia do Rio Jacaré Pepira Utilizando Modelo Baseado na Equação Universal de Perda de Solo**. HolosEnvironment 8: 1-17.

ORSI, M.L.; AGOSTINHO, A.A. 1999. **Introdução de espécies de peixes por escapes acidentais de tanques de cultivo em rios da bacia do rio Paraná, Brasil**. Revista Brasileira de Zoologia, 16: 557-560.

ÖZTÜRK, T.; ÖZER, A. 2014. **Monogenean fish parasites, their host preferences and seasonal distributions in the lower Kızılırmak Delta (Turkey)**. Turk. J. Fish. Aquat. Sci. 14: 367-378.

PANDINI, F. 2017. **Ectoparasitas branquiais de *Oreochromis niloticus* de pisciculturas localizadas na área da bacia do Rio Azul, Paraná**. Paraná: UFPR – Palotina. 25p.

PANTOJA, M.F. et al. 2012. **Protozoan and metazoan parasites of Nile tilapia *Oreochromis niloticus* cultured in Brazil**. Rev. MVZ Cordoba, Córdoba, v. 17, n. 1, p. 2812-2819.

PARISELLE, A.; EUZET, L. 1998. **Five new species of *Cichlidogyrus* (Monogenea: *Ancyrocephalidae*) from *Tilapia brevimanus*, *T. buttikoferi* and *T. cessiiana* from Guinea, Ivory Coast and Sierra Leone (West Africa)**. Folia Parasitol. 45: 275-282.

RAMBAUT, A. 2012. **FigTree v1. 4**.

RANZANI-PAIVA, M.J.T. et al. 2005. **Parasitological and hematological analysis of Nile tilapia *Oreochromis niloticus* Linnaeus, 1757 from Guarapiranga reservoir, São Paulo State, Brazil**. Acta Sci. Biol. Sci., Maringá, v. 27, n. 3, p. 231-237.

REIS, I. 2011. Revista notáveis. www.jornalistaizildareis.com.br/index.php?option=comcontent&view=article&id=88:pananal-paulista&catid=56:destaques-revistanotaveis&Itemid=109

ROHDE, K.; HEAP, M.; HAYWARD, C.J.; GRAHAM, K.J. 1992. ***Calitotyle australiensis* n. sp. and *Calitotyle* sp. (Monogenea, Monopisthocotylea) from the rectum and rectal glands and *Rugogaster hycholagi* Shell, 1973 (Trematoda, Apisdogastrea) from the rectal glands of holocephalans off the coast of southeastern Australia**. Syst. Parasitol. 21: 69-79.

RONQUIST F.; HUELSENBECK J.P. 2003. **MrBayes 3: Bayesian phylogenetic inference under**

mixed models. Bioinformatics, 19: 1572–1574.

SILVA C.M.; BATISTA R.C.; THOMÉ M.P.M. 2015. **Prevalência de *Cichlidogyrus* spp. (monogenea) em *Oreochromis niloticus* (Linnaeus, 1757) num lago urbano do município de Itaperuna, Rio de Janeiro, Brasil.** Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico. ISSN: 2446-6778 N° 2, volume 1, artigo n° 10.

TAKEMOTO, R.M.; LUQUE, J.L.; BELLAY, S.; LONGHINI, C.E.; GRAÇA, R.J. 2013. Peixes de água doce do Brasil. In: PAVANELLI G.C.; TAKEMOTO R.M.; EIRAS J.C. (Ed.). **Monogenea.** Maringá: Eduem, cap. 15, p. 273-282.

WHITTINGTON, I.D.; CRIBB, B.W.; HAMWOOD, T.E.; HALLIDAY, J.A. 2000. **Host-specificity of Monogenean (Platyhelminth) parasites: a role for anterior adhesive areas?** Int. J. Parasitol. 30: 305-320.

WILLIAMS, L.B.; WILLIAMS Jr.E.H. 1994. **Parasites of Puerto Rican Freshwater Sport Fishes. Sportfish Disease Project.** Department of Marine Sciences. University of Puerto Rico, 164p.

ZAGO, A.C.; FRANCESCHINI, L.; GARCIA, F.; SCHALCH S.H.C.; GOZI K.S.; SILVA R.J. 2014. **Ectoparasites of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) in cage farming in a hydroelectric reservoir in Brazil.** Braz. J. Vet. Parasitol., Jaboticabal, v. 23, n. 2, p. 171-178.

FARMÁCIA COLORIDA: TECNOLOGIAS DE SAÚDE PARA A POPULAÇÃO INDÍGENA

Patrícia da Silva Pantoja

Enfermeira, mestre em ciências fisiológicas e doutoranda em ciências fisiológicas pela UECE.

Karla Julianne Negreiros de Matos

Psicóloga, mestre em Saúde Coletiva e doutorando em Saúde Coletiva pela UECE. Coordenadora do Grupo de extensão em práticas lúdica e educacionais (GEPLÉ).

Antonio Edvan Camelo Filho

Médico pela Universidade Estadual do Ceará.

Daysane de Pinho Machado

Nutricionista, graduanda em medicina.

Thamilla Kessia de Oliveira da Silva

Graduanda em psicologia pelo Faculdade Pitágoras Fortaleza, membro do Grupo de extensão em práticas lúdica e educacionais (GEPLÉ).

Tamires Soares Rodrigues

Graduanda em psicologia pelo Faculdade Pitágoras Fortaleza, membro do Grupo de extensão em práticas lúdica e educacionais (GEPLÉ).

Glaydson Diego Negreiros de Matos

Médico pela Universidade Federal do Ceará.

Maria Erivalda Farias de Aragão

Professora Dra. do curso de Ciências Biológicas da UECE.

1 | INTRODUÇÃO

Um dos aspectos importantes que frequentemente prejudica a obtenção dos resultados pretendidos com a terapêutica medicamentosa (TM) é a ausência de adesão ao tratamento proposto. A relevância dessa questão é indiscutível, visto que o seguimento inadequado do tratamento pode levar ao fracasso terapêutico, e, por exemplo, retardar o processo de cura, não permitir o controle de uma doença crônica ou, em caso extremo, levar ao óbito (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

Algumas são as causas da não adesão medicamentosa. As mais conhecidas seriam: Não compreender ou interpretar erradamente as instruções; esquecer de tomar o remédio; temer conseqüências adversas ou tornar-se dependente do medicamento; preocupar-se com as despesas. O erro na tomada da medicação também é outra causa de dificuldade para melhora da patologia. Muitas vezes o paciente perde a receita, ou a tem em casa mas não olha ou não entende, além dos casos de analfabetismo (MERCK, 2010).

Santos (2009) afirma que a baixa adesão medicamentos tem maior impacto quando associado ao surgimento das doenças crônicas. As doenças mais comuns são as

doenças não transmissíveis, transtornos mentais, HIV/AIDS e tuberculose combinados que representaram, no ano de 2003, cerca de 50% da carga de doenças no mundo, podendo atingir 65% em 2020.

Apesar de diversos fatores serem citados como adjuvantes para a o sucesso da adesão, a confiança depositada pelo paciente na prescrição, na equipe de saúde ou no médico pessoalmente ainda se configura como um divisor d'águas. Dessa maneira, torna-se essencial o cultivo de uma boa relação médico-paciente; manter a qualidade do atendimento prestado ao paciente e aos seus familiares; linguagem adequada, transmitindo confiança; atendimento acolhedor e maior tempo da consulta. Além disso, um bom atendimento farmacêutico e esclarecimento sobre a receita dispensada tornam-se fundamentais para o alcance dessa adesão (MOREIRA, 2005).

As diferenças culturais tornam-se relevantes no momento em que buscamos uma melhoria no tratamento. Encontramos aí uma dificuldade maior quando se trata de uma cultura indígena. A medicina atípica dos indígenas diferem na hora do tratamento. Suas crenças, costumes e modo de vida muitas vezes não permitem tratamentos convencionais (ESCOBAR, 2001).

Alguns estudos mostram métodos válidos de estratégia para melhorar a adesão terapêutica entre a população. Um estudo feito por Martins (2007) mostrou que as intervenções mais efetivas foram: orientação geral sobre o uso de medicamento (88% efetivo); elaboração de planilha explicativa (quadro de horários) de medicamentos (100% efetivo) e indicação farmacêutica (100% efetivo).

Sendo assim, considerando-se que o Programa de Ensino pelo Trabalho para Saúde (PET-Saúde) se constitui em um instrumento para viabilizar programas de aperfeiçoamento e especialização em serviço dos profissionais da saúde, bem como de iniciação ao trabalho, estágios e vivências, dirigidos aos estudantes da área. De acordo com as necessidades do Sistema Único de Saúde - SUS, os alunos do programa PET-SAÚDE UECE/MARACANAÚ juntamente com a sua preceptora desenvolveram o Programa Farmácia Colorida.

O objetivo do projeto é possibilitar aos pacientes indígenas condições de dar seguimento ao tratamento medicamentoso, consistindo em uma estratégia que utiliza ilustrações em cores permitindo ao paciente a identificação de horários para administração correta do medicamento. Possibilitando assim uma melhora na adesão terapêutica, redução das complicações patológicas e conseqüentemente uma melhora na qualidade de vida do paciente, seja ele criança, adulto ou idoso.

2 | REFERÊNCIAL TEÓRICO

Vivemos em um crescente dilema no qual a busca incessante pela cura de uma enfermidade vem a ultrapassar quaisquer limites; sejam éticos, financeiros ou culturais. A adesão ao tratamento figura-se como um pilar central para um desfecho favorável ao paciente do processo saúde-doença (SARQUIS, 1998).

A adesão medicamentosa é definida como o grau de atenção dado pelo paciente ao plano terapêutico. Estudos sobre o comportamento de pacientes demonstram que apenas metade das pessoas que deixam o consultório médico com uma receita toma o medicamento de acordo com as orientações prescritas (MERCK, 2010).

No estudo desenvolvido por Santos (2009), encontra-se uma definição de adesão terapêutica que seria a extensão pela qual o comportamento de uma pessoa tomando medicamentos, seguindo uma dieta ou mudando seu estilo de vida, correspondem a recomendações acordadas com o provedor de cuidados de saúde.

O conceito “adesão à terapêutica” possui uma literatura extensa, abordando enfermidades específicas (AIDS, TB, etc.), grupos populacionais e/ou étnicos. Neste presente trabalho tal conceito denotará o termo *adherence* na língua inglesa utilizado para identificar uma escolha livre das pessoas de adotarem ou não certa recomendação (GIR, 2005).

As causas mais conhecidas sobre a não adesão, segundo Merck (2010) seriam: não compreender ou interpretar erradamente as instruções; esquecer de tomar o remédio; sofrer reações adversas (o tratamento pode ser considerado pior que a doença); negar a enfermidade (rejeitando o diagnóstico ou seu significado); não acreditar que o medicamento pode ajudar; acreditar, equivocadamente, que já recebeu tratamento suficiente (por exemplo, no caso de uma infecção, a febre pode desaparecer antes que todas as bactérias infecciosas tenham sido erradicadas).

Além dessas, podemos citar: temer conseqüências adversas ou tornar-se dependente do medicamento; preocupar-se com as despesas; ser indiferente a seu estado de saúde (apatia); ser intimidado por obstáculos (por exemplo, ter dificuldade em engolir comprimidos ou cápsulas, ter problemas com a abertura de frascos, achar o plano terapêutico inconveniente ou ser incapaz de obter o medicamento); o erro na tomada da medicação também é outra causa de dificuldade para melhora da patologia. Muitas vezes o paciente perde a receita, ou a tem em casa mas não olha ou não entende, além dos casos de analfabetismo (MERCK, 2010).

Segundo uma estimativa da Inspeção Geral dos Estados Unidos, todos os anos a falta de adesão ao tratamento medicamentoso resulta em 125.000 mortes por doenças cardiovasculares, até 23% das admissões em casas de repouso, 10% das admissões em hospitais, elevado número de consultas, exames e tratamentos desnecessários poderiam ser evitados se as pessoas tomassem os medicamentos conforme a orientação médica. A falta de adesão não apenas aumenta os custos de um tratamento médico como também piora a qualidade de vida (MERCK, 2010).

Um estudo realizado por Bielemann (2009), mostra que os gastos do SUS com internações por doenças crônicas seriam em torno de R\$ 4.253.489,00 com doenças circulatórias, R\$ 105.046,90 com diabetes mellitus, R\$ 289.907,01, com hipertensão e diabetes juntos levando a um total de R\$ 100.00,00, apenas na cidade de Pelotas – RS.

A avaliação da adesão medicamentosa pode ser avaliada por vários métodos,

dentre eles existe alguns chamados de métodos indiretos de avaliação que incluem a avaliação dos resultados terapêuticos, comparecimento às consultas agendadas, a contagem de comprimidos, o registro de dispensação de medicamentos pela farmácia, a utilização de dispositivos eletrônicos que permitem registrar a data e a hora que a embalagem foi aberta (MEMS® – *Medication Event Monitoring System*), as entrevistas com os pacientes ou a combinação de mais de um destes métodos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

Trentin (2009), refere como uma das maiores causas de não adesão medicamentosa o esquecimento. Isso inclui todas as faixas etárias mas principalmente idosos e crianças. Esses estudos revelam que os idosos necessitam usar a memória pra lembrar todas as medicações e crianças necessitam dos pais pra dar a medicação. Esse estudo ainda revelou que os pais esquecem das informações cerca de 15 minutos depois da consulta, dificultando a terapêutica correta.

Os idosos, por sua vez, com o passar da idade, padecem de inúmeras alterações morfológicas e funcionais em todos os órgãos e tecidos. Entre essas, pode-se citar problemas de memória e dificuldade de aquisição de novos conhecimentos, diminuição da visão e da audição, perda de massa óssea e aumento no percentual de gordura. Os problemas de memória e dificuldade de aquisição de novos conhecimentos dificultam bastante a vida diária do idoso, pois podem afetar, por exemplo, o uso de suas medicações. Além disso, é preciso diferenciar alterações normais do envelhecimento daquelas relacionadas ao início de algum tipo de demência. As mudanças que ocorrem em diferentes áreas da cognição e do comportamento ao longo do envelhecimento, ocorrem seguindo uma ordem temporal (ÁVILA, 2002).

Esse desmoronamento de tratamento terapêutico é influenciado pelo resultado da dinâmica de aprendizagem social vivida e da forma do paciente construir seu enfrentamento à doença (MARQUES, 2003). O estudo realizado por Langdon (2006) amplifica a temática dos fatores relacionados a adesão, resgatando diversas questões inerentes como:

“[...] a falta de acesso ao medicamento, o maior número de medicamentos prescritos, o esquema terapêutico, efeitos colaterais, a compreensão e aceitação da própria doença pelo paciente, a importância do profissional de saúde [...]” (LANGDON, 2006, pag.22).

As diferenças culturais, em especial a questão indígena, são enfatizadas por diversos autores como em:

“Os programas de controle da tuberculose, de prevenção ao câncer de colo uterino e o pré-natal necessitam estar adequados à realidade cultural, não sendo resolutos na medida em que apenas reproduzem as diretrizes estabelecidas no nível nacional.” (Hökerberg,2001,pag 5).

É nesse contexto que as características singulares dos indígenas exigem atenção especial, dado o risco elevado de abandono e, conseqüentemente, do aumento das taxas de prevalência de diversas doenças, incluindo o surgimento de

casos multirresistentes. (MARQUES, 2003)

De maneira geral, entre os índios, nas mais diversas aldeias, o tratamento e a cura de doenças é feita pelos pajés, através de práticas mágicas. Segundo a crença dos indígenas, esses poderes podem ser usados para curar doenças como também para provocá-las, razão pela qual é comum atribuir a origem de doenças aos feitiços. Os processos de cura variam entre os grupos indígenas. Atualmente, a medicina indígena é um recurso para a cura de enfermidades graves, quando foram esgotados os recursos científicos, porque lida, principalmente, com a fé. Assim como muitas outras medicinas alternativas. Isso não significa dizer que muitos dos remédios usados por índios não sejam válidos, uma vez que já foram estudados pela medicina tradicional e fazem parte dos medicamentos encontrados nas farmácias. Ninguém duvida, também, que a prática de exercícios físicos, dieta equilibrada, ausência de estresse e drogas, contribua para uma qualidade de vida melhor e que resulte em um estado de saúde, genericamente, melhor do que o do homem urbano (ESCOBAR, 2001).

O fato é que muitas das doenças com que lidam os índios em suas tribos são contornadas por sua prática médica. E muitas outras, desconhecidas por eles, os levam à morte. Não é de se admirar que a expectativa de vida indígena seja tão mais baixa do que a do homem urbano, que conta com os recursos de grandes hospitais e toda a alopatia dos grandes laboratórios (ESCOBAR, 2001).

Em função disso, a adesão medicamentosa indígena é ainda mais complexa, uma vez que os mesmos não aceitam muitas vezes a medicina tradicional para patologias das quais a sua comunidade desconhece. Muitos não têm escolaridade, são analfabetos ou portadores de patologias crônicas como DM, HAS, Infecções respiratórias, ASMA, dentre outros que necessitam de medicamentos a longo prazo (MERCK, 2010).

O fato é que o idoso em si possui facilidade para várias patologias crônicas, mas o idoso indígena ainda é pouco estudado. No ano de 2010, a Universidade Aberta da Terceira Idade, da Universidade do Estado do Amazonas (UnATI-UEA) em parceria com a Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), iniciaram um trabalho de pesquisa através de um projeto de extensão intitulado: “Missão de Intercâmbio: Estudos do Envelhecimento e Cultura Indígena no Amazonas”. A professora e coordenadora do projeto, Fernanda Farias de Castro diz que a intenção é lançar luz sobre um assunto ainda pouco estudado no País: O envelhecimento indígena. Além de investigar quais os problemas predominantes nessa população ainda tão pouco estudada (PINHEIRO, 2010).

Para Leite (2000) os profissionais de saúde que usavam linguagem mais popular e conseqüentemente demonstravam mais respeito pelo paciente e suas crenças, assumiam atitude menos discriminadora, eram mais acreditados pelos clientes da unidade, reduzindo as taxas de abandono ao tratamento. O aprimoramento de estratégias que possibilitem de alguma maneira diferenciada o aumento das taxas de

adesão aos tratamentos e conseqüente diminuição dos índices de morbi-mortalidade deve ser alvo de estudos atuais (MARQUES,2003).

Alguns estudos já têm sido desenvolvidos com o objetivo de realizar o acompanhamento farmacoterapêutico de usuários de medicamentos, melhorar a adesão ao tratamento medicamentoso de uso crônico. Martins (2007) traçou alguns métodos de intervenção no que diz respeito à adesão medicamentosa. Esse trabalho foi realizado na Farmácia Unimep do Curso de Farmácia, em sala privativa, durante o período de agosto de 2006 a julho de 2007. Os usuários foram captados a partir de divulgação do Serviço de Atenção Farmacêutica - SAF na Farmácia UNIMEP, em eventos de Educação em Saúde e em uma Unidade Básica de Saúde de Piracicaba (UBS-Centro).

As intervenções mais efetivas foram: orientação geral sobre o uso de medicamento (88% efetivo); elaboração de planilha explicativa (quadro de horários) de medicamentos (100% efetivo) e indicação farmacêutica (100% efetivo).

Santos (2009) em seu estudo sobre adesão medicamentosa também refere intervenções válidas para os pacientes aderirem ao tratamento de modo significativo, tais como: manter um sistema de registro legível e de fácil acesso aos dados individuais do paciente e do esquema terapêutico; esclarecer ao paciente da possibilidade de ocorrência de efeitos indesejáveis durante o uso dos medicamentos e as medidas imediatas que devam ser tomadas diante desses efeitos; estimular a inclusão da rede familiar e social do paciente no tratamento, para que se sintam apoiados e encorajados no seguimento da terapêutica prescrita, promover uma boa articulação entre os diferentes elementos da equipe multiprofissional de saúde com a inserção do farmacêutico no acompanhamento do paciente, dentre outros.

Estudos como estes mostram a importância da orientação sobre o uso de medicamentos, esclarecimentos sobre os horários de uso e a importância da indicação farmacêutica correta para melhor adesão medicamentosa, levando a uma melhoria das patologias, reduzindo gastos com internações e aumentando a qualidade de vida da população (MARTINS, 2007).

3 | OBJETIVOS

3.1 Gerais

Apresentar uma abordagem terapêutica em educação em saúde a partir da criação e implantação de um cartão terapêutico na adesão medicamentosa de pacientes portadores de doenças CRÔNICAS na comunidade indígena Pytaguary – Maracanú/CE.

3.2 Específicos

- Apresentar a importância das metodologias de ensino na abordagem da adesão medicamentosa;
- Descrever a importância da metodologia do cartão terapêutico para adesão medicamentosa;

4 | METODOLOGIA

a. Tipo de estudo

Trata-se de uma pesquisa exploratória descritiva. Ela se propõe a descrever a criação de um projeto de educação em saúde a partir da criação e implantação de um cartão terapêutico na adesão medicamentosa.

b. Local da observação

O estudo foi realizado no município de Maracanaú-CE, pertinente à região metropolitana de Fortaleza, com os índios Pitaguarys, da aldeia Chui, residentes na área de abrangência da unidade Básica do Horto (UBASF – HORTO). A comunidade indígena Pitaguary é composta por aproximadamente 2834 índios presente nas 5 aldeias. Os índios da aldeia Chui estão distribuídos entre as UBASF's da comunidade do Horto e Olho D'água.

c. População amostra

O estudo foi desenhado a partir da experiência dos profissionais de saúde e dos alunos do Programa de Ensino pelo Trabalho para Saúde (PET-Saúde) que observaram os altos índices de dificuldade dos pacientes em tomar as medicações nos horários adequados. Foi observado que um dos principais motivos era o fato dos usuários terem baixo nível de leiturabilidade.

d. Desenvolvimento dos cartões e implantação

Os cartões foram desenvolvidos pela equipe que retirou imagens: sol (indicando que a medicação precisa ser tomada de manhã ao acordar, prato de refeição (indicando que a medicação era tomada na hora das refeições) e uma lua (indicando que a medicação era tomada antes de dormir). Os cartões eram adesivos que após o processo de educação em saúde no qual a equipe orientava a comunidade, esses tinham os cartões pregados em seus medicamentos para que pudessem em casa auxiliar na hora de tomar sua medicação.

5 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi possível constatar a importância do programa da farmácia colorida, em especial para os pacientes mais idosos que sofrem mais com a troca de medicamentos,

devido aos danos cognitivos decorrentes da idade, mas também pelo elevado número de remédios.

Mitre et al. (2008) faz uma sucinta abordagem dos métodos de mensuração da adesão ao tratamento farmacológico classificados em métodos diretos e indiretos. Os métodos diretos consistem na detecção dos fármacos, de seus metabólitos ou de marcadores atóxicos e inertes em fluidos biológicos. Podem ser considerados como métodos indiretos a avaliação dos resultados terapêuticos, os auto-relatos em entrevistas com os pacientes, as estimativas feitas pelos médicos, a contagem de comprimidos, entre outros. Infelizmente, a falta de acurácia dos métodos de mensuração da adesão ainda é uma importante dificuldade a ser superada. Segundo o autor, apesar da variedade de métodos relatados na literatura científica, todos apresentam limitações importantes, de forma que nenhum deles apresenta sensibilidade e especificidade suficientes para ser considerado como o “padrão-ouro”.

Kripalani et al. (2007) relataram os benefícios da implantação de um cartão de medicamento (representado por um calendário de administração de medicamentos, elaborado por um profissional de saúde) cuja finalidade é auxiliar o paciente no esquema de medicação através de ilustrações, a fim de aumentar a compreensão das informações. Tal amostra contou com 242 indivíduos afro-americanos, com baixa alfabetização e que receberam o cartão contendo informações sobre todos os fármacos utilizados.

Esta pesquisa contou com os seguintes resultados: observou-se muito interesse e boa adesão pelos usuários, sendo que a frequência de uso do cartão foi maior entre os pacientes com baixo ou marginal nível de letramento. Eles consideraram útil o uso do cartão para lembrá-los de ingerir os medicamentos. Os usuários com baixos ou marginais letramento foram mais suscetíveis a notar que o cartão os auxiliava em relação ao medicamento, considerando uma metodologia fácil de entender e após três meses do primeiro encontro, a maioria dos pacientes relatou o uso continuado do cartão, principalmente àqueles com baixos e marginais letramento.

Segundo Jekel et al. (2006) para obter bons resultados com as ilustrações é necessário: aplicar cores realistas, desenhar imagens em escala, uso adequado de ampliação e manter o foco da imagem. Além disso, deve-se ter cuidado ao usar símbolos abstratos, alusivos a movimento e imagens que requerem uma determinada perspectiva.

Para maximizar o sucesso da ajuda ilustrativa, é indispensável o uso de figuras simples, imagens claras e de significado singular. A pesquisa de Hwang et al. (2005), obteve resultados diferenciados pela possível falha na transmissão da mensagem relacionada à ambiguidade das imagens utilizadas. Os participantes de tal estudo interpretaram corretamente as instruções escritas, independentemente de terem sido acompanhadas de ilustrações visuais, portanto, as ilustrações forneceram pouca ou nenhuma vantagem na melhoria da compreensão sobre as bulas.

Especialistas sugerem que as ilustrações devem ser utilizadas em combinação

com orientações verbais ou escritas, pois algumas imagens podem ser confusas quando aparecem sozinhas ou insuficientes para uma boa compreensão das instruções (Dowse & Ehlers, 2005).

Através dos resultados, pode-se observar que pacientes com baixo nível de letramento em saúde apresentam uma melhor compreensão das informações sobre medicamentos quando lhes são oferecidas.

6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim, esse trabalho observou a importância da criação de estratégias de empoderamento da população em relação aos cuidados com a sua saúde. Fomentando que independentemente do nível cultural social ou econômico metodologias aplicadas de forma direcionadas as possibilidades e necessidades reais da população vão gerar resultados positivos. Além disso, acredita-se que são necessários mais estudos, uma vez que a população indígena brasileira vem passando por uma série de transformações no qual é necessário que os profissionais de saúde conheçam de forma mais profunda a realidade dessa comunidade podendo estruturar intervenções mais eficazes.

REFERÊNCIAS

AVILA, Renata.; MIOTTO, Elaine. Funções executivas no envelhecimento normal e na doença de Alzheimer. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**.v.52, p.53 - 62, 2003.

BIELEMANN, Renata Moraes.; KNUTH, Alan Goularte.; HALLAL, Pedro Rodrigues Curi. Atividade física e redução de custos por doenças crônicas ao Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, Pelotas, v. 15, p. 9-14, 2010.

DOWSE, Ros; EHLERS, Martina. Medicine labels incorporating pictograms: do they influence understanding and adherence?. **Patient education and counseling**, v. 58, n. 1, p. 63-70, 2005.

ESCOBAR, A et al. **Tuberculose em populações indígenas de Rondônia**, Amazônia, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 17, n. 2, mar. 2001. Disponível em <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2001000200004&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 24 maio 2018.

FIGUEIREDO, Rosely Moralez de et al. Adesão de pacientes com AIDS ao tratamento com antiretrovirais: dificuldades relatadas e proposição de medidas atenuantes em um hospital escola. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 9, n. 4, 2001. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010411692001000400009&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 02 maio 2011.

GIL, Antônio Carlos. Como classificar as pesquisas. **Como elaborar projetos de pesquisa**, v. 4, p. 44-45, 2002.

GIR, Elucir; VAICHULONIS, Carla Gisele; OLIVEIRA, Marcela Dias de. Adesão à terapêutica anti-retroviral por indivíduos com HIV/AIDS assistidos em uma instituição do interior paulista. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.13, n. 5, out. 2005. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692005000500005&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 02 maio 2011.

HOKERBERG, Yara Hahr Marques; DUCHIADE, Milena Piraccini; BARCELLOS, Christovam. **Organização e qualidade da assistência à saúde dos índios Kaingáng do Rio Grande do Sul, Brasil.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 17, n. 2, mar. 2001. Disponível em <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2001000200002&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 02 maio 2011.

HWANG, Nen-Chen Richard.; JEN, Marian Yew. An empirical test of cooperative learning in a passive learning environment. **Issues in Accounting Education.** 20 (2): 151-165, 2005.

JEKEL, James F.; KATZ, David L.; ELMORE, Joann G. Epidemiologia, bioestatística e medicina preventiva. In: **Epidemiologia, bioestatística e medicina preventiva.** 2. Ed. Porto Alegre: Artmed. 2006. p. 432.

LANGDON, Esther Jean et al. **A participação dos agentes indígenas de saúde nos serviços de atenção à saúde: a experiência em Santa Catarina, Brasil.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.22, n.12, dez. 2006. Disponível em <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2006001200013&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 02 maio 2011.

KRIPALANI, S.; LEFEVRE, F.; PHILLIPS, C.O., et al. Deficits in Communication and Information Transfer between Hospital-Based and Primary Care Physicians: Implications for Patient Safety and Continuity of Care. **JAMA,** 297,831-841,2007.

MANUAL MERCK, de informação médica para saúde da família. 2 ed. São Paulo, 2010. Disponível em: http://mmspf.msdonline.com.br/pacientes/manual_merck/secao_02/cap_011.html. Acessado em: 02/05/11.

MARQUES, Ana Maria Campos; CUNHA, Rivaldo Venâncio da. **A medicação assistida e os índices de cura de tuberculose e de abandono de tratamento na população indígena Guarani-Kaiwá no Município de Dourados, Mato Grosso do Sul, Brasil.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 19, n. 5, out. 2003. Disponível em <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2003000500019&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 02 maio 2011.

MITRE, Sandra Minardi et al. Metodologias ativas de ensino-aprendizagem na formação profissional em saúde: debates atuais. **Ciência & saúde coletiva,** v. 13, p. 2133-2144, 2008.

MOREIRA, Leonardo Barbosa. Adesão ao tratamento farmacológico em doentes renais crônicos atendidos pelo ambulatório do Hospital Universitário Walter Cantídio. **Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Fortaleza,** 2005.

PINHEIRO, L. Envelhecimento nas aldeias é estudado, **Revista a critica.com.** Amazonia, jul. 2010. Disponível em: http://acritica.uol.com.br/amazonia/Amazonas-Manaus-Amazonia-Indios-Saude-Rio-Preto_da_Eva-Envelhecimento-aldeias-estudado_0_304769555.html. Acessado em: 02/05/2011.

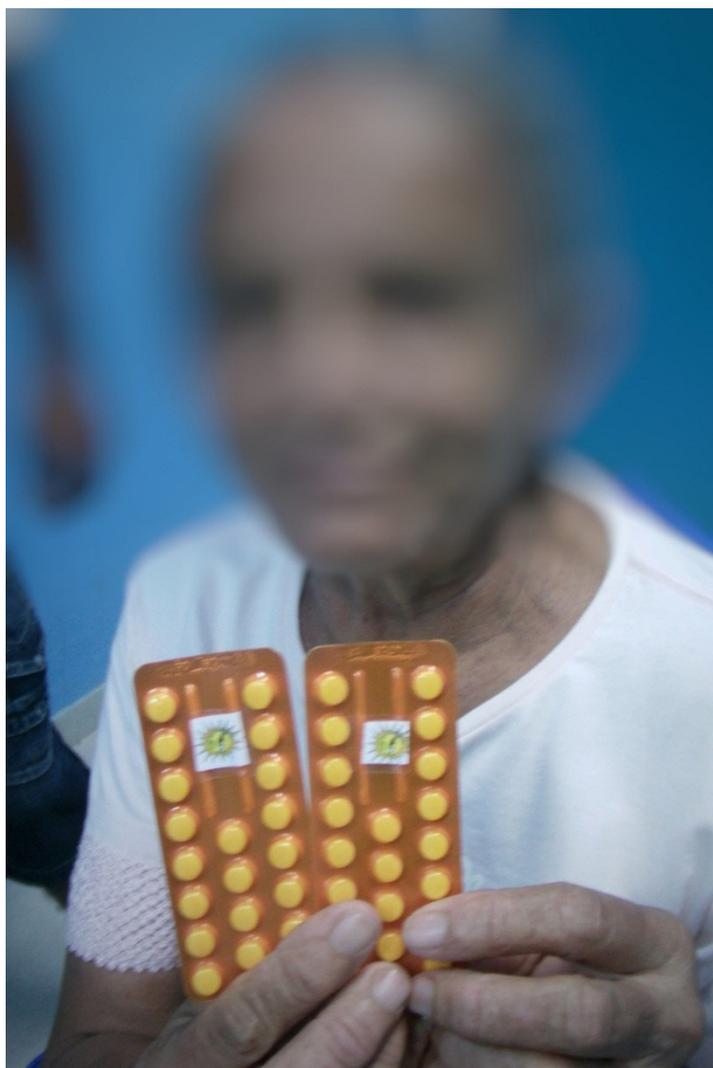
SANTOS, Marise Oliveira dos. **Avaliação da adesão à terapêutica medicamentosa em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico atendidos em Hospital Universitário na cidade do Rio de Janeiro, Brasil.** / Marise Oliveira dos Santos. Rio de Janeiro: s.n., 2009. 110 f., tab.

SARQUIS, Leila Maria Mansano et al. A adesão ao tratamento na hipertensão arterial: análise da produção científica. **Rev. esc. enferm. USP,** São Paulo, v. 32, n. 4, Dec. 1998. Acesso em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S008062341998000400007&lng=en&nrm=iso>. access on 02 May 2011. doi: 10.1590/S0080-62341998000400007.

TRENTIN, Cristiani Silveira Netto. **Adesão medicamentosa em pacientes idosos diabéticos.** 2009. 103 f. Dissertação (Mestrado em Gerontologia Biomédica) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for Action. Geneva: WHO; 2003. [acesso em 2011 maio 02] Disponível em: <http://www.who.int/chronicconditions/en/>

APÊNDICE





IMUNIDADE BACTERIANA PELAS REPETIÇÕES PALINDRÔMICAS CURTAS AGRUPADAS E REGULARMENTE INTERESPAÇADAS (CRISPR): CLASSE 2 TIPO II

Lucas Webá Soares

Universidade Federal de Goiânia, Laboratório de
Biologia Molecular
Goiânia – Goiás

Juliana Santana de Curcio

Universidade Federal de Goiânia, Laboratório de
Biologia Molecular
Goiânia – Goiás

Lívia do Carmo Silva

Universidade Federal de Goiânia, Laboratório de
Biologia Molecular
Goiânia – Goiás

Kleber Santiago Freitas e Silva

Universidade Federal de Goiânia, Laboratório de
Biologia Molecular
Goiânia – Goiás

Amanda Alves de Oliveira

Universidade Federal de Goiânia, Laboratório de
Biologia Molecular
Goiânia – Goiás

Thaynara Gonzaga Santos

Universidade Federal de Goiânia, Laboratório de
Biologia Molecular
Goiânia – Goiás

lócus CRISPR e as proteínas que atuam envolta destes lócus, batizadas de associadas ao CRISPR (Cas). Em conjunto, esse sistema é utilizado para resguardar a bactéria de ataques subsequentes do mesmo bacteriófago. Apesar de grandes mistérios ainda circundarem etapas de funcionamento do sistema CRISPR, muito já foi se foi estudado e analisado desde a descoberta do seu enorme potencial como ferramenta de modificação genética de baixo custo e alta eficiência em 2012. Formado por uma sequência de nucleotídeos palíndromos repetidos e interespacedados por fragmentos de DNA invasor chamados de espaçadores, obtidos por um conjunto de enzimas atuantes, os Cas. O sistema CRISPR faz uso dessas sequências para rastrear e cortar a sequência complementar ao DNA obtido encontrado no bacteriófago, e assim, anular sua ação sobre a bactéria. Atualmente, o sistema é dividido em 2 classes e separados entre tipos e subtipos, com a classe 1 constituída de mecanismos em que se faz necessário o uso de inúmeras enzimas para apropriadamente clivar o material genético invasor; e a classe 2, formada por somente 1 enzima responsável pelo corte, sendo considerada atualmente a de maior interesse pela comunidade científica devido a sua simplicidade e capacidade de ser reprogramada para cortar qualquer fragmento de DNA desejado, desde que lhe seja dado o

RESUMO: O sistema de Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas é um mecanismo de defesa adaptativo encontrado em bactérias e archea contra bacteriófagos. Formado pelos

gRNA que corresponda a sequência ao qual se deseja realizar o corte. Neste capítulo, será detalhado o sistema de Classe 2.

PALAVRAS-CHAVE: edição gênica, biologia molecular, imunidade microbiana

ABSTRACT: The bacterial adaptative immune system consisted of Clustered Short Interspaced Palindromic Repeats (CRISPR). Formed by the CRISPR locus and the proteins acting involved in these loci, the CRISPR associated proteins (Cas), protect bacteria against bacteriophage attacks. Although great mysteries still surround steps of the CRISPR system, much has been studied and analyzed since the discovery of its enormous potential as a low cost and high efficiency genetic modification tool in 2012. Formed by a sequence of repeated palindromes and interspersed by invasive DNA fragments called spacers, obtained by a set of active enzymes, the Cas, in order to further use those same sequences as a method to track and diminish subsequent invasion. The CRISPR system is currently divided into 2 classes and separated into types and subtypes, with class 1 consisting of mechanisms in which it becomes necessary to use numerous enzymes to appropriately cleave the invading genetic material; and class 2, formed by only 1 enzyme responsible for the cut, and is currently considered to be of most interest by the scientific community due to its simplicity and reprogramming ability to cut off any desired DNA fragment, provided that it is given the corresponding gRNA sequence to which the cut is desired. In this chapter, a broad overview of how CRISPR works, and with class 2 in detail.

KEYWORDS: genome engineering, molecular biology, microbe immunity

1 | INTRODUÇÃO

Desde o descobrimento da molécula de DNA em 1869, humanidade buscou meios para modificar e controlar a molécula da vida, essa que, somente após séculos de sua descoberta original foi devidamente associada a capacidade de reter informação para a codificação de proteínas (Lemieux, 2016)

Nos anos 60, cientistas dos Estados Unidos, Europa e países da antiga União Soviética bombardeavam plantas com radiação causando alterações aleatórias com o objetivo de se obter uma variedade útil, buscando usos benéficos para a tecnologia da época (Kaushik, 2013). Com a percepção de que o DNA possui uma estrutura capaz de armazenar informação genética (Watson e Crick, 1953), a capacidade humana de manipular a base de informações de organismos vivos aumentou drasticamente, e o maquinário celular responsável pela manutenção da mesma passou a ser utilizado por seres humanos, dando origem a campo da engenharia genética (Kornberg, 1957; Smith e Wilcox, 1970; Temin e Mizutani, 1970).

Devido a sua grande abrangência e capacidade singular, o ramo da engenharia genética passou a influenciar vários aspectos da vida na Terra de forma tão natural que sua dimensão é de difícil compreensão. Sua presença nos alimentos, gerando frutas e verduras capazes de sobreviver às pestes e assim abastecendo regiões de

carência alimentícia (Davidson, 2012; Davidar *et al.*, 2015); na medicina, com bactérias geradoras de substâncias químicas necessárias para pacientes com as mais diversas doenças, removendo a necessidade de se colher as mesmas de órgãos de animais falecidos, diminuindo conseqüentemente os riscos e custos deste tipo de prática (Zhang *et al.*, 2016); no setor industrial, esforços são realizados para a obtenção de energia por meio de bactérias recombinantes (Sydow *et al.*, 2014). Todas essas pequenas revoluções facilitaram e diferenciaram a forma como a humanidade lida com os mais diversos problemas.

Entretanto, o ramo da engenharia genética até recentemente era exclusivo de grandes empresas e laboratórios capazes de custear as caras e laboriosas técnicas. Além da necessidade de uma grande quantidade de profissionais altamente qualificados para manuseá-las (Guha *et al.*, 2017).

Com a descoberta da possibilidade de se usar o sistema de Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas (CRISPR, do inglês *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) para a modificação de qualquer organismo vivo (Jinek *et al.*, 2012; Cong *et al.*, 2013), os custos de desenvolvimento diminuíram em mais de 50%, o tempo para a concretização destes projetos passaram de anos para semanas e capacitação necessária para se conduzir um experimento se reduz a qualquer laboratório com equipamentos básicos. Todas essas qualidades convergiram de forma nunca antes vista para revolucionar o campo da engenharia genética (Gasiunas e Siksnys, 2013). Neste capítulo, trazemos as nuances deste mecanismo como encontrado no organismo de origem.

2 | VISÃO GERAL

O sistema CRISPR-Cas é um mecanismo de defesa adaptativo encontrado em bactérias e archaea contra bacteriófagos (Deveau *et al.*, 2010; Labrie *et al.*, 2010; Barrangou e Marraffini, 2014). Formado pelos lócus CRISPR e as proteínas que atuam envolta destes lócus, batizadas de associadas ao CRISPR (Cas, do inglês CRISPR associated) (Marraffini, 2015). Além destes, algumas proteínas inerentes de outros sistemas bacterianos também tendem a participar do processo, vezes direta e/ou indiretamente (Zhang *et al.*, 2012; Levy *et al.*, 2015). É possível dividir o método de ação do sistema em 3 momentos: adaptação, biogênese do crRNA e Interferência (Figura 1) (Wright *et al.*, 2016).

A adaptação ocorre após um ataque sem sucesso do bacteriófago (ou fago) a bactéria (Barrangou *et al.*, 2007). O sistema obtém um pequeno fragmento do DNA deste fago para a inserção no lócus CRISPR, formado por uma cadeia de nucleotídeos palindrômicos repetidos batizados de repetições e interespaçados pelo DNA do fago chamados de espaçadores, ambos com quantidades variáveis, porém abrangendo a faixa de 30 a 40 nucleotídeos, dependendo do subtipo (Fineran e Charpentier, 2012; Sternberg *et al.*, 2016).

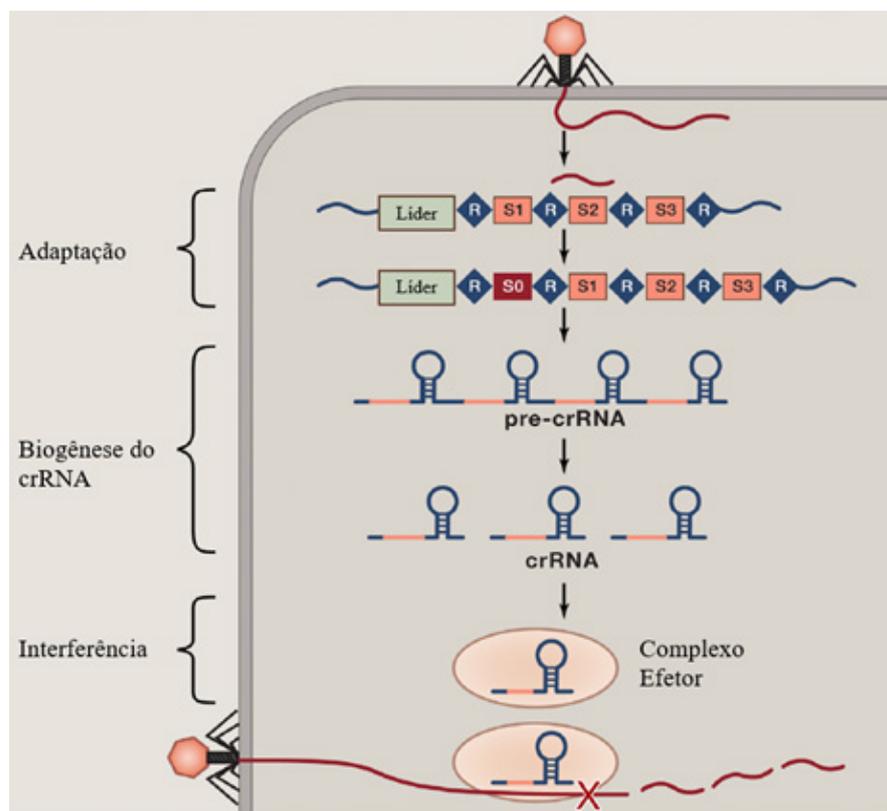


Figura 1 - Esquema geral funcionamento do sistema CRISPR

O sistema CRISPR é dividido em 3 momentos: 1) **Adaptação**: quando a bactéria obtém um pequeno fragmento de DNA do fago invasor (filamento vermelho) e a insere no loci CRISPR entre duas repetições (caixa R em formato de cristal), tornando-se um protoespaçador (caixa SN entre as repetições). 2) **Biogênese do crRNA**: transcrição do loci CRISPR em um longo filamento de pré-crRNA (CRISPR RNA), clivado por Cas específicas gerando pequenos crRNAs formados por repetições e protoespaçadores. 3) **Interferência**: complexo efetor resgata o crRNA e o utiliza para buscar a região complementar ao protoespaçador, e, ao encontrar, degrada o DNA invasor, coibindo a infecção. Fonte: (WRIGHT; NUNEZ; DOUDNA, 2016) Adaptado

Quando o mesmo bacteriófago tenta novamente invadir e fazer uso do metabolismo bacteriano, o sistema é ativado e todo o locus é transcrito, iniciando a segunda etapa: biogênese do crRNA (CRISPR RNA) (Zhang *et al.*, 2013). O produto desta transcrição é um grande pré-crRNA, que passa por um processo de maturação, gerando fragmentos menores de crRNAs formados por repetições e protoespaçadores cada (Brouns *et al.*, 2008; Carte *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2013). Logo em seguida, durante a interferência, etapa final do processo, o crRNA é ligado a uma proteína ou conjunto de proteínas (dependendo da classe) que irão utilizar o espaçador transcrito como guia e, ao encontrar as bases complementares correspondentes, realizarão a degradação do DNA e/ou RNA invasor, resguardando a bactéria de qualquer atividade prejudicial a ser gerada pelo bacteriófago (Hochstrasser *et al.*, 2014; Barrangou *et al.*, 2015; Numata *et al.*, 2015). O sistema CRISPR é dividido atualmente em 2 classes (divididas de acordo com o funcionamento), 6 tipos e 17 subtipos (divididos seguindo a ordem em que foram descobertos) (Tabela 1) (Makarova *et al.*, 2015), cada uma com suas peculiaridades na forma de atuação.

Classe	1			2		
	I	III	IV	II	V	VI
Subtipos	A, B, C, D, E, F e U	A, B, C e D	S.d.d	A, B e C	A, B, C e U	A, B1/2, C
Marcador	Cas3	Cas10	Csf1	Cas9	Cas12, Cas14 ou CasX	Cas13
Alvo	fdDNA	fsDNA/fsRNA	S.d.d	fdDNA	FdDNA	FsRNA
Exemplo de organismo	<i>E. coli</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>A. ferrooxidans</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>F. novicida</i>	<i>L. shahii</i>

Tabela 1 - Classificação dos sistemas CRISPR-Cas.

FdDNA: DNA de fita dupla; fsDNA: DNA de fita simples; fsRNA: RNA de fita simples; S.d.d: Sem dados disponíveis.

Os sistemas CRISPR de classe 1 utilizam um conjunto de proteínas, formando um complexo, para efetivamente encontrar o espaçador e assim interromper as atividades do bacteriófago sobre a bactéria (Makarova *et al.*, 2015). Esta classe é formada pelo tipo I, encontrado em *Escherichia coli*, tendo como marcador a proteína Cas3, que degrada por com auxílio do complexo associado a CRISPR para defesa antiviral (Cascade, do inglês *CRISPR-associated complex for antiviral defense*) (Jore *et al.*, 2011); o tipo III, presente na bactéria *Staphylococcus epidermidis*, é marcada pela proteína Cas10, uma das proteínas do complexo de membros da superfamília de Proteínas modificadoras de atividade (Cms, do inglês *Members of the superfamily RAMP*) ou Módulo CRISPR RAMP (Tamulaitis *et al.*, 2017). O último membro da classe 1 é o tipo VI, muito pouco caracterizado, encontrado na bactéria *Acidithiobacillus ferrooxidans* (Makarova *et al.*, 2015).

Os de classe 2 fazem uso de somente uma proteína para efetivamente degradar o DNA e/ou RNA invasor. Esta classe é formada pelo tipo II, tendo como proteína marcadora o conhecido Cas9, presente em *Streptococcus pyogenes* (Shmakov *et al.*, 2017). O tipo V, com o CRISPR derivado de *Prevotella e Francisella* (Cpf1) (Zetsche *et al.*, 2015; Shmakov *et al.*, 2017) atualmente conhecido como Cas12 (Jiang *et al.*, 2017). E o recém descoberto tipo VI, encontrado na bactéria *Leptotrichia shahii*, fazendo uso da proteína inicialmente batizada de Candidato 2 classe 2 (C2c2) (Abudayyeh *et al.*, 2016) e atualmente chamado de Cas13 (Shmakov *et al.*, 2017). Além dos mencionados, existem o Cas14 e o CasX, ambos recentemente descobertos e com poucos estudos relacionados as suas atividades. Devido a isso, eles não serão abordados em detalhes neste capítulo (Harrington *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2019).

Subsequentemente, os subtipos encontrados divergem entre si por meio de pequenas mudanças nas proteínas efetoras do sistema (Makarova *et al.*, 2015). Por exemplo, a presença da proteína *csa5* no complexo Cascade do sistema CRISPR classe 1 tipo I-A e ausência nos demais (Reeks *et al.*, 2013; Daume *et al.*, 2014). Essas mudanças são consideráveis e a presença das mesmas auxiliam no entendimento

do padrão evolucionar e diversidade de cada um dos sistemas (Makarova *et al.*, 2015). É importante ressaltar que, o sistema CRISPR é teorizado por evoluir rápida e horizontalmente (Makarova *et al.*, 2015) e, em detrimento disso, regras impostas para sua classificação eventualmente são quebradas a medidas que novos estudos a cerca do sistema são realizados, assim como novas classes, tipos e subtipos são descobertos.

3 | SISTEMA CRISPR DE CLASSE 2

Encontrados exclusivamente em bactérias (Makarova *et al.*, 2011). Os CRISPR de classe 2 são considerados relativamente simples se comparados aos de classe 1, geralmente os de menor composição relativa a quantidade de gene codificadores (Wright *et al.*, 2016). Sua característica principal é a participação de 1 nuclease durante o processo de interferência (Shmakov *et al.*, 2017). Graças a tal, seu potencial uso na engenharia genética é consideravelmente maior, tendo em vista que seu tamanho e complexidades reduzidas facilitam a inserção do sistema em organismos distintos por meio de vetores que possuem o tamanho como fator limitante (Higashijima *et al.*, 2017; Peng *et al.*, 2017; Soppe e Lebbink, 2017). Em detrimento disso, os tipos II, V e VI, encontrados no sistema CRISPR de classe 2 possuem o processo de interferência relativamente bem explanados quando comparado as outras etapas (Shmakov *et al.*, 2017).

4 | CLASSE 2 TIPO II: VISÃO GERAL

Usado para demonstrar pela primeira vez a forma pela qual CRISPR protegia bactérias contra bacteriófagos (Barrangou *et al.*, 2007). Logo depois, usado novamente para abrir a mente de pesquisadores de todo o mundo para o enorme potencial deste sistema (Jinek *et al.*, 2012)2012. O tipo II é sem dúvida a estrela do sistema CRISPR.

O tipo II-C esquematizado na figura 2, possui os lócus mais simples do tipo II, contendo somente 3 genes Cas: *CAS1* e *CAS2*; o arroz com feijão do processo adaptativo; e a *CAS9*, codificador da nuclease de mesmo nome, atuante no processo de adaptação, biogênese do crRNA e interferência (Shmakov *et al.*, 2017). Além destes genes, o sistema do tipo II possui um gene codificador de um RNA não traduzido em proteína, com sequências semelhantes as repetições do locus CRISPR, o RNA trans ativador (do inglês *trans-activating RNA* – tracrRNA). O tracrRNA tem como papel auxiliar a enzima Cas9 em todas as três etapas do sistema (Chylinski *et al.*, 2013; Karvelis *et al.*, 2013). Demais subtipos possuem proteínas capazes de auxiliar Cas1 e Cas2 durante a aquisição de protoespaçadores (o nome dado as sequências de fagos que serão inseridas no locus CRISPR, e assim passando a se chamar espaçadores) (Wright *et al.*, 2016). Sendo esses a Cas4 no tipo II-B e Csn2 no tipo II-A (Zhang *et al.*,

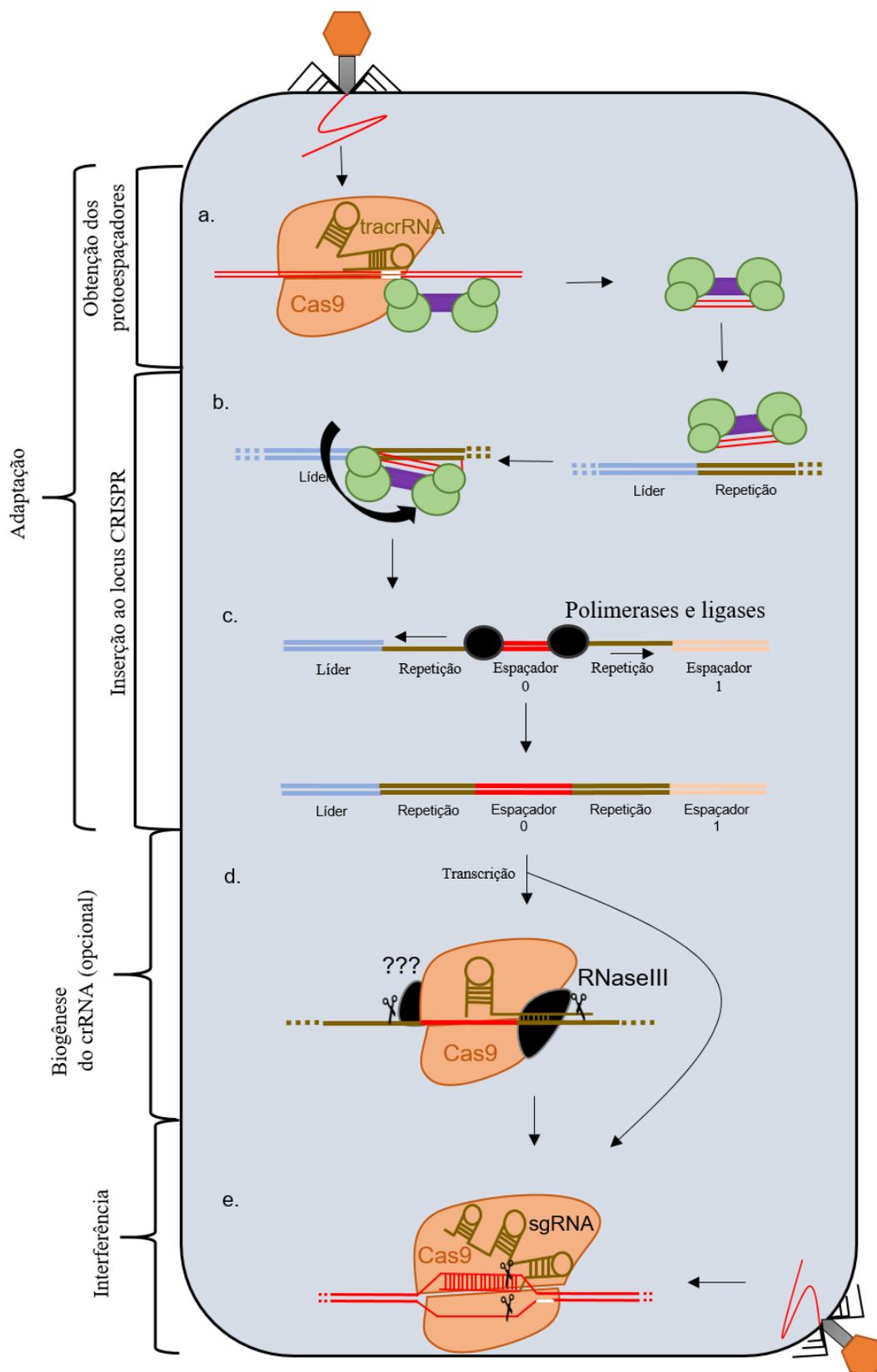


Figura 2 - Esquema mecanismo de ação sistema CRISPR tipo II-C

a. Obtenção dos protoespaçadores: O complexo formado pelas proteínas Cas9 (marrom), Cas1 (verde), Cas2 (roxo) e tracrRNA (lima) é responsável por obter o protoespaçador seguido da sequência PAM. As funções destas proteínas nesta etapa são de reconhecimento, nucleases, estrutural e de ativação da Cas9, respectivamente

b. Inserção ao locus CRISPR: Ao reconhecer sequências específicas na região líder, Cas1-Cas2 realizam 2 ataques nucleofílicos: o primeiro na região 5' superior entre a sequência líder e a primeira repetição e o segundo na região 3' entre a primeira repetição último espaçador. Desta forma, o novo espaçador se insere entre duas fitas simples de repetições. Posteriormente reparadas por polimerases e ligases (preto)

d. Biogênese do crRNA

(opcional): Com o auxílio do tracrRNA, Cas9 é capaz de reconhecer a sequência de espaçadores para posterior clivagem pela RNaseIII e outra RNase desconhecida (ambos em preto). Outra opção para este processo e exclusivo do subtipo C é a transcrição de espaçadores separadamente. Desta forma, a maturação não se faz necessário (não ilustrado). Independentemente do caminho tomado, o resultado é o complexo formado pelo gRNA (junção do tracrRNA + crRNA) e a proteína Cas9. **e. Interferência:** o complexo gRNA-Cas9 busca ativamente por uma sequência PAM (branco). Ao encontrar, Cas9 então promove a formação da estrutura gRNA-DNA alvo e, caso formada, procede realizando cortes de fim abrupto em ambas as fitas cerca de 3 nucleótidos anteriores a sequência PAM. Fonte: Autor

4.1 Adaptação

Estudos demonstraram que, sem a presença da proteína Cas9 junto com o tracrRNA, o processo de obtenção de protoespaçadores não era realizado (Yoganand *et al.*, 2017). Isso acontece pois o complexo Cas1-Cas2 não é capaz de reconhecer a sequência PAM (5'-NGG-3'), diferente de outros complexos, como os encontrados no tipo I (Yoganand *et al.*, 2017). Na realidade, a presença de todas as proteínas no locus CRISPR se fazem necessárias para este processo. Porém, é importante levar em consideração que o número de Cas encontrados neste tipo é consideravelmente reduzido se compararmos aos demais (Makarova *et al.*, 2015; Shmakov *et al.*, 2017).

Assim, temos um pequeno complexo formado pelas proteínas Cas9-Cas1-Cas2 em conjunto com o tracrRNA para a obtenção dos espaçadores no tipo II-C (Figura 2a) (Shmakov *et al.*, 2017). Dentro deste complexo, Cas9 assume uma conformação onde seus domínios responsáveis pelo corte de DNA estão desativados (Jinek *et al.*, 2014). Sua função no processo adaptativo é exclusivamente de reconhecimento de uma pequena sequência de nucleotídeo batizada de Motivo Adjacente ao Protoespaçador (PAM, do inglês *Protospacer Adjacent Motif*). A sequência PAM é essencial para o reconhecimento do próprio e não próprio durante o processo de interferência (discutido melhor em 3.3) (Chylinski *et al.*, 2013). Cas1-Cas2 realizam o papel de nuclease, obtendo o protoespaçador (Ka *et al.*, 2016). O tracrRNA por fim, tem como papel a ativação da proteína Cas9 para reconhecimento da sequência PAM, alterando sua estrutura (Heler *et al.*, 2015).

Curiosamente, estudos onde Cas9 com funções catalíticas removidas foram inseridos em bactérias (conhecidos como Cas9 mortos {do inglês *dead Cas9* – dCas9}), houve um grande aumento de captação de protoespaçadores advindo da própria bactéria. Com o locus CRISPR chegando a conter 96% DNA próprio contra 4% do plásmido usado durante a pesquisa (Wei *et al.*, 2015). Com isso, os autores hipotetizaram que bactérias que tendiam a obter protoespaçadores de DNA próprio se auto-destruíam na presença de uma Cas9 funcional, causando um efeito de seleção natural que propagaria somente as bactérias que obtiveram protoespaçadores de DNA estrangeiro, assegurando sua proteção em ataques subsequentes (Wei *et al.*, 2015). Isso demonstra que, apesar de ser mais simples, o sistema CRISPR do tipo II-C é, para a bactéria, uma roleta-russa (Wei *et al.*, 2015). Após a obtenção do protoespaçador, Cas1-Cas2 dirigem-se ao locus CRISPR para inserção (figura 2b) (Yoganand *et al.*, 2017).

Análises em ambientes controlados buscaram elucidar a forma de inserção de espaçadores no locus CRISPR *in vivo*. Demonstrando que, nesta etapa, Cas1-Cas2 realizam primeiramente o reconhecimento do possível locus CRISPR nas regiões distais da possível sequência líder (Wright e Doudna, 2016). Ao reconhecer a sequência, o complexo então usa a conformidade espacial inerente aos loci CRISPR para verificar: 1). Se o tamanho do protoespaçador é adequado 2). Se a região correta de sequência líder foi reconhecida e 3). Se houve o reconhecimento de uma sequência similar a líder por engano. Caso algum a sequência analisada não passa nestes critérios, Cas1-Cas2 cessarão a atividade sobre o gene bacteriano, resultando em uma pequena inserção do protoespaçador ao invés de seu completo anelamento ao gene (Wright e Doudna, 2016). Este fenômeno por si é capaz de comprometer regiões codificadoras essenciais para a manutenção da vida da bactéria. Devido a isso, a pequena inserção de protoespaçador feita na região errada é rapidamente reparada por mecanismo ainda não elucidados (Wright e Doudna, 2016). Este eficiente método de manutenção em caso de erros de inserção fora dos loci contrasta com a grande inespecificidade durante o momento de obtenção dos protoespaçadores, mencionados anteriormente.

4.2 Biogênese do crRNA

Existem diferenças marcantes entre os subtipos no que diz respeito a etapa de biogênese do crRNA do sistema CRISPR de classe 2 tipo II (Charpentier *et al.*, 2015). No parágrafo seguinte, consideramos o método de biogênese do crRNA executados pelos subtipos A e B.

Após a transcrição, o complexo Cas9-tracrRNA é recrutado para servir como reconhecedor do pré-crRNA (Charpentier *et al.*, 2015). Cas9 auxilia no reconhecimento por complementariedade de pares de bases existentes entre o tracrRNA e as repetições no pré-crRNA (Chylinski *et al.*, 2013). Entretanto, Cas9 possui apenas capacidade de clivar DNA (Wei *et al.*, 2015). Seus domínios capazes de interagir com o RNA são exclusivamente para reconhecimento e diferenciação entre esses dois tipos de ácidos nucleicos (Anders *et al.*, 2014; Jinek *et al.*, 2014). Para resolver esse impasse, entra em cena a RNase III, enzima comumente encontrada no metabolismo bacteriano (Deltcheva *et al.*, 2011), A RNase III realiza a clivagem da região 3' do pré-crRNA, conseqüentemente, auxiliando na maturação tanto do pré-crRNA quanto do tracrRNA. Outra enzima até o momento desconhecida é supostamente recrutada para o processamento da repetição na região 5' do pré-crRNA (Charpentier *et al.*, 2015; Hochstrasser e Doudna, 2015).

Curiosamente, quanto se tratando do subtipo C, o processamento do crRNA não se faz necessário. Estudos realizados na bactéria *N. meningitidis* demonstraram que mesmo na abstinência da RNase III, Cas9 ainda era capaz de passar pelo processo de interferência de forma eficiente (Zhang *et al.*, 2013). Aparentemente, esta característica

singular é devida as regiões promotoras encontradas em cada repetição. Desta forma, cada espaçador será transcrito separadamente, relativamente maturo para a integração com o tracrRNA e posterior interferência. A figura 2c traz o processo de biogênese de crRNA na presença da RNase III nos tipos II-C.

Independente da maneira de obtenção do crRNA, o fim se dá com a associação do crRNA maduro com o tracrRNA (Charpentier *et al.*, 2015). Formando o complexo efetor único composto por Cas9 e o recém-formado gRNA (do inglês *guided RNA*) (Jiang e Doudna, 2017).

4.3 Interferência

Cas9 é uma proteína formada por 2 lóbulos, um de reconhecimento (REC) e outro contendo as nucleases (NUC) (figura 3) (Jinek *et al.*, 2014). Em constante movimentação entre os 2 lóbulos existe o domínio C-terminal, de maior variedade entre os subtipos (Sternberg *et al.*, 2014; Nishimasu, 2015). REC possui a função de reconhecer o tracrRNA para associação (Nishimasu *et al.*, 2015); NUC realiza a clivagem após formação do complexo (descrito abaixo); e o domínio C-terminal é responsável pelo reconhecimento da sequência PAM. Esta sequência é essencial para o reconhecimento próprio do não próprio pois a sequência complementar ao gRNA que a Cas9 carrega não está próxima da sequência PAM no genoma bacteriano, somente no genoma do fago. Como a sequência PAM é essencial para o anelamento da Cas9 no sítio de interesse. Teoricamente, a bactéria não teria nada a temer durante esta etapa do processo. Devido sua diversidade entre espécies, diferentes tipos de Cas9 são capazes de reconhecer sequências PAM diferentes (Sternberg *et al.*, 2014). Além disso, esta estrutura mostrou-se essencial durante os processos de adaptação e interferência (Wright *et al.*, 2016). Os 2 lóbulos da proteína mudam de posição conforme as associações feitas entre tracrRNA, crRNA, sgRNA e o DNA alvo (Jiang e Doudna, 2017).

Inicialmente, no estado apo, Cas9 mantém suas estruturas NUC e C-terminal dispersas e sem qualquer atividade, reforçando a necessidade singular desta proteína de um RNA guia para que qualquer atividade enzimática seja realizada (Jiang *et al.*, 2015). Neste estado, tudo que Cas9 é capaz de realizar é reconhecer tracrRNA por meio da região REC (Jiang e Doudna, 2017). Quando isso acontece, Cas9 passa por grandes mudanças estruturais que rapidamente permitem a liberação da região C-terminal para a investigação de DNA contendo sequências PAM na região não complementar ao gRNA, assim como dispersão dos dois lóbulos, permitindo a associação do sgRNA entre eles (Jiang *et al.*, 2015). Curiosamente, após acoplar-se ao gRNA, pouca mudança conformacional acontece (Nishimasu *et al.*, 2015). Enfatizando ainda mais o papel de RNA dependência existente nesta proteína (Sternberg *et al.*, 2014).

Ao reconhecer a sequência PAM (5'-NGG-3' em *S. Pyogenes*), Cas9 realiza a dissociação da fita dupla, que então passa a reagir com o gRNA exposta a ela (Figura

2e). Caso os nucleotídeos iniciais seguido do PAM não forem capazes de se associar corretamente (região semente), Cas9 interrompe o processo, seguindo para a sequência PAM mais próxima (Jiang e Doudna, 2017). Em caso de complementariedade, Cas9 reconhece a estrutura DNA-RNA formada independente da sequência, o que é capaz de colaborar para o maior nível de aceitação de erros por parte da enzima quando mais distante a não complementariedade for da sequência PAM (Anders *et al.*, 2014)2014. Por fim, Cas9 usa seus domínios catalíticos para realizar um único corte de fim abrupto nas fitas do DNA alvo associada e não associada ao sgRNA. Efetuados pelos domínios HNH e RuvC respectivamente (Jinek *et al.*, 2014; Wei *et al.*, 2015).

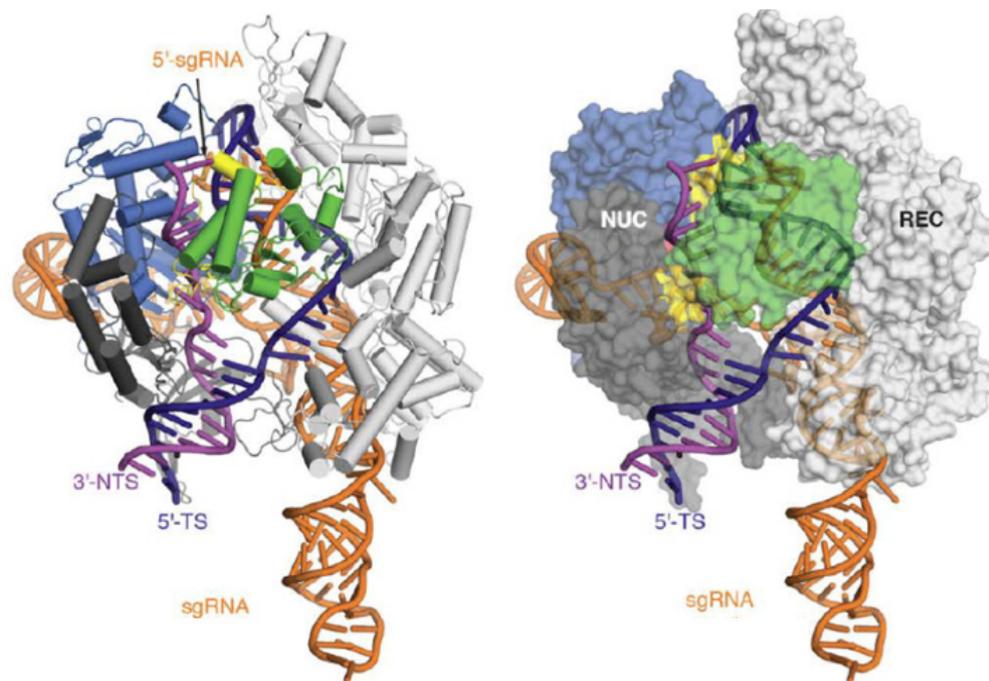


Figura 3 - Estrutura do complexo Cas9-sgRNA-DNA alvo de *S. pyogenes*

Representação em forma de fita (esquerda) e de aspecto exterior (direita) da proteína Cas9 associada ao sgRNA (laranja) e DNA alvo (azul escuro e roxo). O lóbulo NUC é formado pelos domínios CTD (cinza escuro), NHN (verde), RuvC (azul) e L (amarelo). O lóbulo REC (reconhecimento) é formado pelos múltiplos domínios REC (cinza claro). NTS = fita não alvo TS = fita alvo. Fonte: (JIANG, F. et al., 2016) Adaptado

5 | CONCLUSÕES

Neste capítulo buscamos explicar os mecanismos de ação do sistema CRISPR de classe 2 tipo II. Apesar de não ter abordado os usos e benefícios advintos dessas descobertas, é possível observar, pelo número de publicações existentes e o interesse crescente da comunidade científica, que a flexibilidade deste sistema é facilmente capaz de proporcionar uma número quase inimaginável de aplicações.

Os estudos realizados até então já foram capazes de desvendar uma gama de aspectos funcionais do sistema CRISPR. Atualmente, é possível dizer que se sabe o suficiente a respeito de alguns dos seus tipos para serem usados em diversos setores da esfera biológica. Porém, não é em detrimento disto que os esforços por meio da

comunidade científica para o melhor entendimento do sistema devam diminuir de intensidade. Ainda existem muitos aspectos nebulosos a respeito do sistema que, ao serem destrinchados, possivelmente extenderão ainda mais a caixa de ferramentas continuamente expansível de proteínas para a manipulação genética.

Perguntas como o funcionamento do processo de adaptação do tipo VI, a segunda RNase atuante no processo de biogênese do crRNA no tipo II, o papel do domínio catalítico existente na Cas2 são apenas alguns das múltiplas dúvidas que pairam sobre o sistema CRISPR. E, somente com o incentivo a cientistas que todos os dias trabalham arduamente para entender aspectos básicos da natureza é que poderemos responder essas perguntas, e, com elas, desenvolver tecnologias capazes de sanar de uma vez por todas o único mal cujo a humanidade não foi capaz de interferir de forma eficiente: as doenças genéticas.

REFERÊNCIAS

ABUDAYYEH, O. O. et al. C2c2 is a single-component programmable RNA-guided RNA-targeting CRISPR effector. **Science**, v. 353, n. 6299, p. aaf5573, Aug 05 2016.

ANDERS, C. et al. Structural basis of PAM-dependent target DNA recognition by the Cas9 endonuclease. **Nature**, v. 513, n. 7519, p. 569-73, Sep 25 2014.

BARRANGO, R. et al. Advances in CRISPR-Cas9 genome engineering: lessons learned from RNA interference. **Nucleic Acids Res**, v. 43, n. 7, p. 3407-19, Apr 20 2015.

BARRANGO, R. et al. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. **Science**, v. 315, n. 5819, p. 1709-12, Mar 23 2007.

BARRANGO, R.; MARRAFFINI, L. A. CRISPR-Cas systems: Prokaryotes upgrade to adaptive immunity. **Mol Cell**, v. 54, n. 2, p. 234-44, Apr 24 2014.

BROUNS, S. J. et al. Small CRISPR RNAs guide antiviral defense in prokaryotes. **Science**, v. 321, n. 5891, p. 960-4, Aug 15 2008.

CARTE, J. et al. Binding and cleavage of CRISPR RNA by Cas6. **RNA**, v. 16, n. 11, p. 2181-8, Nov 2010.

CHARPENTIER, E. et al. Biogenesis pathways of RNA guides in archaeal and bacterial CRISPR-Cas adaptive immunity. **FEMS Microbiol Rev**, v. 39, n. 3, p. 428-41, May 2015.

CHYLINSKI, K.; LE RHUN, A.; CHARPENTIER, E. The tracrRNA and Cas9 families of type II CRISPR-Cas immunity systems. **RNA Biol**, v. 10, n. 5, p. 726-37, May 2013.

CONG, L. et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. **Science**, v. 339, n. 6121, p. 819-23, Feb 15 2013.

DAUME, M.; PLAGENS, A.; RANDAU, L. DNA binding properties of the small cascade subunit Csa5. **PLoS One**, v. 9, n. 8, p. e105716, 2014.

DAVIDAR, P. et al. The potential for crop to wild hybridization in eggplant (*Solanum melongena*; Solanaceae) in southern India. **Am J Bot**, v. 102, n. 1, p. 129-39, Jan 2015.

- DAVIDSON, S. N. Power, progress and prevarication: local knowledge and GE papaya in Thailand. **GM Crops Food**, v. 3, n. 2, p. 104-10, Apr-Jun 2012.
- DELTICHEVA, E. et al. CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III. **Nature**, v. 471, n. 7340, p. 602-7, Mar 31 2011.
- DEVEAU, H.; GARNEAU, J. E.; MOINEAU, S. CRISPR/Cas system and its role in phage-bacteria interactions. **Annu Rev Microbiol**, v. 64, p. 475-93, 2010.
- FINERAN, P. C.; CHARPENTIER, E. Memory of viral infections by CRISPR-Cas adaptive immune systems: acquisition of new information. **Virology**, v. 434, n. 2, p. 202-9, Dec 20 2012.
- GASIUNAS, G.; SIKSNYS, V. RNA-dependent DNA endonuclease Cas9 of the CRISPR system: Holy Grail of genome editing? **Trends in Microbiology**, v. 21, n. 11, p. 562-567, 2013.
- GUHA, T. K.; WAI, A.; HAUSNER, G. Programmable Genome Editing Tools and their Regulation for Efficient Genome Engineering. **Comput Struct Biotechnol J**, v. 15, p. 146-160, 2017.
- HARRINGTON, L. B. et al. Programmed DNA destruction by miniature CRISPR-Cas14 enzymes. **Science**, v. 362, n. 6416, p. 839-842, Nov 16 2018.
- HELER, R. et al. Cas9 specifies functional viral targets during CRISPR-Cas adaptation. **Nature**, v. 519, n. 7542, p. 199-202, Mar 12 2015.
- HIGASHIJIMA, Y. et al. Applications of the CRISPR-Cas9 system in kidney research. **Kidney Int**, Apr 19 2017.
- HOCHSTRASSER, M. L.; DOUDNA, J. A. Cutting it close: CRISPR-associated endoribonuclease structure and function. **Trends Biochem Sci**, v. 40, n. 1, p. 58-66, Jan 2015.
- HOCHSTRASSER, M. L. et al. CasA mediates Cas3-catalyzed target degradation during CRISPR RNA-guided interference. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 111, n. 18, p. 6618-23, May 06 2014.
- JIANG, F.; DOUDNA, J. A. CRISPR-Cas9 Structures and Mechanisms. **Annu Rev Biophys**, v. 46, p. 505-529, May 22 2017.
- JIANG, F. et al. STRUCTURAL BIOLOGY. A Cas9-guide RNA complex preorganized for target DNA recognition. **Science**, v. 348, n. 6242, p. 1477-81, Jun 26 2015.
- JIANG, Y. et al. CRISPR-Cpf1 assisted genome editing of *Corynebacterium glutamicum*. **Nat Commun**, v. 8, p. 15179, May 04 2017.
- JINEK, M. et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. **Science**, v. 337, n. 6096, p. 816-21, Aug 17 2012.
- JINEK, M. et al. Structures of Cas9 endonucleases reveal RNA-mediated conformational activation. **Science**, v. 343, n. 6176, p. 1247997, Mar 14 2014.
- JORE, M. M. et al. Structural basis for CRISPR RNA-guided DNA recognition by Cascade. **Nat Struct Mol Biol**, v. 18, n. 5, p. 529-36, May 2011.
- KA, D. et al. Crystal Structure of *Streptococcus pyogenes* Cas1 and Its Interaction with Csn2 in the Type II CRISPR-Cas System. **Structure**, v. 24, n. 1, p. 70-9, Jan 05 2016.

- KARVELIS, T. et al. crRNA and tracrRNA guide Cas9-mediated DNA interference in *Streptococcus thermophilus*. **RNA Biol**, v. 10, n. 5, p. 841-51, May 2013.
- KAUSHIK. **Atomic Gardening: Breeding Plants With Gamma Radiation**. Amusing Planet 2013.
- KORNBERG, A. Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid. **Harvey Lect**, v. 53, p. 83-112, 1957.
- LABRIE, S. J.; SAMSON, J. E.; MOINEAU, S. Bacteriophage resistance mechanisms. **Nat Rev Microbiol**, v. 8, n. 5, p. 317-27, May 2010.
- LEMIEUX, J. Watson and Crick Did Not Discover DNA **American Council on Science and Health** 2016
- LEVY, A. et al. CRISPR adaptation biases explain preference for acquisition of foreign DNA. **Nature**, v. 520, n. 7548, p. 505-10, Apr 23 2015.
- LI, M. et al. Characterization of CRISPR RNA biogenesis and Cas6 cleavage-mediated inhibition of a provirus in the haloarchaeon *Haloferax mediterranei*. **J Bacteriol**, v. 195, n. 4, p. 867-75, Feb 2013.
- LIU, J. J. et al. CasX enzymes comprise a distinct family of RNA-guided genome editors. **Nature**, v. 566, n. 7743, p. 218-223, Feb 2019.
- MAKAROVA, K. S. et al. Unification of Cas protein families and a simple scenario for the origin and evolution of CRISPR-Cas systems. **Biol Direct**, v. 6, p. 38, Jul 14 2011.
- MAKAROVA, K. S. et al. An updated evolutionary classification of CRISPR-Cas systems. **Nat Rev Microbiol**, v. 13, n. 11, p. 722-36, Nov 2015.
- MARRAFFINI, L. A. CRISPR-Cas immunity in prokaryotes. **Nature**, v. 526, n. 7571, p. 55-61, Oct 01 2015.
- NISHIMASU, H. [Structure and function of CRISPR-Cas9]. **Seikagaku**, v. 87, n. 6, p. 686-92, Dec 2015.
- NISHIMASU, H. et al. Crystal Structure of *Staphylococcus aureus* Cas9. **Cell**, v. 162, n. 5, p. 1113-26, Aug 27 2015.
- NUMATA, T. et al. Crystal structure of the Csm3-Csm4 subcomplex in the type III-A CRISPR-Cas interference complex. **J Mol Biol**, v. 427, n. 2, p. 259-73, Jan 30 2015.
- PENG, Y. Q. et al. Applications of CRISPR/Cas9 in retinal degenerative diseases. **Int J Ophthalmol**, v. 10, n. 4, p. 646-651, 2017.
- REEKS, J. et al. Structure of the archaeal Cascade subunit Csa5: relating the small subunits of CRISPR effector complexes. **RNA Biol**, v. 10, n. 5, p. 762-9, May 2013.
- SHMAKOV, S. et al. Diversity and evolution of class 2 CRISPR-Cas systems. **Nat Rev Microbiol**, v. 15, n. 3, p. 169-182, Mar 2017.
- SMITH, H. O.; WILCOX, K. W. A restriction enzyme from *Hemophilus influenzae*. I. Purification and general properties. **J Mol Biol**, v. 51, n. 2, p. 379-91, Jul 28 1970.
- SOPPE, J. A.; LEBBINK, R. J. Antiviral Goes Viral: Harnessing CRISPR/Cas9 to Combat Viruses in Humans. **Trends Microbiol**, May 15 2017.

- STERNBERG, S. H. et al. DNA interrogation by the CRISPR RNA-guided endonuclease Cas9. **Nature**, v. 507, n. 7490, p. 62-7, Mar 06 2014.
- STERNBERG, S. H. et al. Adaptation in CRISPR-Cas Systems. **Mol Cell**, v. 61, n. 6, p. 797-808, Mar 17 2016.
- SYDOW, A. et al. Electroactive bacteria—molecular mechanisms and genetic tools. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 98, n. 20, p. 8481-8495, 2014.
- TAMULAITIS, G.; VENCLOVAS, C.; SIKSNYS, V. Type III CRISPR-Cas Immunity: Major Differences Brushed Aside. **Trends Microbiol**, v. 25, n. 1, p. 49-61, Jan 2017.
- TEMIN, H. M.; MIZUTANI, S. RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. **Nature**, v. 226, n. 5252, p. 1211-3, Jun 27 1970.
- WATSON, J. D.; CRICK, F. H. The structure of DNA. **Cold Spring Harb Symp Quant Biol**, v. 18, p. 123-31, 1953.
- WEI, Y.; TERNS, R. M.; TERNS, M. P. Cas9 function and host genome sampling in Type II-A CRISPR-Cas adaptation. **Genes Dev**, v. 29, n. 4, p. 356-61, Feb 15 2015.
- WRIGHT, A. V.; DOUDNA, J. A. Protecting genome integrity during CRISPR immune adaptation. **Nat Struct Mol Biol**, v. 23, n. 10, p. 876-883, Oct 2016.
- WRIGHT, A. V.; NUNEZ, J. K.; DOUDNA, J. A. Biology and Applications of CRISPR Systems: Harnessing Nature's Toolbox for Genome Engineering. **Cell**, v. 164, n. 1-2, p. 29-44, Jan 14 2016.
- YOGANAND, K. N. et al. Asymmetric positioning of Cas1-2 complex and Integration Host Factor induced DNA bending guide the unidirectional homing of protospacer in CRISPR-Cas type I-E system. **Nucleic Acids Res**, v. 45, n. 1, p. 367-381, Jan 09 2017.
- ZETSCHKE, B. et al. Cpf1 is a single RNA-guided endonuclease of a class 2 CRISPR-Cas system. **Cell**, v. 163, n. 3, p. 759-71, Oct 22 2015.
- ZHANG, J.; KASCIUKOVIC, T.; WHITE, M. F. The CRISPR associated protein Cas4 Is a 5' to 3' DNA exonuclease with an iron-sulfur cluster. **PLoS One**, v. 7, n. 10, p. e47232, 2012.
- ZHANG, Y. et al. Processing-independent CRISPR RNAs limit natural transformation in *Neisseria meningitidis*. **Mol Cell**, v. 50, n. 4, p. 488-503, May 23 2013.
- ZHANG, Y. P.; SUN, J.; MA, Y. Biomanufacturing: history and perspective. **J Ind Microbiol Biotechnol**, Nov 11 2016.

LIMITES DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO MANGANÊS E O MANGANISMO

Érica Zurana Pereira Santos Soares

Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia do RN
Natal – RN

Helder Moreira de Oliveira Segundo

Universidade Candido Mendes
Natal – RN

Tathyanna Kelly de Macedo Furtado

Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia do RN
Natal – RN

Pedro Câncio Neto

Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia do RN
Natal – RN

RESUMO: O manganês é utilizado, principalmente, na formação de aço e de ligas. Sua intoxicação ocorre por inalação, como no caso de trabalhadores que participam do processamento do minério de manganês nas minas; trabalhadores que inalam fumos de solda; e trabalhadores que manipulam pesticidas que contenham o fungicida maneb. Dessa forma, o referido trabalho tem por objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre os limites de tolerância à exposição ocupacional ao manganês, bem como a doença ocupacional relacionada ao acúmulo desse metal no organismo – manganismo – o tratamento e as

medidas de prevenção e controle existentes.

PALAVRAS-CHAVE: Manganês, poluentes ocupacionais do ar, exposição ocupacional, doenças ocupacionais.

ABSTRACT: Manganese is used mainly in the formation and steel alloys, their toxicity is by inhalation, as in the case of workers who participate in the processing of manganese ore mines; workers who have contact with welding fumes; and workers who handle pesticides, exposed to maneb fungicide. Thus, such work aims to present the tolerance limits to occupational exposure to manganese, as well as identify the disease related to the accumulation in the organism - manganism - treatment and existing prevention and control measures.

KEYWORDS: Manganese, air pollutants occupational, occupational exposure, occupational diseases.

1 | INTRODUÇÃO

O manganês (Mn) é um elemento essencial e necessário para o adequado funcionamento do sistema nervoso central humano (JEONG; PARK; KIM, 2016). No entanto, sua alta exposição ocupacional a longo prazo pode resultar em uma doença neurológica grave, caracterizada por distúrbios

do movimento e déficits cognitivos, denominada de manganismo (FLYMN e SUSI, 2009; ROELS et al., 2012).

Esse metal é utilizado, principalmente, na formação de aço e de ligas. Sua penetração no organismo se dá pela via respiratória, seja por meio da inalação de poeiras como no caso de trabalhadores que participam do processamento do minério de manganês em minas, ou pela inalação de fumos de solda, como também pela inalação de neblina para os trabalhadores que manipulam pesticidas que contenham o fungicida *maneb* (MENDES, 2013).

Além dos pulmões, fígado e rins, esses danos acometem o sistema nervoso central. Há, portanto, uma preocupação por parte dos trabalhadores, empregadores e profissionais de segurança e saúde sobre os potenciais efeitos neurológicos associados à exposição ao manganês.

Dessa forma, o referido trabalho tem por objetivo geral compreender os efeitos tóxicos da exposição ao manganês na saúde do trabalhador. Os objetivos específicos são: conhecer os limites de tolerância à exposição ocupacional ao manganês; entender sobre a doença relacionada ao acúmulo desse metal no organismo – manganismo; conhecer o tratamento, as medidas de prevenção e controle existentes.

Portanto, a pesquisa supracitada ressalta a importância da identificação e controle dos limites de exposição ocupacional ao manganês, bem como sugere medidas mitigadoras para os malefícios que este metal pode oferecer à saúde dos trabalhadores e trabalhadoras.

2 | REVISÃO DA LITERATURA

A exposição ocupacional ao manganês ocorre principalmente em operações metalúrgicas do ferro, aço, processamento de minério nas minas e na manipulação de pesticidas, como o *maneb*. Todas essas atividades podem levar ao acúmulo de manganês no organismo, caso as medidas de segurança adequadas não forem implementadas.

Outra fonte de emissão do metal em estudo são os fumos de manganês oriundos dos vários tipos de operações de soldagem. A exposição pode variar consideravelmente, dependendo da quantidade de manganês no arame de solda, hastes, fluxo e base do metal (NIOSH, 2014).

Chandra et al. (1981) exploraram a toxicidade do manganês em 60 soldadores (20 em cada uma das três plantas diferentes A, B e C) e 20 controle. As concentrações no ar de manganês variaram de 0,44 a 2,6 mg/m³ e positivos sinais neurológicos (foram registradas a presença de reflexos ativos e tremores). A concentração média no ar e a duração média do trabalho correlacionaram-se razoavelmente com a incidência de sinais neurológicos. O excesso do padrão de sintomas e a correlação entre níveis séricos de cálcio e sinais neurológicos levaram os autores a concluir que,

supostamente, estes soldadores estavam iniciando um processo de envenenamento pelo manganês (CHANDRA et al., 1981).

Hochberg et al. (1996) estudaram 27 mineiros com idade superior a 50 anos que tiveram altas exposições ao manganês por mais de cinco anos. Eles encontraram uma grande ocorrência de tremor de repouso, tremor de ação, e movimentos repetitivos da mão entre esses mineiros. Concluíram que as exposições assintomáticas crônicas ao manganês resultam em surgimento tardio de anormalidades do movimento.

O manganismo ocupacional foi descrito pela primeira vez por Couper (1837), e tem sido estudado numa variedade de indústrias (LEVY e NASSETA, 2003). Os sintomas incluem dor de cabeça, espasmos, fraqueza nas pernas, e uma psicose característica com euforia, impulsividade, e confusão mental. Conforme a doença progride uma série de manifestações neurológicas são possíveis, incluindo: perturbação da fala, da marcha e problemas de equilíbrio, tremores e salivação excessiva ou transpiração e disfunção do Sistema Nervoso Central (NIOSH, 1977). Há evidência de que a exposição ao Mn em níveis mais baixos do que aqueles observados historicamente pode produzir sintomas neurológicos, e o parkinsonismo induzido por manganês também é citado na literatura (CERSOSIMO e KOLLER, 2006; OLANOW, 2004).

3 | METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura realizada durante o 3º período do curso Técnico em Segurança do Trabalho, na modalidade presencial, para a disciplina de Higiene Ocupacional, no Campus Natal-Central do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte – IFRN.

Para nortear este trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica em livros científicos como também no Google Acadêmico utilizando os descritores “occupational diseases”, “manganese”, “manganismo” e “exposição ocupacional”.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

Limites de tolerância à exposição ocupacional ao manganês

Os limites de exposição ocupacional ao manganês são demonstrados na Tabela 1 nas diferentes agências internacionais em matéria de Higiene Ocupacional.

Agência	Tipo de Limite	Limite de Exposição Ocupacional
NIOSH	REL-TWA	1 mg/m ³
NIOSH	REL-STEL	3 mg/m ³
OSHA	PEL-C	5 mg/m ³
ACGIH®	TLV-TWA	0,02 mg/m ³

Tabela 1: Limites de Exposição Ocupacional Internacionais.

Fonte: ACGIH®, 2016; NIOSH, 2016.

Legenda: NIOSH – National Institute for Occupational Safety and Health; OSHA – Occupational Safety and Health Administration; ACGIH® – American Conference of Governmental Industrial Hygienists; REL – Recomendado Exposure Limite; PEL – Permissible Exposure Limits; TLV – Threshold Limit Value; TWA – Time Weighted Average; STEL – Shortterm Exposure Limit; C – Ceiling.

No Brasil, a Norma Regulamentadora N.º 15 (NR 15), intitulada Atividades e Operações Insalubres, estipula dois Limites de Tolerância para o manganês, sendo eles:

- 5 mg/m³ para jornada de até 8 horas por dia nas atividades de extração, tratamento, moagem e transporte do minério que exponham os trabalhadores a poeira (MTb, 2014);
- 1 mg/m³ para jornada de até 8 horas por dia nas exposições a fumos de manganês, na metalurgia de minerais de manganês, fabricação de compostos de manganês, fabricação de baterias e pilhas secas, fabricação de vidros especiais e cerâmicas, fabricação e uso de eletrodos de solda, fabricação de produtos químicos, tintas e fertilizantes (MTb, 2014).

Analisando os limites de exposição ocupacional ao manganês anteriormente citados, tem-se que o TLV-TWA da ACGIH® é o mais restritivo, permitindo uma concentração de apenas 0,02 mg/m³ para uma jornada diária de 8 horas.

Por ser uma norma infra legal, a NR 15 possui caráter compulsório, obrigando os profissionais da área de Saúde e Segurança do Trabalhador a seguirem os seus limites de tolerância, mesmo a ciência já dispor de limites de exposição ocupacional significativamente mais protetivos para os trabalhadores expostos.

Manganismo

Uma vez instalado no sistema nervoso central, o manganês se oxida e degenera as células que produzem o neurotransmissor dopamina, na região chamada substância negra do cérebro (CERSOSIMO e KOLLER, 2006).

Essa desregulação da dopamina está relacionada ao Mal de Parkinson. No caso deste estudo, a exposição prolongada a altas concentrações de manganês (> 1 mg/m³) no ar, pode levar a uma síndrome parkinsoniana conhecida como manganismo (NIOSH, 2014).

A exposição crônica ao pesticida contendo manganês (maneb), também é uma das causas dos sintomas desse tipo de Parkinson. Sintomas parkinsonianos podem incluir tremores, lentidão de movimentos, rigidez muscular e falta de equilíbrio (NIOSH,

2014).

Estudos recentes indicam déficits neurológicos e neurocomportamentais, que podem ocorrer quando os trabalhadores estão expostos a baixos níveis de concentração de manganês ($< 0,2 \text{ mg/m}^3$) em fumos de soldagem. Esses efeitos incluem alterações de humor e memória de curto prazo, tempo de reação alterado e reduzido à coordenação olho-mão, além do fraco desempenho em testes de função cerebral e habilidades motoras (NIOSH, 2014).

O Ministério da Saúde, através da publicação “Doenças Relacionadas ao Trabalho – Manual de Procedimentos para os Serviços de Saúde” (2001), classifica essa doença como parkinsonismo secundário devido a outros agentes externos (CID 10: G212), pela Portaria/MS n.º 1.339/1999. De acordo com o manual, o Parkinson secundário é um distúrbio de postura, com rigidez e tremor, e que pode resultar de efeitos tóxicos sobre os núcleos da base do cérebro, decorrentes da exposição, dentre outros compostos, ao dióxido de manganês. Para o diagnóstico diferencial, a história ocupacional e um exame neurológico acurado são fundamentais (BRASIL, 2001).

Mendes (2013) refere que na decorrência da intoxicação por manganês, é mais provável que os acometidos pela doença apresentem tremor postural fino nas mãos, podendo afetar lábios e língua, assim como festinação na marcha, sendo mais comum o bater dos pés ao caminhar. Algumas indicações de parkinsonismo também foram apresentadas, como hipocinesia, redução da mímica, instabilidade postural e micrografia.

No caso do manganismo, as alterações comportamentais como depressão e ansiedade e as alterações cognitivas, surgem mais precocemente e com mais frequência, do que em relação às demais alterações neurológicas (MENDES, 2013).

Tratamento, Prevenção e Medidas de controle

De acordo com a bibliografia consultada, não existe tratamento específico, apenas de suporte. A utilização de L-dopa tem resposta variável. O afastamento da atividade é obrigatório nos casos em que é confirmada a exposição ao agente (BRASIL, 2001).

Os pacientes com manifestações sugestivas de parkinsonismo e história de exposição a substâncias tóxicas, reconhecidas como capazes de provocar a doença, devem ser encaminhados para avaliação neurológica (BRASIL, 2001).

Não estão disponíveis indicadores de disfunção ou deficiência quantificáveis para a avaliação da incapacidade para o trabalho no caso de parkinsonismo secundário, tremores e outros transtornos extrapiramidais do movimento (BRASIL, 2001).

A prevenção do parkinsonismo secundário baseia-se na vigilância dos ambientes, das condições de trabalho e dos efeitos ou danos para a saúde. As medidas de controle ambiental visam à eliminação ou à redução do manganês a níveis de exposição considerados aceitáveis, de modo a reduzir a incidência da doença nos trabalhadores expostos (BRASIL, 2001).

Desse modo, recomenda-se observar a adequação e o cumprimento, pelo empregador, do Programa de Prevenção de Riscos Ambientais (PPRA) e do Programa de Controle Médico em Saúde Ocupacional (PCMSO), da Portaria MTb 3.214/1978.

Além disso, aconselha-se realizar o exame médico periódico, o qual objetiva a identificação de sinais e sintomas para a detecção precoce da doença, por meio de avaliação clínica com pesquisa de sinais e sintomas neurológicos, por meio de protocolo padronizado e exame físico criterioso; exames complementares orientados pela exposição ocupacional; informações epidemiológicas e análises toxicológicas (BRASIL, 2001).

Suspeita ou confirmada a relação da doença com o trabalho, deve-se manter o trabalhador informado; examinar os demais expostos, no intuito de identificar outros casos; notificar o caso aos sistemas de informação em saúde, à Superintendência Regional do Trabalho e Emprego (SRTE) e ao sindicato da categoria; providenciar a emissão da Comunicação de Acidente de Trabalho (CAT); e orientar o empregador para que adote os recursos técnicos e gerenciais adequados para eliminação ou controle dos fatores de risco (BRASIL, 2001).

5 | CONCLUSÃO

A exposição prolongada ao manganês pode resultar em manganismo, uma grave doença neurológica. Soldadores e mineiros são os mais afetados por trabalharem com materiais que contêm a substância. Para a preservação da saúde do trabalhador contra os efeitos adversos do manganês a prevenção é o melhor caminho.

Medidas de prevenção e controle contemplam: identificar situações de trabalho em que os trabalhadores estão sendo expostos ou podem ficar expostos, ao manganês, e recomendar eficazes medidas de prevenção primárias, tais como a utilização de substitutos para o manganês e compostos de manganês, medidas de engenharia para reduzir a exposição do trabalhador; desenvolver e implementar programas de vigilância e de acompanhamento médico para grupos de trabalhadores em risco de manganismo, tais como mineiros e soldadores. Além disso, identificar os trabalhadores que estão nos estágios iniciais de manganismo crônico e removê-los para outras atividades a fim de evitar maior exposição ao manganês e indicar o tratamento adequado para eles; desenvolver projetos de investigação toxicológicas e pesquisas epidemiológicas.

Outras ações incluem desempenhar papéis importantes no tratamento das questões de políticas públicas relacionadas à exposição manganês, incluindo o estabelecimento de melhores regulamentos ocupacionais e ambientais para o controle da exposição ocupacional ao manganês.

REFERÊNCIAS

- ACGIH®. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. **2014 TLVs® e BEIs® – Baseados na Documentação dos Limites de Exposição Ocupacional (TLVs®) para Substâncias Químicas e Agentes Físicos & Índices Biológicos de Exposição (BEIs®)**. São Paulo: ABHO, 2014. Tradução de: Associação Brasileira de Higienistas Ocupacionais - ABHO.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças Relacionadas ao Trabalho: Manual de Procedimentos para os Serviços de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. 580p.
- CERSOSIMO, M.G., KOLLER, W.C. **The diagnosis of manganese induced parkinsonism**. *Neurotox* 27 (3), 340–346. 2006.
- CHANDRA, S.V., SHUKLA, G.S., SRIVASTAVA, R.S. **An exploratory study of manganese exposure to welders**. *Clin. Toxicol.* 1981.p. 407–416.
- Couper, J. **On the effects of black oxide of manganese when inhaled into the lungs**. *Br. Ann. Med. Pharmacol.* 1837. 1, 41–42.
- FLYMN, M.R., SUSI P. **Neurological risks associated with manganese exposure from welding operations: a literature review**. *Int J Hyg Environ Health* 2009;212:459-69.
- HOCHBERG, F., MILLER, G., VALENZUELA, R. **Late motor deficits of Chilean manganese miners: a blinded control study**. *Neurology.* 1996; 47:788-95.
- JEONG, J.Y.A., PARK, J.S.B., KIM, P.G.A. **Characterization of Total and Size-Fractionated Manganese Exposure by Work Area in a Shipbuilding Yard**. *Safety and Health at Work* 7, 2016, 150-155p.
- MENDES, R. **Patologia do Trabalho – Doenças do Sistema Nervoso Relacionadas com o Trabalho e Avaliação Neuropsicológica na Patologia do Trabalho**. 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. 1107/08p.
- MTb. MINISTÉRIO DO TRABALHO. Portaria N.º 3.214 de 08/06/1978. **Norma Regulamentadora N.º 15 (NR 15), Atividades e Operações Insalubres**. 2014.
- LEVY, B.S., NASSETA, W.J. **Neurological effects of manganese in humans**. *Int. J. Occup. Environ. Health* 9, 2003. 153–163.
- NIOSH. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), **Occupational diseases – a guide to their recognition**. In: Key, M., et al. (Eds.), US Government Printing Office, Washington, DC. 1977.
- NIOSH. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). **Welding and Manganese**. 29 maio 2014. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/niosh/topics/welding/>>. Acesso em: 09 set. 2014.
- NIOSH. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). **Manganese compounds and fume (as Mn)**. 11 abr. 2016. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0379>>. Acesso em: 24 set. 2016.
- OLANOW, C.W. **Manganese-induced parkinsonism and Parkinson’s disease**. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1012, 209–223. 2004.
- ROELS, H.A., BOWLER, R.M., KIM, Y., CLAUS HENN, B., MERGLER, D., HOET, P., Gocheva, V.V., BELLINGER, D.C., WRIGHT, R.O., HARRIS, M.G., CHANG, Y., BOUCHARD, M.F., RIOJAS-RODRIGUEZ, H, MENEZES-FILHO, J.A., TÉLLEZ-ROJO, M.M. **Manganese exposure and cognitive deficits: a growing concern for manganese neurotoxicity**. *Neurotoxicology*, 2012; 33:872-80.

PESQUISA E APLICAÇÕES EM EPIGENÉTICA

Júlia Naelly Machado Silva

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

Alexya Maria Leonardo de Oliveira

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

Cleane da Silva Machado

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

João Vitor Brito Oliveira

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

Mayara Sousa dos Santos

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

Sandyelle Souza do Nascimento

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

Williana Silva de Oliveira

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

Elenice Monte Alvarenga

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI *campus* Cocal, Cocal-PI

RESUMO: Neste texto serão abordados aspectos que relacionam-se com a investigação científica na área de epigenética, levando em consideração que pesquisas nesse campo de estudos envolvem modelos experimentais, principalmente, no que se refere à fácil obtenção e manutenção em laboratório, ciclos de vida curtos e baixos custos. Nesse sentido, serão mencionados alguns dos principais modelos de estudo na área epigenética, seguindo-se ao conhecimento sobre algumas das principais técnicas de estudo empregadas nestes modelos para fins de elucidação do conjunto de alterações epigenéticas que afetam a conformação cromatínica e, portanto, os níveis de transcrição. Ademais, tendo em vista a notória incorporação da epigenética nos diversos estudos nas mais diferentes áreas, pensou-se como relevante a indicação de potenciais aplicações destes conhecimentos em atividades e necessidades humanas atuais. Outrossim, a fim de contribuir com a ampliação do conhecimento sobre estas fontes de informações, serão abordados os principais bancos de dados que conglomeram informações sobre metilação de DNA, modificações em caudas de histonas, RNAs não codantes e epigenomas.

PALAVRAS-CHAVE: Epigenética. Metilação de DNA. Modificações de histona. RNAs.

ABSTRACT: On this text will be addressed aspects that relate to scientific research in the epigenetics area, taking into account that researches in this study field involve experimental models, especially, as regards to the easy collection and laboratory maintenance, short life cycles and low costs. In this sense, will be mentioned some of the main study models on epigenetics area, followed by the knowledge about some of the main techniques of study employed in these models for the purpose of elucidation of the set of epigenetic changes that affect the cromatínica conformation and, the levels of transcription. Furthermore, with a view to the notorious incorporation of epigenetic in various studies on different areas, it was thought as relevant indication of potential applications this knowledge in activities and current human needs. Furthermore, in order to contribute to the knowledge expansion about these information sources, will be covered the main databases that conglomerate information on DNA methylation, histone tails modifications, not RNAs codantes and epigenomes.

KEYWORDS: Epigenetics. Methylation DNA. Histone modifications. RNAs

1 | INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA NA ÁREA EPIGENÉTICA

Os estudos científicos na área epigenética necessariamente envolvem o uso de bons modelos experimentais, principalmente, no que se refere à fácil obtenção e manutenção em laboratório, ciclos de vida curtos e baixos custos. Frequentemente, este bom modelo experimental tem se resumido a cultivos de células de mamíferos (incluindo células humanas), que permitem, inclusive, comparações dos padrões de marcadores epigenéticos entre tipos celulares de diferentes tecidos, auxiliando-se, com isso, no processo de definição dos epigenótipos que, possivelmente, definiriam os diversos destinos celulares. Além disso, a grande maioria dos estudos na área epigenética envolve técnicas e procedimentos que se utilizam de anticorpos para a marcação e identificação de marcadores epigenéticos. A seguir serão abordados alguns dos principais modelos de estudo na área epigenética, seguindo-se ao conhecimento sobre algumas das principais técnicas de estudo empregadas nestes modelos para fins de elucidação do conjunto de alterações epigenéticas que afetam a conformação cromatínica e, portanto, os níveis de transcrição.

1.1 Modelos de estudo em epigenética

Seres unicelulares e organismos eucariotos basais, tais como os fungos, levedos e ascomicetos (*Sacharomyces cerevisiae*, *Schizosacharomyces pombe* e *Neurospora crassa*), são excelentes modelos de estudo na área epigenética em função de seus ciclos de vida curtos e da relativa fácil manutenção e manipulação em ambiente laboratorial. Estes organismos têm sido de estimada valia neste tipo de pesquisa, pois permitem a demonstração da importância do controle gênico mediado pela cromatina, quando estudados sob o ponto de vista do fenômeno do *mating-type* (mecanismos

moleculares que regulam a compatibilidade em eucariotos unicelulares que se reproduzem sexuadamente).

Outrossim, protozoários ciliados (ex.: *Tetrahymena* e *Paramecium*) têm facilitado alguns estudos na área epigenética em função do dimorfismo nuclear característico. Nestes organismos, cada célula possui dois núcleos: um macronúcleo somático transcricionalmente ativo e um micronúcleo germinativo transcricionalmente inativo. Assim, estes organismos permitiram a purificação bioquímica da primeira enzima nuclear com propriedade de modificação de histonas, mais precisamente, uma acetiltransferase.

Os organismos multicelulares costumam apresentar um genoma maior e grande complexidade estrutural e fisiológica se comparados a eucariotos unicelulares, o que os torna, portanto, elemento desafiador na pesquisa epigenética. A genética reversa e *C. elegans* têm permitido estudos sobre a regulação epigenética no desenvolvimento dos metazoários, o que contribui para uma melhor compreensão da definição dos destinos celulares. Em *Drosophila*, o estudo da constituição da heterocromatina é o mais frequente, com base no efeito da variegação. As plantas, especialmente, tem sido úteis na pesquisa de elementos transponíveis e paramutações, o que permitiu a descoberta dos primeiros RNAs não codantes envolvidos em processos de repressão da transcrição gênica (ALLIS et al., 2007).

Linhagens celulares humanas e camundongos, por sua vez, têm sido úteis na definição das funções epigenéticas durante o desenvolvimento de mamíferos, com estudos baseados na tecnologia de produção de genes *knock-in* e *knock-out* (ALLIS et al., 2007).

1.2 Técnicas e procedimentos de pesquisa em epigenética

Atualmente, a pesquisa na área epigenética resume-se a uma mixagem entre técnicas mais clássicas, que façam uso massivo de anticorpos específicos para a detecção dos principais tipos de alterações epigenéticas e também utilizem enzimas de restrição para sítios específicos no DNA, com técnicas mais complexas como os sequenciamentos e *arrays*.

O *massively parallel signature sequencing* (MPSS) é um tipo de sequenciamento com abordagem que permite analisar o nível de expressão gênica em uma amostra pela contagem do número de RNAm individuais produzidos por cada gene. Este método permite uma análise em larga escala dos transcritos de um genoma inteiro sem a separação física de fragmentos aleatórios de DNA. Assim, fragmentos de cerca de 16-20 pares de base são gerados por digestão com enzimas de restrição e associados a adaptadores ou *beads* e analisados por meio de *probes* fluorescentes, que emitem sinais durante o sequenciamento. Este procedimento mostra-se importante porque facilita o reconhecimento dos produtos de gene específico, que pode estar relacionado a uma doença, por exemplo, o que facilitaria o desenvolvimento de estratégias de intervenção (WEINHOLD, 2006).

A imunoprecipitação de cromatina (ChIP-chip), envolvendo análise em *microarray*, permite se compreender como as proteínas interagem com o genoma, pois permite a identificação de interações físicas entre o DNA e proteínas e a demonstração destas interações em um chip de DNA (análise em *microarray*) fornece a real noção do conjunto completo destas interações no genoma como um todo. Neste procedimento o DNA é fragmentado e os complexos DNA-proteínas existentes são identificados por imunoafinidade. Após a remoção de constituintes proteicos, regiões de DNA que sofreram a imunoprecipitação (i.e., que apresentavam ligações com proteínas identificadas por anticorpos) são submetidas a técnicas mais complexas, como PCR, sequenciamento e *microarray*, que permitem a identificação das sequências específicas de DNA nas quais ocorria a associação com proteínas (WEINHOLD, 2006).

Especificamente para a detecção de metilação em DNA faz-se uso da conversão de bases no DNA por bissulfito. Neste método, o tratamento da molécula de DNA com bissulfito resulta na conversão de resíduos de citosina não metilados em uracilas que, por sua vez, em uma reação PCR, por exemplo, serão detectadas como timinas. Os resíduos metilados de citosina encontram-se protegidos deste processo de conversão, mantendo-se, portanto, como citosinas. Assim, além do tratamento com bissulfito, para a identificação de sítios de DNA metilado é necessária a realização de PCR e sequenciamento Sanger. Contudo, técnicas mais aprimoradas, como o sequenciamento de nova geração, permitem a análise de DNA metilado em larga escala. Uma técnica mais tradicional para estudos de regiões metiladas no DNA envolve o uso de enzimas de restrição que clivam apenas regiões de duplex CCGG metilados e tanto regiões de duplex CCGG metilados quanto não metilados, resultando em distintos padrões de bandamento em gel de agarose. Ainda no que se refere aos procedimentos clássicos de investigação da presença de metilação no DNA, o uso de anticorpos contra metilcitosina tem sido aplicado (DUNCAN et al., 2014).

Uma das modificações de histonas mais estudadas é a acetilação de histonas, frequente em áreas eucromáticas e geralmente associada à atividade transcricional, recombinação e reparo de DNA (IKURA et al., 2000; JASENCAKOVA et al., 2001; MCMURRY; KRANGEL, 2000). Frequentemente, utilizam-se os seguintes anticorpos para a detecção dos principais sítios de acetilação de histonas: H3K9Ac (para detecção de acetilação no resíduo 9 de lisina na histona H3), H4K8Ac (para detecção de acetilação no resíduo 8 de lisina na histona H4) e H4K16Ac (para detecção de acetilação no resíduo 16 de lisina na histona H4) (ALVARENGA, 2012).

Já o grau de metilação de histonas varia ao longo dos cromossomos mitóticos e domínios de cromatina dos insetos, mamíferos e plantas. A metilação costuma ser mais intensa em domínios heterocromáticos que, normalmente, demonstram um *status* altamente metilado na lisina 9 da histona H3 em muitos organismos (SCHOTTA et al., 2002; PETERS et al., 2001; SOPPE et al., 2002). Além disso, a monometilação de resíduos de lisina na posição 9 da histona H3 têm sido associada ao recrutamento da proteína HP1- α , altamente conservada, associada ao silenciamento de regiões

euromáticas e, conseqüentemente à organização da heterocromatina, por meio do recrutamento de enzimas como deacetilases e metiltransferases (BANNISTER et al., 2001; ELGIN; GREWAL, 2003; JACKSON et al., 2002; KOUZARIDES, 2007). Frequentemente, utilizam-se os seguintes anticorpos para a detecção dos principais sítios de metilação de histonas: H3K9Me (para detecção de monometilação no resíduo 9 de lisina na histona H3), H3K9Me2 (para detecção de dimetilação no resíduo 9 de lisina na histona H3) e H3K9Me3 (para detecção de trimetilação no resíduo 9 de lisina na histona H3) (ALVARENGA, 2012). Assim, as imunocitoquímicas permitem, por exemplo, a identificação espacial de um conjunto de modificações nas caudas das histonas, o que, frequentemente, pode auxiliar na compreensão de como a organização espacial e tridimensional de territórios cromatínicos pode afetar a expressão gênica (ALVARENGA, 2012).

2 | APLICAÇÕES E PERSPECTIVAS

Em virtude do fato dos conhecimentos na área epigenética estarem sendo incorporados em diversos estudos nas mais diferentes áreas, pensou-se como relevante a indicação de potenciais aplicações destes conhecimentos em atividades e necessidades humanas atuais.

2.1 Aplicações à área de produção vegetal

Sabe-se que populações ou comunidades da mesma espécie formadas por múltiplos genótipos tendem a ser mais produtivas, mais resistentes a invasores e inimigos naturais e também mais estáveis sob condições de estresse ambiental, em relação àquelas populações ou comunidades que perderam tal diversidade intraespecífica. Durante muito tempo se creditou a diversidade intraespecífica apenas a variações na sequência de DNA. Entretanto, de modo a se avaliar a contribuição epigenética no campo da produção vegetal têm-se realizado experimentos com manipulação dos padrões de modificações epigenéticas presentes nos genomas de alguns tipos de plantas. Experimentos realizados com o modelo *Arabidopsis thaliana* mostram que a diversidade epigenética possui efeito significativamente positivo sobre a biomassa total da planta e possui efeito significativamente negativo sobre a biomassa total de patógenos e competidores. Além disso, em alguns experimentos demonstrou-se que a diversidade epigenética de *A. thaliana* afetou a fenologia e a capacidade reprodutiva de seu principal competidor *Senecio vulgaris*, cuja floração foi retardada e, portanto, houve menor fecundidade. Além disso, estudos têm também demonstrado que variações extensivas nos padrões de metilação de DNA afetam positivamente características de produtividade das plantas. Contudo, alguns estudos que trazem conclusões semelhantes e foram realizados por meio da mistura de material genético de distintas linhagens podem trazer resultados que, em realidade, demonstrem os

efeitos produzidos por diversidade nas sequências de DNA, diversidade epigenética ou ambos (LATZEL et al., 2013).

Plantas encontram-se continuamente expostas a algum tipo de estresse ambiental e, em razão de sua natureza sésil, sua capacidade de sobrevivência está totalmente baseada em sua habilidade de driblar as consequências do estresse ambiental e adaptar-se aos novos estímulos ambientais. Por esta razão, as plantas evoluíram com mecanismos fisiológicos sofisticados que lhes permitissem lidar com as adversidades ambientais. Alguns desses sistemas de proteção, desencadeados frente a desafios bióticos e abióticos, dão início a cascatas de sinalização específicas, levando a respostas rápidas pelos mecanismos de defesa da planta. Atualmente, tem-se defendido que mecanismos epigenéticos exerçam relevantes funções tanto em programas de desenvolvimento celular, como em mecanismos de defesa (TSAFTARIS et al., 2008).

Em plantas, a paramutação descreve uma mudança herdável na função gênica dirigida por um alelo. Assim, o nível de diminuição da expressão (fenótipo paramutante), gerando novas características fenotípicas nas plantas, persiste ao longo de muitas gerações, porque a alteração do padrão de expressão gênica se deve a alterações nos padrões de metilação de DNA e estrutura da cromatina, representando, desse modo, um fenômeno epigenético (TSAFTARIS et al., 2008).

No que se refere à transgenese, a introdução e expressão funcional de genes de outras espécies em plantas possibilita maior resistência a pragas e doenças, qualidade superior de frutos e sementes e maior tolerância a condições ambientais extremas. Contudo, observa-se em experimentos com transgenese que, nem sempre, os genes transfectados se expressam do modo desejado. Alguns estudos demonstram que a transformação pode induzir fenômenos epigenéticos, devidos, em parte, à diferença de sequência existente entre o transgene e a região de integração no genoma, resultando na metilação de sequências às quais as plantas reconhecem como exógenas (TSAFTARIS et al., 2008).

Assim, observa-se que processos de manipulação das alterações genéticas podem favorecer a criação de fenótipos vegetais que favoreçam aspectos relativos à produtividade e fecundidade nas plantas.

2.2 Aplicações à área de melhoramento animal

O estudo de modificações epigenéticas no contexto da concepção e desenvolvimento normais pode ser importante para se compreender o que ocorre durante processos artificiais como a produção *in vitro* e a clonagem por transferência nuclear de células somáticas. Assim, permanece por serem esclarecidas algumas questões: como os padrões normais de modificações epigenéticas podem ser alterados durante o desenvolvimento e em que medida, tais alterações contribuem para o processo normal de desenvolvimento? (GREVE; CALLESEN, 2005).

Embriões mamíferos estão mais propensos à reprogramação epigenética durante o desenvolvimento uterino. Pesquisas mostram que durante o período pré-implantação, ocorrem alterações nos padrões de metilação de DNA em relação aos provenientes das células progenitoras, dependentes de fatores como gênero e linhagem celular. De modo mais específico, pode-se dizer que os níveis de metilação são maiores em indivíduos do sexo masculino do que do sexo feminino no estágio de blastocisto, o que se relaciona com a maior quantidade de transcritos nos blastocistos femininos. Defeitos neste processo de metilação já reportados estão associados com muitas desordens genéticas (DOHERTY et al., 2014).

Sabe-se também que o estado nutricional durante o desenvolvimento inicial está associado com risco aumentado de doenças mais tardiamente durante a vida. As alterações epigenéticas são um dos elementos que sofrem influência direta da dieta. Em porcos têm sido descrito que a variação nos níveis de ingestão proteica materna durante o desenvolvimento embrionário pode resultar em alterações nos padrões de modificações epigenéticas que, por sua vez, alterarão a transcrição do gene da miostatina, responsável pela manutenção da massa muscular, um dos determinantes do melhoramento neste tipo animal. Assim, de modo a melhorar indicadores de qualidade como este, poderia se intervir com restrições ou complementações na dieta materna, de modo a se induzir potenciais alterações epigenéticas que possam modificar positivamente fenótipos de interesse e com importância econômica (DOHERTY et al., 2014).

2.3 Aplicações envolvendo micro-organismos

Alterações epigenéticas afetam tanto a homeostase de micro-organismos quanto a dos organismos por estes infectados. Normalmente, o silenciamento gênico devido a alterações epigenéticas, como a metilação de DNA, é visto como uma alteração no genoma que acarreta perda de função. Como alterações genômicas com perda de função possuem alta probabilidade de tornarem-se deletérias ao organismo acabam por favorecer a invasão deste por patógenos e também o ganho de virulência já que esta perda de função do genoma pode alterar fatores no sistema imune do hospedeiro (KASUGA; GIJZEN, 2013). Exemplo de controle transcricional que facilita o escape do reconhecimento do sistema imune do hospedeiro é o caso dos patógenos microbianos de humanos, como o *Plasmodium falciparum*, agente causador da malária. Em outros casos, genes que codificam glicoproteínas de superfície altamente variáveis são necessárias ao estabelecimento, propagação e disseminação dos parasitas no corpo do hospedeiro, além de servirem como antígenos contra os quais o sistema imune responde. Estas alterações em glicoproteínas de superfície também podem ser devidas a alterações epigenéticas que resultam em diversidade fenotípica sem qualquer alteração nas sequências de DNA (KASUGA; GIJZEN, 2013).

Evidências também demonstram que modificações em caudas de histonas

também podem exercer funções críticas na modulação da expressão gênica viral e controle do ciclo de vida dos vírus, especialmente no caso daqueles que exibem dois distintos ciclos de vida: estágio latente e lítico. Assim, admite-se que a sobrevivência e replicação viral em células hospedeiras são devidas à regulação da expressão gênica em decorrência das modificações de histonas e estrutura da cromatina. Outra ação viral relacionada à epigenética consiste na modificação do *status* epigenético dos genes hospedeiros para suprimir a resposta imune.

Modificações de histonas são altamente reguladas para os processos celulares normais e a desregulação de tais modificações pode levar a alterações nos processos de proliferação celular, apoptose e mesmo câncer. Alguns vírus apresentam a capacidade de tumorigênese por provocar a desregulação das modificações de histonas em genes supressores de tumor, como é o caso de alguns adenovírus que inativam p53 para promover a transformação viral. Outras estratégias de modulação da cromatina consistem em associar-se a proteínas histonas para prevenir suas modificações ou ainda produzir algumas proteínas virais que se associem às histonas ou nucleossomos para modular a expressão gênica (LI et al., 2014).

Em monócitos sabe-se que a dita imunidade treinada, que consiste no aumento da proteção não específica contra infecções após exposição prévia a agentes microbianos, é diretamente afetada por mecanismos epigenéticos. Isto revela como a influência do ambiente pode afetar as habilidades imunes do hospedeiro contra infecções e contribuir para a variabilidade da resposta imune entre indivíduos. A regulação epigenética (metilação de DNA e acetilação de histonas) contribui também para a especialização e plasticidade da resposta imune adaptativa, regulando a diferenciação das células T, que protegem o organismo contra patógenos intracelulares e respondem à infecção bacteriana. A compreensão da regulação epigenética existente nas interações patógeno-hospedeiro é importante, pois pode induzir implicações terapêuticas (DOHERTY et al., 2014). Assim, de modo a melhorar tal abordagem terapêutica é premente que sejam aprofundados estudos sobre: quais condições ambientais provocam reprogramação das modificações epigenéticas que afetem a resposta imune? As modificações epigenéticas ou as enzimas que realizam tais modificações podem servir como potenciais alvos para o controle de patógenos? (LI et al., 2014).

2.4 Aplicações à área de saúde humana

Em se tratando da influência das modificações epigenéticas sobre o desenvolvimento de doenças humanas, sabe-se que epimutações exercem relevante função na iniciação e progressão do câncer. O epigenoma do câncer é caracterizado por mudanças globais nos padrões de metilação de DNA e modificações de histonas, bem como perfis alterados de expressão gênica de enzimas modificadoras da cromatina. Epimutações também podem levar ao silenciamento de genes supressores de tumor, independentemente ou de modo conjunto a outras mutações genéticas deletérias,

servindo, assim, como o segundo evento mutacional necessário ao desenvolvimento do câncer. Além disso, as epimutações também podem afetar a expressão dos oncogenes contribuindo para o desenvolvimento tumoral. Como as alterações epigenéticas, assim como as mutações genéticas, são mitoticamente herdáveis, acabam sendo selecionadas em populações celulares tumorais e, assim, conferem vantagem às células tumorais resultando em seu crescimento descontrolado.

O fato das alterações epigenéticas serem reversíveis tem despertado o interesse para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas nelas baseadas, fundando a dita terapia epigenética. O objetivo desta estratégia terapêutica seria, então, reverter as aberrações epigenéticas que ocorrem no câncer, restaurando o que seria a condição normal do epigenoma. Atualmente, já há diversas drogas com capacidade de reversão da metilação do DNA e de modificações de histonas, como as drogas desacetilases de histonas, tais como: tricostatina A, butirato de sódio e ácido valproico (SHARMA et al., 2010).

3 | BANCOS DE DADOS

Desde a década de 1950, quando primeiro se vislumbrou a existência de determinantes epigenéticos dos destinos celulares, grande quantidade de conhecimento sobre o tema vem se acumulando, o que, por vezes, gera a necessidade de sua organização em bancos de dados específicos de modo a se facilitar a busca e a consulta destas informações, bem como torná-las de domínio público. Afim de se contribuir com a ampliação do conhecimento sobre estas fontes de informações, serão abordados os principais bancos de dados que conglomeram informações sobre metilação de DNA, modificações em caudas de histonas, RNAs não codantes e epigenomas.

No que se refere à metilação de DNA, os principais bancos de dados de acúmulo de informações sobre o tema são:

- The database for DNA methylation and environmental epigenetic effects (MethDB) (<<http://www.methdb.de/>>): nesta base de dados são reunidas informações acerca da ocorrência de citosinas metiladas no DNA, de modo amplo, bem como sobre os efeitos do meio ambiente sobre os padrões de metilação de DNA.
- The database of human DNA Methylation and Cancer (MethyCancer) (<<http://methycancer.psych.ac.cn/>>): nesta base de dados o objetivo é correlacionar os padrões de metilação do DNA, expressão gênica e câncer. Ela hospeda desde dados sobre metilação de DNA, genes relacionados ao câncer, mutações, até clones de ilhas CpG.
- The Brain Methylome Database (MethylomeDB) (<<http://www.neuroepigenomics.org/methylomedb/>>): esta base de dados inclui perfis de metilação de DNA de todo o genoma de células do cérebro de humanos e camundongos, o que corresponde a cerca de 80% de todos os duplex CpG do genoma cerebral de humanos e camundongos.

- The human disease methylation database (DiseaseMeth) (<<http://202.97.205.78/diseasemeth/>>): este banco de dados traz informações acerca dos diversos metilomas (conjunto de metilações em um genoma) aberrantes nas principais doenças humanas.
- MethBase (<<http://smithlab.usc.edu/methbase/>>): consiste em base de dados com informações sobre o metiloma de diversos organismos. Para cada metiloma, a base provê o nível de metilação em sítios individuais, indicação de regiões hipo- ou hipermetiladas, bem como de regiões parcialmente metiladas, regiões alelo-específicas metiladas e sumário estatístico.
- Epigenomics NCBI (<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/epigenomics/>>): que além de armazenar informações sobre modificações epigenéticas no DNA (metilação) também contém informações sobre alterações nas caudas de histonas de diversos organismos.

Em relação às alterações nas caudas de histonas, as principais bases de dados são:

- Histone Systematic Mutation Database (Histonehits) (<<http://54.235.254.95/histonehits/>>): nesta base de dados há muitas informações sobre mutações em histonas (substituições de bases, substituições múltiplas, correlações com as modificações pós-traducionais conhecidas, mapeamento das mutações e comparação entre espécies).
- Human Histone Modification Database (HHMD) (<<http://202.97.205.78/hhmd/>>): consiste em uma base de dados com informações sobre as modificações nas caudas das histonas em humanos. A atualização da base contém 43 modificações de histonas em localizações específicas, além de prover informação sobre a regulação das modificações de histonas em 9 diferentes tipos de cânceres humanos.

Quanto aos RNAs não codantes, dispõe-se das seguintes fontes de dados:

- miRNA genomic annotation (miRGen) (<<http://diana.cslab.ece.ntua.gr/mirgen/>>): permite buscar informações sobre miRNAs específicos e também sobre fatores de transcrição específicos.
- Predicted microRNA Targets and Expression (microRNA.org) (<<http://www.microRNA.org/microRNA/home.do>>): é uma base de dados que contém padrões de expressão de microRNAs observados experimentalmente e que, portanto, servem à observação de alvos para sua repressão.
- miRNEST (<<http://lemur.amu.edu.pl/share/php/mirnest/>>): consiste em uma coleção integrada de dados sobre microRNAs em animais, plantas e vírus.
- NonCode (<<http://www.noncode.org/>>): é uma base de dados sobre todos os tipos de RNAs não codantes, à exceção dos tRNAs e rRNAs.

Além da grande quantidade de informações sobre marcadores epigenéticos, alguns grupos já têm se aprofundado tanto no epigenoma de tipos celulares específicos que passa-se agora à necessidade de criação de bancos de dados com informações sobre modificações epigenéticas para tipos celulares e/ou modelos de estudo específicos..

REFERÊNCIAS

- ALLIS, C.D., JENUWEIN, T., REINBERG, D. In: *Epigenetics, Overview and Concepts*, eds Allis, C.D., Jenuwein, T., Reinberg, D. (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY), 2007, pp 23-62.
- ALVARENGA, E. M. Territórios heterocromáticos em *Triatoma infestans* Klug e *Panstrongylus megistus* (Burmeister): composição, identificação de marcadores epigenéticos e resposta a inibidores de deacetilases de histonas. 2012. 193 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2012.
- BANNISTER, A.J., ZEGERMAN, P., PARTRIDGE, J.F., MISKA, E.A., THOMAS, J.O., ALLSHIRE, R.C., KOUZARIDES, T. Selective recognition of methylated lysine 9 on histone H3 by the HP1 chromo domain. *Nature* v. 410, p. 120–124, 2001.
- DOHERTY, R., O' FARRELLY, C., MEADE, K. G. Comparative epigenetics: relevance to the regulation of production and health traits in cattle. *Stichting International Foundation for Animal Genetics* v. 45 (Suppl.1), p. 1–12, 2014.
- DUNCAN, E. J., GLUCKMAN, P. D., DEARDEN, P. K. Epigenetics, plasticity, and evolution: How do we link epigenetic change to phenotype? *J. Exp. Zool. (Mol. Dev. Evol.)* v. 9999B, p. 1–13, 2014.
- ELGIN, S.C.R., GREWAL, S.I.S. Heterochromatin: silence is golden. *Current Biology* v. 13, p. R895-R898, 2003.
- GREVE, T., CALLESEN, H. Embryo technology: implications for fertility in cattle. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, v. 24, n. 1, p. 405-412, 2005.
- IKURA, T., OGRYZKO, V.V., GRIGORIEV, M., GROISMAN, R., WANG, J., HORIKOSHI, M., SCULLY, R., QIN, J., NAKATANI, Y. Involvement of the TIP60 histone acetylase complex in DNA repair and apoptosis. *Cell* v. 102, p. 463–473, 2000.
- JACKSON, J.P., LINDROTH, A.M., CAO, X., JACOBSEN, S.E. Control of CpNpG DNA methylation by the KRYPTONITE histone H3 methyltransferase. *Nature* v. 416, p. 556–560, 2002.
- JASENCAKOVA, Z., MEISTER, A., SCHUBERT, I. Chromatin organization and its relation to replication and histone acetylation during the cell cycle in barley. *Chromosoma* v. 110, p. 83–92, 2001.
- KASUGA, T., GIJZEN, M. Epigenetics and the evolution of virulence. *Trends in Microbiology*, v. 21, n. 11, 2013.
- KOUZARIDES, T. Chromatin modifications and their function. *Cell* v. 128, p. 693–705, 2007.
- LATZEL, V., ALLAN, E., SILVEIRA, A. B., COLOT, V., FISCHER, M., BOSSDORF, O. Epigenetic diversity increases the productivity and stability of plant populations. *Nature Communications*, v. 4, n. 2875, 2013.
- LI, S., KONG, L., YU, X., ZHENG, Y. Host–virus interactions: from the perspectives of epigenetics. *Rev. Med. Virol.* DOI: 10.1002/rmv.1783. 2014.
- MCMURRY, M.T., KRANGEL, M.S., 2000. A role for histone acetylation in the developmental regulation of V(D)J recombination. *Science* v. 287, p. 495–498, 2000.
- PETERS, A.H.F.M., O'CARROLL, D., SCHERTHAN, H., MECHTLER, K., SAUER S., SCHÖFER, C., WEIPOLTSHAMMER, K., PAGANI, M., LACHNER, M., KOHLMAIER, A., OPRAVIL, S., DOYLE, M., SIBILIA, M., JENUWEIN, T. Loss of the Suv39h histone methyltransferases impairs mammalian heterochromatin and genome stability. *Cell* v. 107, p. 323–337, 2001.

SCHOTTA, G., EBERT, A., KRAUSS, V., FISCHER, A., HOFFMANN, J., REA, S., JENUWEIN, T., DORN, R., REUTER, G. Central role of *Drosophila* SU(VAR)3-9 in histone H3-K9 methylation and heterochromatic gene silencing. *EMBO J.* v. 21, p. 1121-1131, 2002.

SHARMA, S., KELLY, T. K., JONES, P. A. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis* v. 31, n.1 p. 27–36, 2010.

SIAVOSHIAN, S., SEGAIN, J., KORNPORST, M., BONNET, C., CHERBUT, C., GALMICHE, J., BLOTTIERE, H. Butyrate and trichostatin A effects on the proliferation/differentiation of human intestinal epithelial cells: induction of cyclin D3 and p21 expression. *Gut* v. 46, p. 507-514, 2000.

SOPPE, W.J.J., JASENCAKOVA, Z., HOUBEN, A., KAKUTANI, T., MEISTER, A., HUANG, M.S., JACOBSEN, S.E., SCHUBERT, I., FRANSZ, P.F. DNA methylation controls histone H3 lysine 9 methylation and heterochromatin assembly in *Arabidopsis*. *EMBO J.* v. 21, p. 6549–6559, 2002.

TSAFTARIS, A. S., POLIDOROS, A. N., KOVACEVIC, N. M. Epigenetics and Plant Breeding. In book: *Plant Breeding Reviews*, v. 30, p.49 – 177, 2008.

PREVALÊNCIA DE NEUROPATIA DIABÉTICA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 ATENDIDOS NO CONSÓRCIO INTERMUNICIPAL DE SAÚDE DO OESTE DO PARANÁ (CISOP)

Rubia Karine de Marco Barasuol

Acadêmica de Medicina do 8º período da Faculdade Assis Gurgacz. E-mail: barasuolrubia@gmail.com

Marise Vilas Boas Pescador

Docente da disciplina de Endocrinologia na Faculdade Assis Gurgacz. E-mail: marisevilasboas@hotmail.com

RESUMO: A neuropatia gerada pelo diabetes mellitus (DM) interfere substancialmente na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. **Objetivo:** Analisar a presença de neuropatia diabética em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) atendidos no Consórcio Intermunicipal de Saúde do Oeste do Paraná (CISOP), orientando os pacientes de risco com medidas preventivas para cuidados com os pés. **Métodos:** Foi realizado um estudo quantitativo de caráter descritivo realizado de maneira transversal. Todos os pacientes com diagnóstico de DM2 atendidos durante o período de janeiro a abril de 2016, foram convidados a participar do estudo. Foi utilizado o questionário de Intensidade dos Sintomas (TSS) e o Escore de comprometimento neuropático (ECN) para o screening diagnóstico. **Resultados:** Foram coletados dados de 58 pacientes (36 (62,07%)/mulheres 22 (37,93%) homens) com DM2. A média de idade foi $60,55 \pm 10,02$ anos;

sendo a média de tempo de diagnóstico de $12,60 \pm 8,36$ anos e de hemoglobina glicada (A1c) de $8,73 \pm 1,96\%$. Desses, 22 pacientes (37,93%) apresentaram screening positivo para polineuropatia diabética, sendo que dois já apresentavam histórico de amputações prévias. **Conclusão:** foi encontrado uma alta incidência de resultados alterados, destaca-se a importância da atenção direcionada a esses pacientes para melhora no controle glicêmico e realização de prevenção e o tratamento adequado do pé diabético.

PALAVRAS-CHAVE: Polineuropatia diabética. Diabetes Mellitus tipo 2. Pé diabético. Controle metabólico.

ABSTRACT: The neuropathy generated by diabetes mellitus (DM) interferes substantially in the quality of life of the individuals affected. **Objective:** To analyze the presence of diabetic neuropathy in patients with Diabetes Mellitus type 2 (DM2) treated at the Intermunicipal Health Consortium of the West of Paraná (CISOP), orienting patients at risk with preventive measures for foot care. **Methods:** A descriptive quantitative study was carried out in a transversal way. All patients with DM2 diagnosed during the period from January to April 2016 were invited to participate in the study. The Symptoms Intensity Questionnaire (TSS) and the neuropathic impairment score

(NEC) were used for diagnostic screening. Results: Data were collected from 58 patients (36 (62.07%) / women 22 (37.93%) men) with DM2. The mean age was 60.55 ± 10.02 years; Being the average time of diagnosis of 12.60 ± 8.36 years and glycated hemoglobin (A1c) of $8.73 \pm 1.96\%$. Of these, 22 patients (37.93%) presented positive screening for diabetic polyneuropathy, two of whom had a history of previous amputations. Conclusion: a high incidence of altered results was found, the importance of the attention directed to these patients to improve glycemic control and prevention and the adequate treatment of the diabetic foot.

KEYWORDS: Diabetic polyneuropathy. Type 2 diabetes mellitus. Diabetic foot. Metabolic control.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é uma doença crônica muito prevalente no mundo inteiro, sendo atualmente considerada um problema de saúde pública. No Brasil, atinge aproximadamente 13 milhões de pessoas, o que representa 6,9% da população brasileira, cerca de 90% desses indivíduos apresentam o diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹. Além disso, atinge principalmente pessoas adultas e se correlaciona fortemente há hábitos de vida não saudáveis como a alta ingestão lipídica, o sedentarismo, pressão arterial não controlada, sobrepeso e obesidade, e ainda à uma predisposição hereditária².

A disfunção metabólica promovida pelo diabetes leva a inúmeras complicações durante a evolução da doença. Dentre as complicações crônicas secundárias ao DM, a neuropatia gerada por essa patologia é uma das complicações mais prevalentes, acometendo mais de 50% dos pacientes diagnosticados (SAAD, 2007), interferindo substancialmente na qualidade de vida desses indivíduos. Isso ocorre, não somente pela sintomatologia causada pela neuropatia diabética, a qual pode gerar dores em queimação, hiperalgia a estímulos mínimos e perda da sensibilidade protetora, que predispõe ao pé diabético; mas também por ser um dos principais motivos de internações, amputações, e morbimortalidade nos portadores dessa doença, determinando um importante custo econômico para os Sistemas de Saúde Pública e Privada^{3,4}.

Um dos mecanismos envolvidos na patogênese da neuropatia diabética é a ativação da via dos polióis pela presença da hiperglicemia, tanto em neurônios como em células endoteliais levando ao acúmulo de sorbitol intracelular com depleção do mioinositol. Estudos experimentais demonstram que essas alterações acarretam uma diminuição da velocidade de condução nervosa e alterações vasculares, esses dados sugerem que pelo menos em parte, a perda de fibras mielinizadas deve-se a dano secundário a isquemia e hipóxia (SAAD, 2007).

A polineuropatia diabética (PND) é caracterizada por ser uma neuropatia crônica sensitiva e motora, que acomete principalmente os membros inferiores (pés e pernas)

para posteriormente atingir os membros superiores, formando o padrão de distribuição em meias e luvas (SAAD, 2007). Segundo Dias e Carneiro (2000), a sintomatologia apresenta-se gradativamente, com sintomas de dor em formigamento, dormência e queimação, podendo ocorrer exacerbações nos períodos noturnos gerando a insônia.

A PND pode acometer tanto fibras finas quanto grossas, podendo ocorrer também de modo misto. No caso das neuropatias de fibras finas os sintomas mais frequentes são de amortecimento, sensação de pés frios e queimação, pois acomete o sistema autonômico diminuindo a sudorese, gerando pele seca e prejudicando o fluxo sanguíneo. Portanto apresentam uma chance elevada de queimaduras, formações ulcerosas, necróticas que podem evoluir para amputações, devido a perda da sensibilidade térmica e dolorosa. Por outro lado, as neuropatias de fibras grossas, tem acometimento mais profundo das inervações, ao afetar a parte sensorial faz com que o paciente perca o senso de posição, do toque leve e percepção do frio. Dessa forma, o indivíduo passa a não sentir adequadamente no que caminha, no que toca, dificultando o reconhecimento de objetos por meio da sensibilidade tátil (GAGLIARDI, 2003; SAAD, 2007; WILLIAMS, 2010).

Pérez e colaboradores (2010) desenvolveram um guia prático para avaliação e diagnóstico de polineuropatia diabética com o objetivo de padronizar a investigação, o diagnóstico dessa complicação e identificar pacientes de risco para o pé diabético. O uso do questionário de Intensidade dos Sintomas (TSS) e o Escore de comprometimento neuropático (ECN) são formas práticas e de fácil aplicação para o *screening* diagnóstico.

O presente estudo teve por objetivo analisar a incidência de neuropatia diabética em pacientes com DM2 atendidos em um ambulatório de endocrinologia através da aplicação do TSS e ECN, buscando identificar os pacientes em risco para desenvolvimento de pé diabético.

MATERIAIS E MÉTODOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Assis Gurgacz- FAG. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado por todos os participantes após os procedimentos envolvidos no estudo terem sido detalhadamente explicados.

Foi realizado um estudo quantitativo de caráter descritivo seccional realizado de maneira transversal. O local para realização do mesmo foi o Consórcio Intermunicipal de Saúde do Oeste do Paraná (CISOP), localizado no município de Cascavel – Paraná.

A população estudada constituiu-se de pacientes com diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 confirmado e já em tratamento, de ambos os sexos e de diferentes faixas etárias após realizarem consulta médica no ambulatório de endocrinologia do CISOP, que consentiram com o desenvolvimento da pesquisa, sendo a coleta de dados realizada no período de 1º de outubro de 2015 a 30 de agosto de 2016.

Foram excluídos do estudo todos os pacientes que não tinham o diagnóstico confirmado até o momento da coleta de dados.

Foram coletados dados demográficos dos pacientes e dados clínicos e laboratoriais dos prontuários dos mesmos, inclusive em relação ao controle do diabetes (HbA1C), função renal e presença de albuminúria através de um questionário-teste elaborado pelos pesquisadores.

Para pesquisa da presença de polineuropatia foi realizado a aplicação do guia prático para avaliação e diagnóstico de polineuropatia diabética composto pelo questionário de Intensidade dos Sintomas (TSS) e o Escore de comprometimento neuropático (ECN), sendo a aplicação desses realizada após as consultas de rotina de cada paciente.

Descrever como era realizado cada um: TSS e ECN e quais os instrumentos utilizados inclusive com a marca (se estiver disponível)

Foi considerado *screening* positivo para presença de polineuropatia quando a pontuação do TSS foi maior ou igual a 2 e do NDS foi maior ou igual a 3.

Os dados foram apresentados em médias e desvios padrão ou em números absolutos e percentagens para as variáveis numéricas e categóricas, respectivamente. Para melhor comparação entre os dados, os pacientes foram divididos em dois grupos: pacientes com pesquisa positiva para neuropatia diabética e pacientes com pesquisa negativa para neuropatia diabética. Os grupos foram comparados entre si para as variáveis idade, sexo, tempo de diagnóstico, controle metabólico (hemoglobina glicada). As variáveis foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

As características observadas nos pacientes com e sem polineuropatia (PND) podem ser analisadas pela tabela seguinte.

CARACTERÍSTICAS	COM PND	SEM PND
IDADE (ANOS)	62,45	59,38
SEXO (F:M)	1:1	2:1
DURAÇÃO DA DM2 (ANOS)	14,59	11,38
A1C (%)	9,19	8,45

Foram avaliados 58 pacientes com diagnóstico positivo para Diabetes Mellitus tipo 2 até o momento da pesquisa, sendo 22 (37,93%) do sexo masculino e 36 (62,07%) do sexo feminino. De modo que, não houve grande diferença para os grupos com neuropatia e sem neuropatia nas variáveis sexo feminino e masculino.

A média da idade dos participantes do estudo foi de $60,55 \pm 10,02$ anos. Sendo que a média de idade do grupo com PND foi maior, equivalendo a 62,45 anos enquanto o grupo sem neuropatia obteve média de 59,38 anos.

Desses pacientes, 22 (37,93%) apresentaram screening positivo para Polineuropatia diabética, sendo que 2 já possuíam amputações prévias. Por sua vez, a média de tempo duração de Diabetes Mellitus tipo 2 foi de $12,60 \pm 8,36$ anos no grupo geral. No grupo específico com neuropatia diabética a média manteve-se 14,59 anos e no sem neuropatia 11,38 anos. A média da Hemoglobina Glicada (A1C) foi de $8,73 \pm 1,96\%$ no geral, enquanto que no grupo com neuropatia obteve-se valor de 9,19%, superior a média geral e do grupo específico sem neuropatia.

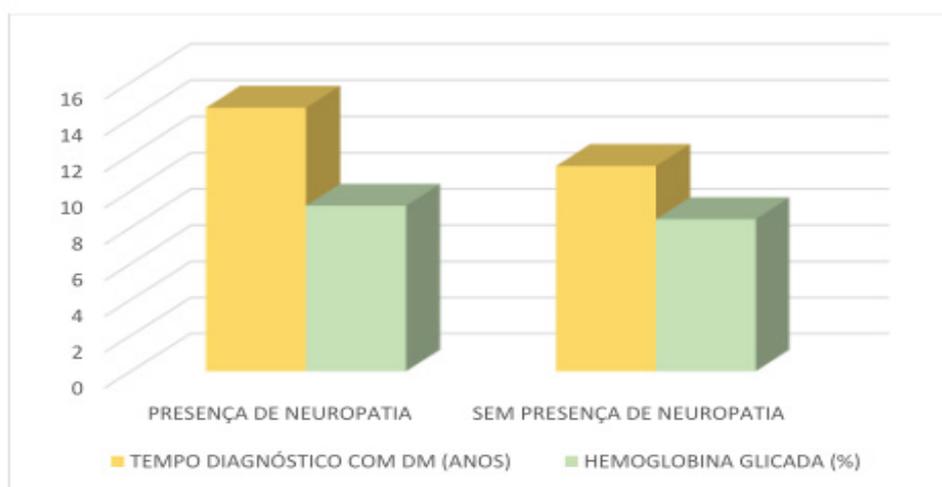


GRÁFICO 1: Comparativo entre o grupo com diagnóstico de neuropatia e sem o diagnóstico de Neuropatia entre valores de A1C (%) e Tempo de diagnóstico de DM (anos)

CONCLUSÕES

No estudo realizado observou-se a alta incidência da PND entre os pacientes examinados (37,93%), dado que corresponde ao descrito em literatura a qual afirma que a neuropatia pode atingir até 50% dos pacientes com DM2.

De modo geral, os pacientes com diabetes mellitus tipo 2 apresentaram níveis variáveis de comprometimento neuropático sendo esse diretamente proporcional ao controle metabólico da doença em conformidade com os dados da Sociedade Brasileira de Diabetes a qual afirma que uma $A1C > 7\%$ implica em maiores complicações crônicas. Isso pode ser observado, tendo em vista que os valores da A1C nos pacientes com screening positivo para neuropatia diabética se mantiveram maiores do que para o grupo sem diagnóstico para neuropatia diabética.

O tempo de diagnóstico da DM2, também foi um dado relevante devido aos pacientes com neuropatia (37,93%) possuírem uma média de duração de DM2 de 14,59 anos, condizente com a literatura a qual afirma que após 15 anos exposto a DM2, 40% dos pacientes apresentarão neuropatia.

Assim, é de fundamental importância a manutenção de um controle glicêmico nos pacientes com neuropatia, pois esse é um dos principais fatores de risco e determina a prevenção de complicações crônicas ao longo do tempo e a diminuição dos sintomas

neuropáticos. A orientação dos pacientes de risco com medidas preventivas para cuidados com os pés, alimentação adequada e modificação das medicações utilizadas, verificou-se a melhora da qualidade de vida desses pacientes, os quais após o controle da dor neuropática conseguem realizar com mais facilidade as atividades de vida diária.

REFERÊNCIAS

Brasil Diabetes. **Hiperglicemia**. Disponível em: <<https://www.bd.com/brasil/diabetes/page.aspx?cat=19151&id=63815>> acesso em: 14 ago. 2015.

CHAVES, F. R.; ROMALDINI, J. H. **Diabetes mellitus tipo 2**. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=2174&fase=imprime> acesso em: 14 ago. 2015.

Christus Faculdade do Piauí – CHRISFAPI. **Diabetes mellitus e suas complicações: revisão de literatura**. Disponível em <<http://br.monografias.com/trabalhos3/diabetes-mellitus-complicacoes-revisao-literatura/diabetes-mellitus-complicacoes-revisao-literatura2.shtml>> acesso em: 13 ago. 2015.

DIAS, R. J. S.; CARNEIRO, A. P. Neuropatia diabética: fisiopatologia, clínica e eletroneuromiografia. **Revista Acta Fisiátrica**. Vol 7, nº 1, pp 35-44, abr. 2000.

GAGLIARDI, A. R. T. Neuropatia diabética. **Jornal Vascular Brasileiro**, n2, pp 67-74, 2003.

GUIMARÃES, F. P. M.; TAKAYANAGUI, A. M. M. **Orientações recebidas do serviço de saúde por pacientes para o tratamento do portador de diabetes mellitus tipo 2**. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732002000100005> acesso em: 14 ago. 2015.

HALL, J.E.; GUYTON, A.C. **Tratado de Fisiologia Humana**. 12.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

MOREIRA, R.O.; CASTRO, A. P.; PAPELBAUM, M.; APPOLINÁRIO, J. C.; ELLINGER, V. C. M.; COUTINHO, W. F.; ZAGURY, L. **Tradução para o português e avaliação da confiabilidade de uma escala para diagnóstico da polineuropatia distal diabética**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. São Paulo. Vol.49, n. 6, dez. 2005.

MOREIRA, R.O.; LEITE, N. M.; CAVALCANTI, F.; OLIVEIRA, F. J. D. **Diabetes mellitus: neuropatia**. Disponível em: <http://projetodiretrizes.org.br/4_volume/09-Diabetesm.pdf> acesso em: 14 ago. 2015.

NASCIMENTO, R. T. L.; LOPES, C. B.; COTTA, D. S.; Neuropatia diabética dolorosa – Aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento: uma revisão de literature. **Revista Uningá**. Uningá, vol.43, pp.71-79, jan. 2015.

NEURALAD 2010. **Guia prático no manejo da polineuropatia diabética**. Disponível em: <http://www.alad-latinoamerica.org/DOCConsenso/Polineuropatia_diabetica_2010.pdf> acesso em: 14 ago. 2015.

OCHOA-VIGO, K. PACE, A.E. **Pé diabético: estratégias para prevenção**. Acta Paul Enferm, vol.18, cap.1, pp.100-109, 2005;

PACE, A.E.; FOSS, M.C.; OCHOA-VIGO, K. HAYASHIDA, M. **Fatores de risco para complicações em extremidades inferiores de pessoas com diabetes mellitus**. Revista Brasileira de Enfermagem, vol.55, n.5, pp.514–521, set/out 2002;

PERKINS, B.A; ORSZAG, A; NGO, M; NG, E.; NEW, P.; BRIL, V. **Prediction of Incident Diabetic Neuropathy Using the Monofilament Examination**. Diabetes Care, vol.33, n7, pp.1549–1554, Jul 2010;

QURESHI, M.S.; IQBAL, M.; ZAHOOOR, S.; ALIL, J.; JAVED, M. U. **Ambulatory screening of diabetic neuropathy and predictors of its severity in outpatient settings.** J Endocrinol Invest, 2006.

SAAD, M. J. A.; MACIEL, R. M.B.; MENDONÇA, B. B. **Endocrinologia.** São Paulo: Atheneu, 2007.

SILVA, M. E. R. **Diabetes mellitus tipo 2.** Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=1749&fase=imprime> acesso em: 14 ago. 2015

Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).** Disponível em <<http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>> acesso em: 01 dez. 2016.

Sociedade Brasileira de Diabetes. **Neuropatia diabética.** Disponível em <<http://www.diabetes.org.br/para-o-publico/complicacoes/neuropatia-diabetica>> acesso em: 14 ago. 2015.

WILLIAMS, R. H.; KRONENBERG, H. **Willians Tratado de Endocrinologia.** 11.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

PREVALÊNCIA DE DEFICIÊNCIA DE ZINCO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA FALCIFORME NA REGIÃO DE FEIRA DE SANTANA-BA

Thaís Macedo de Amorim

Universidade Estadual de Feira de Santana
Feira de Santana-Bahia

Carina Oliveira Silva Guimarães

Universidade Estadual de Feira de Santana
Feira de Santana-Bahia

Mateus Andrade Alvaia

Universidade Estadual de Feira de Santana
Feira de Santana-Bahia

José de Bessa Júnior

Universidade Estadual de Feira de Santana
Feira de Santana-Bahia

RESUMO: Introdução: Doença falciforme (DF) é a doença genética mais recorrente no Brasil e estudos têm apontado sua forte associação a deficiências de micronutrientes, como o zinco. A deficiência de zinco tem sido considerada um problema mundial principalmente na população pediátrica que tem maiores necessidades metabólicas desse micronutriente. Este estudo objetivou determinar a prevalência de deficiência de zinco em crianças e adolescentes com DF atendidos em um centro de referência.

Métodos: Trata-se de estudo transversal observacional realizado com 93 crianças e adolescentes com DF na cidade de Feira de Santana. Após assinatura do TCLE/TALE foram realizadas coletas de sangue e avaliação

antropométrica e foi aplicado um questionário acerca das características sociodemográficas e clínicas. Intervalos de confiança de 95% foram empregados como medidas de precisão dos resultados. Valores de p menores que 0,05 ($p < 0,05$) foram considerados significativos.

Resultados: Houve uma maior prevalência de indivíduos do sexo feminino (52%) com média de idade de $8,24 \pm 4,16$ anos. O genótipo SS foi o mais frequente observado em 53,76% dos sujeitos e em sua maioria autodefinidos como pardos ou pretos (92,47%). A concentração sérica média do zinco na amostra foi de $90,47 \pm 13,48$ e apenas 3 (3,22%) apresentaram deficiência deste micronutriente.

Considerações finais: O presente trabalho contraria os achados da maioria dos estudos, demonstrando uma baixa prevalência de deficiência de zinco em crianças e adolescentes com DF. A atipia dos nossos achados merece ser investigada e postulamos que talvez decorra de suplementação medicamentosa ou de particularidades alimentares nesta população.

PALAVRAS-CHAVE: Doença Falciforme; zinco; crianças e adolescentes; prevalência.

PREVALENCE OF ZINC DEFICIENCY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH SICKLE CELL DISEASE IN THE REGION OF

ABSTRACT: Introduction: sickle cell disease (SCD) is the genetic disease more applicant in Brazil and studies have pointed to your strong association to micronutrient deficiencies, as a zinc. Zinc deficiency has been considered a global problem mainly in the pediatric population which has higher metabolic needs this micronutrient. This study aimed to determine the prevalence of zinc deficiency in children and adolescents with SCD attended in a reference center. **Methods:** this cross-sectional observational study conducted with 93 children and adolescents with SCD in the city of Feira de Santana. After signing of the FICS/TALE blood collections were performed and anthropometric assessment and was applied a questionnaire about sociodemographic characteristics and clinics. 95% confidence intervals were used as measures of accuracy of results; P values less than 0.05 ($p < 0,05$) were considered significant. **Results:** there was a greater prevalence of females (52%) with an average age of 8.24 ± 4.16 years. The SS was the most frequent genotype observed in 53.76% of subjects and your most self-appointed as browns or black (92.47%). The average serum concentration of zinc in the sample was 90.47 ± 13.48 and only 3 (3.22%) presented this micronutrient deficiency. **Final considerations:** This study contradicts the findings of most studies, demonstrating a low prevalence of zinc deficiency in children and adolescents with SCD. The atypia of our findings deserve to be investigated and we postulate that maybe results from drug supplementation or dietary peculiarities in this populations.

KEYWORDS: Sickle cell disease; zinc; children and adolescents; prevalence.

1 | INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é a doença genética mais recorrente no Brasil, e acomete principalmente os afrodescendentes. Aproximadamente 4000 crianças nascem anualmente com a síndrome, o que pode reduzir de vinte e cinco a trinta anos a expectativa de vida para elas. O transplante de medula nos dias atuais é a única terapia que possibilita cura definitiva, mas infelizmente ainda é pouco disponível em nosso meio.

Os estudos têm apontado que a DF é fortemente associada a uma série de deficiências de micronutrientes, entre eles o zinco. E a deficiência de zinco tem grande relação com déficit estatural e peso, maturação sexual (que provoca atraso no surgimento dos caracteres sexuais primários e secundários nas crianças e adolescentes) e diminuição de testosterona sérica em homens. Além disto, também ocorre aumento da expressão da proteína de adesão celular vascular-1, que está envolvida nas crises vaso-oclusivas. (MARTYRES et al., 2016)

O zinco é um mineral essencial que tem participação em diversos processos metabólicos das células, o que inclui processos fisiológicos como crescimento estatural e desenvolvimento sexual e cognitivo, função imune, prevenção da formação de radicais livres e síntese de DNA. As principais fontes alimentares são os mariscos,

fígado, ostras, miúdos, carnes vermelhas e ovos. A deficiência de zinco tem sido considerada um problema mundial em especial na população pediátrica que tem maiores necessidades metabólicas desse micronutriente. (ONUKWULI et al., 2018; MARTYRES et al., 2016)

A sua suplementação contribui para a normalização dos índices antropométricos, melhora no nível da testosterona e diminuição do número e intensidade das crises vaso-oclusivas na DF. A análise da carência desse micronutriente ganha um maior valor na prevenção e promoção de saúde dos pacientes com DF, contribuindo, portanto para uma melhor qualidade de vida.

Entendemos que o conhecimento da epidemiologia da deficiência de zinco e sua associação com as complicações da DF é relevante no contexto da saúde pública. A compreensão destes aspectos possibilitará uma melhor abordagem do tratamento destas condições, permitirá a elaboração de políticas públicas realistas e eficientes além de minimizar os agravos associados à tão grave condição.

Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo determinar a prevalência de deficiência de zinco em crianças e adolescentes com DF atendidos em um centro de referência a pessoa com DF.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de estudo transversal observacional realizado com pacientes com DF acompanhados em Centro de Referência Municipal a pessoa com DF em Feira de Santana. A amostra composta foi de conveniência, formada por 93 crianças e adolescentes com idade entre 2 a 18 anos.

Os dados foram coletados por equipe devidamente treinada, composta por nutricionista e estudantes de medicina da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS). Os indivíduos foram informados de forma verbal e individual a respeito do estudo, com a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para os pais/responsáveis e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE).

Após assinatura do TCLE/TALE foram realizadas coletas de sangue com jejum de 8 horas, no período de 7 às 9 horas da manhã. O material utilizado para a coleta foi descartável, no local da punção foi utilizada solução antisséptica. A avaliação laboratorial do zinco plasmático foi utilizada o método de espectrofotometria de absorção atômica (método in house) e adotado valores de normalidade 70,0 a 120,0 mcg/dL).

E posteriormente foi aplicado um questionário estruturado acerca das características sociodemográficas e clínicas (histórico de complicações relacionadas à doença), acrescido da avaliação antropométrica (peso e altura).

Na análise estatística, as variáveis quantitativas, contínuas ou ordinais, foram descritas por suas medidas de tendência central (médias e medianas) e pelas respectivas medidas de dispersão (desvio-padrão, variação interquartil ou valores mínimo e máximo), enquanto as nominais ou qualitativas por seus valores absolutos,

percentagens ou proporções. Para comparação das diferenças das variáveis contínuas utilizamos o teste t de Student. Teste de D'Agostino – Pearson será empregado na avaliação do padrão de distribuição das variáveis. Na comparação dos dados categóricos utilizamos os testes de Fisher ou do qui-quadrado e suas variantes. A associação entre os parâmetros estudados está expressa pela razão de prevalência ou Odds Ratio. Intervalos de confiança de 95% foram empregados como medidas de precisão dos resultados. Valores de p menores que 0,05 ($p < 0,05$) foram considerados significativos. Nas análises foi utilizado o programa estatístico computacional GraphPad Prism, versão 6.0.3, GraphPad Software, San Diego-CA, USA.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana-BA (CAAE: 70227617.4.0000.0053), atendendo às normas previstas na resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/2012.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram avaliados 93 crianças e adolescentes com DF, com maior prevalência de indivíduos do sexo feminino (52%) e com média de idade de $8,24 \pm 4,16$ anos. O genótipo SS foi o mais frequente observado em 53,76% dos sujeitos e em sua maioria auto definidos como pardos ou pretos (92,47%). A concentração sérica média do zinco na amostra foi de $90,47 \pm 13,48$ e apenas 3 (3,22%) apresentaram deficiência deste micronutriente, em discordância de MARTYRES et al., 2016, que apresentou uma deficiência em 57%. (Figura 1)



Figura 1: Valores de Zinco demonstrados dentro dos limites da normalidade.

O zinco é um elemento essencial para manutenção da saúde humana e está

envolvido em diversas funções como divisão celular, através da síntese proteica e DNA, metabolismo de hormônios ovarianos e testiculares, manutenção da fertilidade em adultos e função imune.

Estudos sobre deficiência de zinco em crianças e adolescentes com DF apontam uma associação com retardo no processo de maturação sexual com atraso no início e na progressão da puberdade em ambos os sexos, além de atraso na idade da menarca das meninas e aumento da expressão de moléculas de adesão celular vascular, uma proteína envolvida nos fenômenos de vaso-occlusão.

Em estudos de caso-controle também já foram demonstrados atraso na média de idade dos estágios de Tanner para o desenvolvimento das mamas e pelos pubianos em relação ao grupo controle com HbAA, além de evidenciar uma correlação inversa entre os níveis séricos de zinco e a média de idade entre as meninas, sendo que os pacientes com DF possuem níveis séricos de zinco diminuídos. (ONUKWULI et al., 2018; MARTYRES et al., 2016).

Crianças e adolescentes com DF, comumente apresentam um maior risco nutricional, principalmente de baixo peso e baixa estatura, quando comparados a controles com hemoglobina normal (HbAA). Leonard et al. 1998, observaram que a baixa concentração plasmática de zinco estava associada à redução significativa no escore Z para peso e estatura, área muscular do braço (AMB), massa livre de gordura e maior atraso na idade esquelética em relação à idade cronológica.

Estudos apontam benefícios da suplementação de zinco na melhora do estado nutricional antropométrico. Zemel et al. 2002, observaram maior desenvolvimento antropométrico em crianças com DF que receberam suplementação de zinco, comparadas com aquelas sem suplementação, principalmente entre crianças com baixa estatura. Os dados demonstraram que crianças com DF em uso de suplementos de zinco melhoram o peso e estatura (MATARATZIS et al., 2009).

Nossos achados são diametralmente opostos a praticamente toda a literatura a respeito. Estudos sugerem que a redução dos níveis séricos de zinco em crianças com DF pode ser consequência de uma ingestão inadequada, aumento da demanda e consumo e aumento da excreção urinária (ONUKWULI et al., 2018).

Ainda não está esclarecido o motivo da baixa deficiência de zinco em nosso meio. Vislumbramos que possa ocorrer devido ao elevado consumo de alimentos fontes de zinco como peixes, leguminosas e tubérculos. Em nosso meio, a despeito de evidências consistentes ocorre suplementação eventual de zinco como adjuvante no tratamento da úlcera maleolar e talvez algumas famílias repassem seu uso as crianças. Tal aspecto foi pouco explorado nesse trabalho e deve ser explorado em estudos ulteriores.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O zinco é um mineral essencial para a manutenção da saúde humana, sendo importante em diversas funções, como metabolismo hormonal, maturação sexual e divisão celular.

Estudos sugerem que exista uma deficiência de zinco em pacientes com DF que pode ser consequente a uma ingestão inadequada, aumento da demanda e consumo e aumento da excreção urinária.

O presente trabalho contraria os achados da maioria dos estudos, demonstrando uma baixa prevalência de deficiência de zinco em crianças e adolescentes com DF. A atípica dos nossos achados merece ser investigada e postulamos que talvez decorra de suplementação medicamentosa ou de particularidades alimentares nesta população.

REFERÊNCIAS

MARTYRES, D. et al. **Nutrient Insufficiencies/Deficiencies in Children With Sickle Cell Disease and Its Association With Increased Disease Severity.** *Pediatr Blood Cancer*, 2016.

MATARATZIS, P.S.R. et al. REVISTA BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA. **Deficiências de micronutrientes em crianças e adolescentes com anemia falciforme: uma revisão sistemática.** 2009.

ONUKWULI, V.O. et al. **Impact of zinc on sexual maturation of female sickle cell anemia (SCA) children in Enugu, Southeast Nigeria.** *PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY*, 2018. DOI: 10.1080/08880018.2018.1469706.

PRODUÇÃO DE GÉIS COM EXTRATO SECO DE CURCUMA LONGA: ESTUDO PRELIMINAR DE ESTABILIDADE E AVALIAÇÃO SENSORIAL

Hellen Martins Barbosa

Aluna de Iniciação Científica. Universidade São Francisco, Curso de Farmácia, Campinas - SP

Iara Lúcia Tescarollo

Professora Orientadora. Universidade São Francisco, Curso de Farmácia, Grupo de Pesquisa em Meio Ambiente e Sustentabilidade Campinas - SP

RESUMO: *Curcuma longa*, uma planta condimentar que recebe a denominação de açafrão também é um fitoquímico estudado que tem uma variedade de atividades biológicas. A curcumina é o principal componente do pigmento amarelo do rizoma da cúrcuma apresentando atividades terapêuticas, sobretudo na pele. Este trabalho teve como objetivo desenvolver formulações contendo extrato seco *Curcuma longa* incorporado em diferentes polímeros formadores de géis, assim como avaliar as propriedades físico-químicas das amostras propostas. Também teve como propósito verificar a aceitação do produto através de avaliação sensorial. Foram produzidas quatro formulações contendo 0,25% de extrato seco de *Curcuma longa* em diferentes bases formadoras de gel: Carbopol® Ultrez (F1), Natrosol® 250HHR (F2), Aristoflex®

AVC (F3) e Amaze® XT (F4), a seguir foram armazenadas em diferentes condições de estresse e submetidas ao estudo de estabilidade preliminar por um período de 28 dias. Foram realizados testes para avaliar o aspecto, cor, odor, pH, homogeneidade, espalhabilidade. As formulações se apresentaram dentro dos critérios de qualidade estabelecidos para géis. Os resultados das análises sensoriais demonstraram boa aceitação dos produtos.

PALAVRAS-CHAVE: Géis, análise sensorial, curcuma.

ABSTRACT: *Curcuma longa* L., a seasoning plant that also receives the denomination of açafrão, is a widely studied phytochemical that has a range of biological activities, such as anti-inflammatory and antioxidant effects. Curcumin is the main component of the yellow pigment from *Curcuma's* rhizome, presenting therapeutical activities, mostly on the skin. This work aimed to develop formulations containing curcuma dry extract incorporated in different hydrogel-forming polymers, as well as to evaluate the physico-chemical properties of the proposed samples. It also had as a purpose to verify the acceptance of the product through sensorial evaluation. Four formulations containing 0.25% dry extract of *Curcuma longa* L. with 95% curcuminoids in different gel forming bases were produced: Carbopol® 940 (F1), Natrosol®

250HHR (F2), Aristoflex® AVC (F3) and Amaze® XT (F4), then stored under different stress conditions and submitted to a preliminary stability assay for a period of 28 days. Those tests were performed to evaluate appearance, color, odor, pH, homogeneity and spreadability. The formulations were obtained within the established quality criteria for gels. The results of the sensorial analyzes revealed good acceptance of the products, providing innovation within the cosmetic segment.

KEYWORDS: Gels, sensory analysis, curcuma.

1 | INTRODUÇÃO

A produção formas farmacêuticas de uso tópico a base gel envolve menos etapas produtivas quando comparada com a base cremosa em termos de quantidade de componentes, facilidade de formulação e fabricação.

No campo farmacêutico os géis, são definidos como formas farmacêuticas semissólidas de um ou mais princípios ativos que contém um agente gelificante para fornecer firmeza a uma solução ou dispersão coloidal (BRASIL, 2010). Peppas et al. (2000) apresentam como alternativa a definição de hidrogéis como sendo estruturas poliméricas tridimensionais, altamente hidrofílicas, cuja principal propriedade é a de absorverem grandes quantidades de água ou fluidos biológicos. Os hidrogéis podem ser elaborados pela reação simples de um ou mais polímeros (AHMED, 2015), interligados através de ligações covalentes ou interações físicas (OVIEDO et al., 2008). De forma geral, são constituídos por uma ou mais redes poliméricas tridimensionalmente estruturadas, formadas por cadeias macromoleculares interligadas por ligações covalentes (reticulações) ou interações físicas. Devido a essas características, os hidrogéis apresentam alta hidrofiliabilidade e insolubilidade (OVIEDO et al., 2008). A hidrofiliabilidade dos hidrogéis pode ser controlada pela natureza dos grupamentos presentes em suas cadeias, tais como: -OH, -COOH, -CONH₂, -NH₂, -SO₃H. A insolubilidade é afetada diretamente pelo grau de entrelaçamento (reticulações ou interações físicas) das cadeias formadoras dos hidrogéis (AOUADA e MATTOSO, 2009).

Dependendo da natureza química dos grupamentos ligados às cadeias poliméricas, os hidrogéis podem ser classificados como neutros ou iônicos. As redes poliméricas podem ser formadas por um (homopolímero) ou mais tipos de monômeros (copolímero) (PEPPAS et al., 2000). Hidrogéis obtidos por reticulações químicas são conhecidos como hidrogéis do tipo químico ou permanente, pois uma vez obtidas, as redes não poderão mais ser dissolvidas. Já hidrogéis temporários ou físicos são formados por interações físicas (por exemplo, forças de van der Waals, ligações de hidrogênio) e suas redes podem ser dissolvidas através de um determinado estímulo externo como mudanças de pH, temperatura e solução salina (AOUADA e MATTOSO, 2009).

Devido à sua versatilidade e vantagens tecnológicas sobre outros materiais

poliméricos, os géis têm sido aplicados em diferentes campos industriais. Na área farmacêutica destinam-se geralmente ao uso tópico. Apresentam-se como veículos ideais para a administração de ativos em peles acneicas e oleosas. São usados para incorporar diversos fármacos como anti-inflamatórios, antiacneicos, anticoagulantes, anestésicos locais, anti-histamínicos, vasoconstritores, antissépticos e outros (FERREIRA e BRANDÃO, 2008). Dependendo do comportamento reológico e bioadesivo, podem se aderir à superfície de aplicação por períodos suficientemente longos. Estudos afirmam que adequados ajustes nessa propriedade auxiliariam a prolongar a liberação do fármaco no local de aplicação, com vantagens em termos de facilidade de uso e remoção (PILLAI e PANCHAGNULA, 2001; SANTIS, 2008; VILLANOVA et al., 2010). Além disso são vastamente estudados na área biomédica na engenharia de tecido e medicina regenerativa (ZHANG et al., 2011; NASCIMENTO e LOMBELLO, 2016). Moura (2005) acrescenta que os géis apresentam algumas vantagens que os tornam muito interessantes para aplicações médicas, por exemplo: baixa toxicidade; capacidade de intumescer em água e fluídos biológicos, o que os assemelha muito aos tecidos vivos; consistência elastomérica minimizando o atrito entre tecidos e o gel; alta permeabilidade; facilidade de obtenção em diferentes formas; permite a incorporação e liberação controlada de fármacos de diferentes polaridades. Ferreira e Brandão (2008) aponta que, na pele, os géis apresentam baixo poder de penetração, sendo mais adequados como veículo para tratamentos superficiais dos tecidos.

Em formas cosméticas, géis são usados com apelo de preparações não comedogênicas e *oil free* para veiculação de fotoprotetores, hidratantes, produtos antienvelhecimento, produtos para banho, máscaras faciais, renovadores celulares, tensores e outros (FERREIRA e BRANDÃO, 2008). Sanctis (2011) reporta que os géis transmitem a sensação de frescor, sendo sistemas interessantes para consumidores com pele acneica e oleosa, visto que o formulador pode evitar o uso de grandes quantidades de fase oleosa. Além disso, podem manter a hidratação, elasticidade e juventude da epiderme devido a grande quantidade de água e presença de agentes umectantes.

Dentre os polímeros formadores de géis mais utilizados nas formulações farmacêuticas e cosméticas são derivados de origem natural como as gomas naturais, materiais semissintéticos como metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e carboximetilcelulose, polímeros sintéticos derivados do ácido carboxivinílico e outros polímeros hidrofílicos (FERREIRA e BRANDÃO, 2008). Sob o ponto de vista dermatológico, géis constituem-se numa base com características sensoriais agradáveis, sendo adequados para produtos com finalidades antissépticas, de proteção, lubrificação e hidratação.

A *Cúrcuma longa*, também conhecida como açafrão, tumérico, é uma planta herbácea e da família Zingiberaceae, originada no sul da Índia, e cultivada em todo o mundo. Rica em derivados polifenólicos possui diversas propriedades farmacológicas

incluindo ação anti-inflamatória, antioxidante, antibacteriana e antioxidante. Na pele, tem sido relatado efeitos como cicatrizante, hidratante, antioxidante, antiacneico, anti-inflamatório, antisséptico o que evidencia sua potencialidade para uso em produtos dermatológicos (VAUGHN; BRANUM e SIVAMANI, 2016). É utilizada também como corante e condimento em alimentos além do uso no setor têxtil e cosmético. Na dieta humana, tem sido capaz de retardar ou atenuar os sintomas de envelhecimento e doenças associadas. A cúrcuma possui três curcuminóides, a curcumina, componente principal sendo um dos responsáveis pela sua cor amarelo-laranja vibrante, desmetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina. A curcumina é o principal responsável pelo efeito anti-inflamatório (AGGARWAL et al., 2011). Muitas doenças de pele comuns estão ligadas à desregulação da resposta inflamatória. O uso da curcumina tem demonstrado ação anti-inflamatória por diferentes mecanismos, incluindo inibição de citocinas como a TNF- α , interleucina-1, -2, -6, -8 e -12 e o fator de transcrição chamado fator nuclear kappa B (NF- κ B) (VAUGHN; BRANUM e SIVAMANI, 2016). Estudos evidenciam as limitações do uso da curcumina dada sua baixa solubilidade em água, baixa estabilidade química e baixa biodisponibilidade oral. A curcumina pode ainda sofrer impacto do pH do meio, temperatura de armazenamento e tipo de veículo utilizado (KHARAT et al., 2017; ZHENG et al, 2017). Seu uso tópico é limitado pela presença do pigmento vibrante promovido pelo seu principal componente ativo, a curcumina e pode manchar a pele.

Tendo como base a potencialidade de uso da *Cúrcuma longa* em produtos dermatológicos e os desafios farmacotécnicos impostos pelas características físico-químicas de seus curcuminóides como estabilidade, insolubilidade em meio aquoso, aspecto e cor , este estudo teve como objetivo avaliar a viabilidade de produção de diferentes géis formulados com extrato seco de *Cúrcuma longa*, seguido pela avaliação físico-química, estudo preditivo da estabilidade e aceitabilidade sensorial das amostras, a fim de verificar o impacto causado pela escolha da base na qualidade e aceitação entre os consumidores potenciais.

2 | METODOLOGIA

2.1 Desenvolvimento das amostras

As amostras foram formuladas com as matérias-primas denominadas pela *International Nomenclature Cosmetics Ingredients* (INCI) conforme Tabela 1 e foram produzidas seguindo os procedimentos farmacotécnicos para preparação de géis (FERREIRA e BRANDÃO, 2008). Foram preparadas quatro fórmulas para comparação do efeito causado pela variação do tipo de polímero formador de gel. As quantidades de cada componente foram expressas percentualmente (p/p) através do sistema métrico decimal (BRASIL, 2015). Todos os ingredientes empregados na formulação

dos produtos foram de grau farmacêutico, rotineiramente utilizados em farmácias de manipulação e indústria cosmética.

Componentes (%)	F1	F2	F3	F4	Função
Extrato seco de <i>Curcuma longa</i> (95% curcuminoides)*	0,25	0,25	0,25	0,25	Ativo
Carbomer	2,00	-	-	-	Agente de viscosidade
Hydroxyethylcellulose	-	3,50	-	-	Agente de viscosidade
Ammonium Acryloyldimethyltaurate/VP Copolymer	-	-	2,50	-	Agente de viscosidade
Dehydroxanthan Gum	-	-	-	10,0	Agente de viscosidade
Parfum	0,15	0,15	0,15	0,15	Fragrância
Propanediol	5,00	5,00	5,00	5,00	Umectante
Disodium EDTA	0,25	0,25	0,25	0,25	Quelante
Polysorbate 80	0,25	0,25	0,25	0,25	Dispersante, tensoativo
Phenoxyethanol (and) Methylisothiazolinone	0,30	0,30	0,30	0,30	Conservante
Tocopheryl acetate	0,40	0,40	0,40	0,40	Antioxidante
Triethanolamine	qs pH 6,5	-	-	-	Corretivo de pH
Alcohol	5,00	5,00	5,00	5,00	Solvente
Aqua q.s.p.	100,0	100,0	100,0	100,0	Veículo

Tabela 1. Composição das formulações testadas expressas percentualmente (p/p).

Legenda: q.s.p. quantidade suficiente para. *Quantidade de extrato seco corrigida em relação à porcentagem de curcuminoides.

Após preparo as amostras foram acondicionadas e submetidas ao estudo preliminar de estabilidade sendo armazenadas em temperatura ambiente ao abrigo da luz ($25^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$), em câmara de estabilidade ($40^{\circ}\text{C} \pm 2\text{C}$) e geladeira ($5^{\circ}\text{C} \pm 2\text{C}$) por um período de 28 dias, com intervalos de amostragem durante esse período (BRASIL, 2004; BRASIL, 2007; MOUSSAVOU e DUTRA, 2012). Todas as amostras foram comparadas com as especificações estabelecidas durante o desenvolvimento farmacotécnico dos produtos como: consistência viscosa; coloração levemente amarelada; aspecto homogêneo e com brilho; sem separação de fases; odor adocicado característico de baunilha, agradável ao toque, pH 5,5-6,5.

2.2 Determinação do aspecto

A determinação do aspecto foi realizada transferido 2,0 gramas de cada amostra para placa de Petri, após prévia homogeneização, observou-se seu aspecto, homogeneidade, brilho, maciez, presença de bolhas de ar. O aspecto geral do produto foi classificado segundo os seguintes critérios: normal, sem alteração (SA); levemente separado (LS), levemente precipitado ou levemente turvo (LP); separado, precipitado ou turvo (SP) (BRASIL, 2004; BRASIL, 2007; MOUSSAVOU e DUTRA, 2012).

2.3 Determinação da cor

A determinação da cor foi realizada transferido 2,0 gramas de cada amostra para placa de Petri, após prévia homogeneização. A amostra do produto foi classificada segundo os seguintes critérios: normal, sem alteração (SA); levemente modificada (LM); modificada (MO); intensamente modificada (IM) (BRASIL, 2004; BRASIL, 2007; MOUSSAVOU e DUTRA, 2012).

2.4 Determinação do odor

A determinação da cor foi realizada transferido 2,0 gramas de cada amostra para placa de Petri, após prévia homogeneização. O odor foi percebido subjetivamente e classificado segundo os seguintes critérios: normal, sem alteração (SA); levemente modificada (LM); modificada (MO); intensamente modificada (IM) (BRASIL, 2004; BRASIL, 2007; MOUSSAVOU e DUTRA, 2012).

2.5 Avaliação da sensação tátil

O teste foi realizado aplicando-se cerca de 2,0 g do produto no dorso da mão, depois desta ter sido lavada e seca. Avaliaram-se os resultados das características sensoriais de acordo com a escala: demasiadamente duro e desagradável (DD); demasiadamente liso e desagradável (LD); duro, porém aceitável (DA); liso; porém aceitável (LA); pouco agradável (PA); agradável (AA); muito agradável (MA); pegajoso (PJ); áspero (AP).

2.6 Determinação do pH

A determinação do pH foi realizada utilizando-se potenciômetro acoplado a eletrodo de vidro sensível ao pH. Pesou-se 5,0 gramas da amostra e diluiu-se em 50 mL de água destilada. Colocou-se o eletrodo previamente calibrado dentro da solução, de maneira que o bulbo do mesmo fique completamente coberto. Foram efetuadas três leituras consecutivas, obtendo-se como resultado a média das três leituras (BRASIL, 2004; BRASIL, 2007; MOUSSAVOU e DUTRA, 2012).

2.7 Homogeneidade por centrifugação

O teste foi realizado centrifugando-se 5,0 g de cada amostra separadamente, a 3000 rpm por 30 minutos sob temperatura ambiente, utilizando-se centrifuga. Em seguida avaliou-se visualmente a homogeneidade, o nível de afloramento, sedimentação ou presença de exudato (BRASIL, 2004; BRASIL, 2007; MOUSSAVOU e DUTRA, 2012). Após o teste o produto foi classificado segundo os seguintes critérios: normal, sem alteração (SA); levemente separado, levemente precipitado ou levemente turvo (LS); separado (SE), totalmente separado, precipitado ou turvo (TS).

2.8 Determinação da espalhabilidade

O teste de espalhabilidade também foi realizado empregando-se metodologia proposta por Borghetti e Knorst (2006) sendo calculado conforme Equação 1. O fator de espalhabilidade foi calculado pela Equação 2.

$$Ei = d^2 \cdot \frac{\pi}{4} \quad (1)$$

$$Ef = \frac{\sum Ei}{\sum mi} \quad (2)$$

De acordo com a Equação 1, Ei corresponde à espalhabilidade da amostra para o peso i em gramas por mm^2 ; d é o diâmetro médio (mm^2); é 3,14. Na Equação 2, Ef é o fator de espalhabilidade; $\sum Ei$ é a somatória da espalhabilidade e $\sum mi$ é a somatória do peso acumulado. Por esse método, a determinação da espalhabilidade deve ser realizada a partir da leitura dos diâmetros abrangidos pela amostra em um sistema formado por uma placa molde circular de vidro com orifício central, sobre outra placa de vidro com fundo milimetrado. A adição de pesos de 250g a 1000g, promove o espalhamento do produto que pode ser medido como extensibilidade (BORGHETTI e KNORST, 2006; ISAAC et al., 2008).

2.9 Avaliação sensorial

A avaliação sensorial foi realizada em condições padronizadas de temperatura e luminosidade, com as formulações propostas a partir de adaptações dos protocolos descritos no manual de métodos físico-químicos para análise de alimentos (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 2008) e com base na literatura disponível para área farmacêutica (ISAAC et al., 2012). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade São Francisco sob o Parecer nº 1.363.053 e CAAE: 51361115.2.0000.5514. Foi utilizada escala hedônica estruturada de 9 pontos para nota dos atributos cor, odor, textura, aspecto e avaliação global, variando de “Desgostei muitíssimo” (1) a “Gostei muitíssimo” (9). Para avaliar as características cosméticas

das amostras quanto ao toque e pegajosidade, sensação ao uso, espalhabilidade e sensação após uso, foi utilizada uma escala de intensidade de 5 pontos variando de “Péssimo” (1) a “Excelente” (5) (GOMES et al., 2008). Para a Intenção de Compra (IC) também foi utilizada uma escala de 5 pontos variando de (1) “Decididamente não compraria” a (5) “Certamente compraria”. A avaliação das amostras foi realizada por uma equipe composta de 30 julgadores não treinados (amostra por conveniência), sem restrição quanto ao tipo de pele e com faixa etária entre 18 anos e 40 anos, ambos os sexos, consumidores potenciais de produtos dessa natureza. Os julgadores aplicaram uma quantidade padronizada de cada formulação em regiões distintas do antebraço e em seguida receberam o questionário de avaliação sensorial, onde pontuaram notas aos atributos de qualidade. Os dados foram tabulados e analisados através do cálculo da média dos valores obtidos, Índice de Aceitabilidade (IA) e por distribuição de frequência de notas de aceitação. Para realizar o cálculo de IA foi adotada a expressão matemática segundo Dutcosky (2011), sendo $IA(\%) = (A \times 100) / B$, Onde: IA – índice de aceitabilidade do produto avaliado; A – nota média da escala hedônica; B – nota máxima possível para ao produto. Valores de IA superiores que 70% são considerados satisfatórios.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O desenvolvimento de formulações dermatológicas estáveis, eficazes e seguras exige dos formuladores maior empenho na seleção dos componentes da fórmula, técnica de preparo, tipo de embalagem e cuidados no armazenamento. A escolha correta da base é de extrema importância para a estabilidade, eficácia e efeito sensorial do produto final.

A cúrcuma se destaca com grande potencialidade para uso tópico (VAUGHN et al., 2016), porém, seus curcuminoídeos apresentam limitações no desenvolvimento farmacotécnico de produtos como baixa solubilidade em água, baixa biodisponibilidade e a suscetibilidade a condições alcalinas e exposição à luz (SUN et al., 2012). Neste trabalho foram desenvolvidas quatro bases de gel contendo extrato seco de *Cúrcuma longa*, visando a seleção de um produto tecnicamente aceitável. Dados da literatura contribuíram com a seleção dos constituintes da formulação (SHARMA et al., 2012).

Todas as formulações foram dotadas dos mesmos coadjuvantes farmacotécnicos se diferenciando apenas em relação ao polímero formador de hidrogel. Para estabilizar as fórmulas, foram empregados o metilparabeno com ação conservante, sal dissódico do ácido etilenodiamino tetra-acético como sequestrante, o polissorbato 80 como agente de dispersão do extrato seco de cúrcuma, o acetato de tocoferol como antioxidante, o álcool como solvente, o propanediol como umectante, água como veículo e perfume para correção do odor (SOUZA e ANTUNES JR, 2016). Como polímeros foram empregados o carbômero (Carbopol® Ultrez), hidroxietilcelulose (Natrosol®), copolímero do ácido sulfônico acrilóildimetiltaurato e vinilpirrolidona

neutralizado (Aristoflex® AVC) e goma deidroxantana (Amaze® XT). O Carbopol® Ultrez foi utilizado na amostra F1, trata-se de um polímero derivado do ácido acrílico de caráter aniônico que gera uma solução ácida quando exposto a água, necessitando de uma base para a neutralização e transformação em gel. A trietanolamina foi utilizada na formulação como agente corretor de pH a fim de auxiliar a formação de gel. O Natrosol® é um polímero derivado da celulose, com caráter não iônico. Se apresenta estável em preparações com ampla faixa de pH e é compatível com vários princípios ativos, foi empregado na amostra F2. Na amostra F3 foi utilizado o Aristoflex® que se caracteriza por ser um copolímero sintético. Esse tipo de polímero confere aspecto cristalino com boas propriedades sensoriais. É estável com diversos princípios ativos, inclusive aqueles com caráter ácido. Na amostra F4 foi utilizado Amaze® XT, um polímero natural aniônico, com ação multifuncional (SOUZA e ANTUNES JR, 2016).

Todas as formulações foram submetidas ao estudo de estabilidade preliminar que teve como objetivo a obtenção de dados sobre as propriedades organolépticas, físico-químicas e sensoriais a fim de atender às expectativas dos consumidores e exigências do mercado. Com este propósito as formulações F1, F2, F3 e F4 foram armazenadas em diferentes condições por um período pré-definido sendo avaliadas em relação ao aspecto, cor, odor, homogeneidade por centrifugação, pH e sensação tátil. Os resultados podem ser visualizados no Quadro 1.

A avaliação do aspecto e cor (Figura 1) teve como objetivo verificar alterações como separação de fases, precipitação e turvação e mudança de cor permitindo o reconhecimento primário do produto. O odor foi comparado ao do padrão e foi mensurado diretamente através do olfato, um parâmetro subjetivo, mas aceito e preconizado pelo Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (Brasil, 2004). De acordo com o Quadro 1, observa-se que as formulações, apresentaram-se homogêneas, com alterações pouco significativas no aspecto e cor principalmente nas amostras armazenadas na estufa ($40 \pm 2^\circ\text{C}$). É importante destacar que temperaturas elevadas e exposição à luz aceleram reações físico-químicas e químicas, ocasionando alterações na atividade de componentes, viscosidade, aspecto, cor e odor do produto. Baixas temperaturas podem desencadear mudanças físicas como turvação, precipitação, cristalização. Pequenas alterações são aceitáveis nas condições de estresse térmico e exposição à luz ao longo do tempo (BRASIL, 2004; ISAAC et al., 2008). Destaca-se que as amostras armazenadas em temperatura ambiente, protegidas da luz, mantiveram-se dentro dos parâmetros de qualidade desejados permanecendo viscosas; coloração levemente amarelada; aspecto homogêneo e com brilho; sem separação de fases; odor adocicado característico de baunilha.

Temperatura/ Tempo	Ambiente (25° ± 5°C)				Estufa (40° ± 2°C)				Geladeira (5° ± 2°C)			
	7	14	21	28	7	14	21	28	7	14	21	28
	F1											
Aspecto	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	LS	SA	SA	SA	SA
Cor	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	LM	SA	SA	SA	SA
Odor	SA	SA	SA	SA	LM	SA	LM	LM	SA	SA	SA	SA
pH	5,5	5,3	5,3	5,2	5,5	5,2	5,0	5,0	5,5	5,4	5,4	5,5
Homogeneidade	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
Sensação tátil	AA	AA	AA	AA	PA	PA	PA	PA	AA	AA	AA	PA
F2												
Aspecto	SA	SA	SA	SA	LS	LS	LS	LS	SA	SA	SA	SA
Cor	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	LM	SA	SA	SA	SA
Odor	SA	SA	SA	SA	SA	SA	LM	LM	SA	SA	SA	SA
pH	5,0	5,0	5,1	5,0	5,0	5,2	5,3	5,5	5,5	5,4	5,4	5,2
Homogeneidade	SA	SA	SA	SA	LS	LS	LS	LS	SA	SA	SA	SA
Sensação tátil	PA	PA	PA	PA	PA	PA	PA	PA	PA	PA	PA	PA
F3												
Aspecto	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	LS	SA	SA	SA	SA
Cor	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	LM	SA	SA	SA	SA
Odor	SA	SA	SA	SA	SA	SA	LM	LM	SA	SA	SA	SA
pH	6,0	6,1	6,1	6,0	6,2	6,3	6,3	6,3	6,0	6,0	6,0	6,0
Homogeneidade	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
Sensação tátil	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA
F4												
Aspecto	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	LS	SA	SA	SA	SA
Cor	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	LM	SA	SA	SA	SA
Odor	SA	SA	SA	SA	SA	SA	LM	LM	SA	SA	SA	SA
pH	5,8	5,8	5,6	5,8	6,5	6,2	6,3	6,5	6,0	6,0	6,0	6,1
Homogeneidade	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
Sensação tátil	AA	AA	AA	AA	AA	AA	PA	PA	AA	AA	AA	AA

Quadro 1. Resultados globais obtidos na avaliação das características das Formulações F1, F2, F3 e F4 em função do tempo e temperatura e condições de armazenamento.

Legenda: **Aspecto:** normal, sem alteração (SA); levemente separado (LS), levemente precipitado ou levemente turvo (LP); separado, precipitado ou turvo (SP). **Cor:** normal, sem alteração (SA); levemente modificada (LM); modificada (MO); intensamente modificada (IM). **Odor:** normal, sem alteração (SA); levemente modificada (LM); modificada (MO); intensamente modificada (IM). **Sensação tátil:** demasiadamente duro e desagradável (DD); demasiadamente liso e desagradável (LD); duro, porém aceitável (DA); liso; porém aceitável (LA); pouco agradável (PA); agradável (AA); muito agradável (MA); pegajoso (PJ); áspero (AP). **Homogeneidade por centrifugação:** normal, sem alteração (SA); levemente separado, levemente precipitado ou levemente turvo (LS); separado (SE), totalmente separado, precipitado ou turvo (TS).

O teste de centrifugação produz estresse na amostra simulando um aumento na força de gravidade, aumentando a mobilidade das partículas e antecipando possíveis instabilidades. Estas poderão ser observadas na forma de precipitação, separação de fases, formação de *caking*, coalescência, entre outras (BRASIL, 2004). O teste representa uma ferramenta importante na avaliação de estabilidade de produtos. De acordo com os resultados demonstrados no Quadro 1, observa-se que a maioria das amostras mantiveram-se estáveis durante o estudo, não sendo observada separação

de fases, nem a formação de exsudato. A amostra F2 apresentou-se levemente separada após 7 dias de armazenamento em estufa.

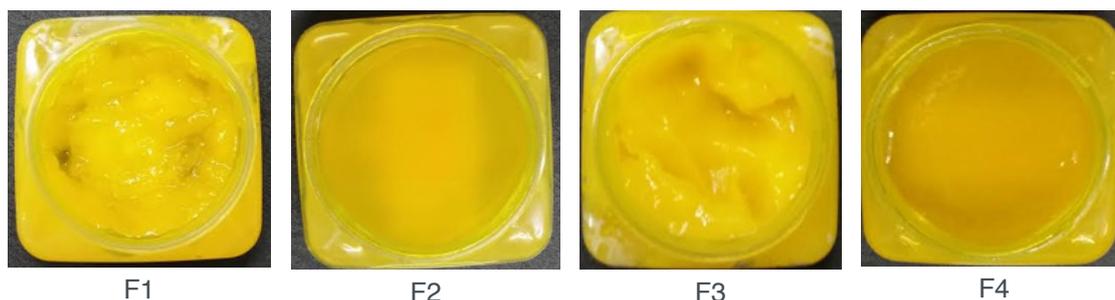


Figura 1: Aspecto das formulações F1, F2, F3 e F4 após 28 dias de teste, armazenadas sob $25^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$ protegidas da luz.

O pH é um indicador funcional da pele que se apresenta levemente ácido (4,6 – 5,8) (HARRIS, 2018). De acordo com os resultados as amostras mantiveram pH dentro de uma faixa aceitável para consumo e compatibilidade com o pH cutâneo. Além disso, os curcuminoides da *Cúrcuma longa* apresentam maior estabilidade em meio ligeiramente ácido (KHARAT et al., 2017; ZHENG et al, 2017).

A avaliação tátil pode ser considerada subjetiva, mas é importante para a aquisição de um produto pelo consumidor, no caso das formulações estudadas foi possível verificar que as mesmas se apresentaram lisas, muito agradáveis ao tato com excelente espalhabilidade e rendimento na aplicação, fatores considerados importantes e favoráveis para aplicação tópica.

A espalhabilidade representa uma importante característica das formulações destinadas à aplicação tópica, pois está relacionada com a facilidade ou não da aplicação do produto sobre a pele (ISAAC et al., 2008).

Os resultados indicam que há uma relação linear entre a força aplicada e a espalhabilidade demonstrando que a forma de uso pode repercutir no rendimento da aplicação sobre a pele (Figura 2).

As características de espalhabilidade podem estar associadas às propriedades intrínsecas das bases utilizadas na elaboração dos produtos e podem inferir na percepção sensorial no momento de aplicação sobre a pele. No estudo realizado por Bajaj et al. (1995) sobre a reologia de diferentes sistemas poliméricos ficou evidenciado que a massa molecular, a arquitetura molecular, a expansão da cadeia polimérica, a interação entre os segmentos do polímero e as moléculas do solvente interferem nas propriedades reológicas dos produtos. Nesse sentido pode-se inferir que os polímeros formadores de gel utilizados na elaboração das amostras F1, F2, F3 e F4, bem como as condições de armazenamento podem ter repercutido nos resultados do fator de espalhabilidade ao longo dos 28 dias de estudo. Destaca-se ainda na comparação entre as Figuras 2 e 3 que as amostras que apresentaram maiores índices de espalhabilidade (F2 e F4) também apresentaram maiores fatores de espalhabilidade.

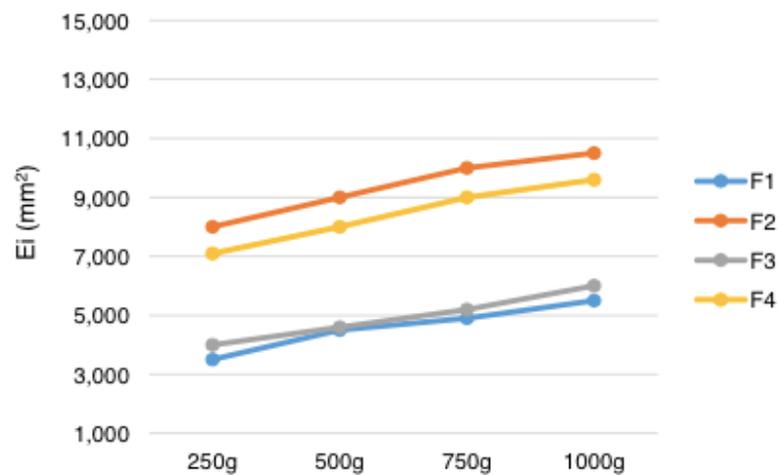


Figura 2. Espalhabilidade das amostras F1, F2, F3 e F4 em função do peso adicionado, acondicionadas em temperatura ambiente ($25^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$) e ao abrigo da luz após 28 dias de teste.

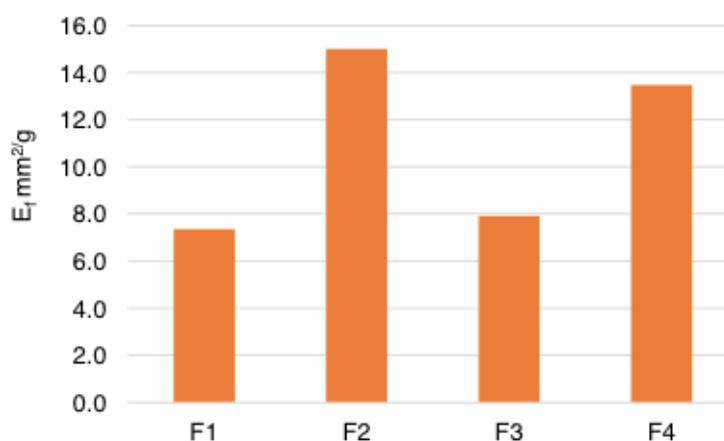


Figura 3. Fator de espalhabilidade das amostras F1, F2, F3 e F4, acondicionadas em temperatura ambiente ($25^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$) e ao abrigo da luz após 28 dias de teste.

Os componentes escolhidos para uma formulação podem modificar os atributos sensoriais e também influenciar a sensação inicial ao uso. Conforme destacado por Isaac et al. (2012) a análise sensorial é realizada em função das respostas transmitidas pelo contato e interação dos indivíduos com os produtos seguida da descrição das várias sensações que se originam desses estímulos. Tais experiências propiciam a interpretação das propriedades intrínsecas dos produtos.

A análise sensorial trata-se de uma ferramenta fundamental no campo dos dermocosméticos. Os testes afetivos são bastante empregados, neste caso, o julgador expressa seu estado emocional ou reação afetiva ao escolher um produto pelo outro. É a forma usual de se medir a opinião de um grande número de consumidores com respeito as suas preferências, gostos e opiniões. As escalas mais empregadas são: de intensidade, a hedônica, do ideal e de atitude ou de intenção. Os julgadores não precisam ser treinados bastando serem consumidores do produto em avaliação. A escala hedônica é uma das mais usadas para avaliação de aceitação, neste teste, o indivíduo expressa o grau de gostar ou de desgostar de um determinado produto, de forma globalizada ou em relação a um atributo específico (INSTITUTO ADOLFO

LUTZ, 2008).

Neste trabalho os testes sensoriais foram realizados para analisar a aceitabilidade das formulações com extrato seco de *Cúrcuma longa*. Participaram da análise sensorial 30 julgadores não treinados, idade entre 18 a 40 anos, consumidores de produtos semelhantes.

A Figura 4 apresenta os resultados da análise sensorial dos atributos aspecto, cor, odor, textura e aceitação global, em relação às formulações propostas neste estudo. Os resultados, demonstraram boa sendo o atributo aceitação global com as maiores pontuações para a F1 (IA 84,5%), F4 (IA 81,1%), F3 (IA 78,8%) e F2 (IA 71,1%).

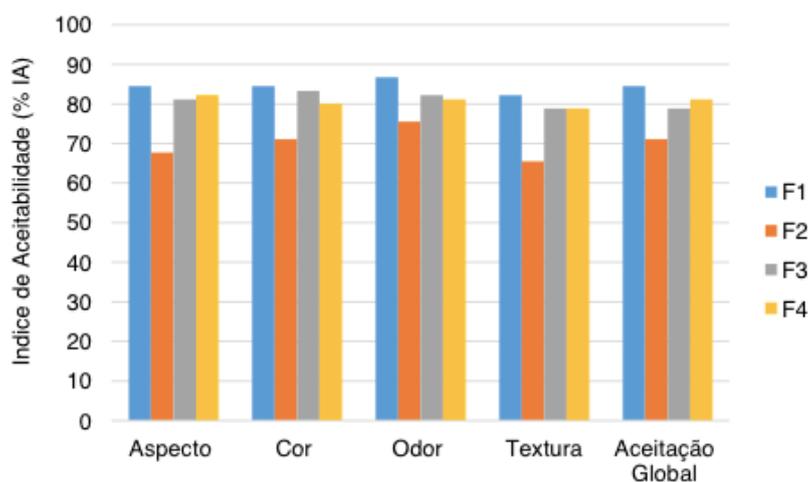


Figura 4. Índices de aceitabilidades calculados para os diferentes atributos analisados. Valor ideal > 70%.

A Figura 5 apresenta os resultados da análise sensorial dos atributos toque e pegajosidade, espalhabilidade, sensação durante o uso e sensação após o uso.

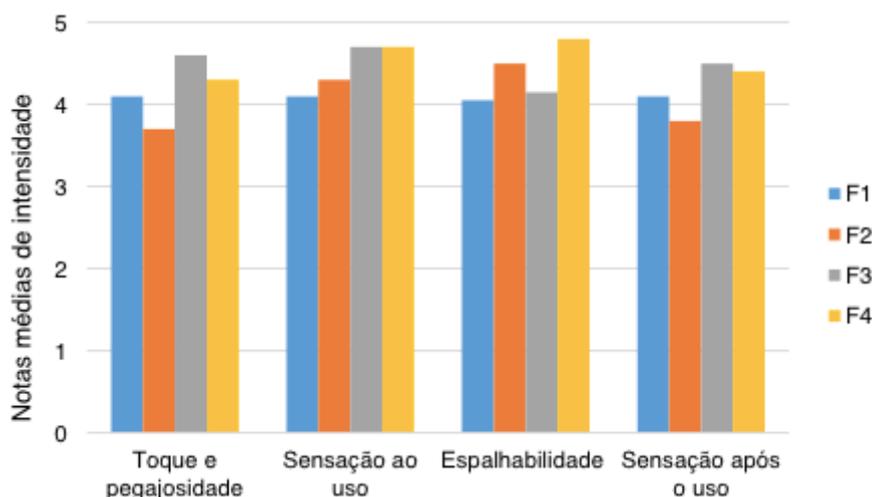


Figura 5. Notas médias de intensidade calculadas para os diferentes atributos analisados.

A partir da percepção dos participantes em relação ao uso das amostras

constata-se que todas demonstraram ter boas características em relação ao toque, espalhabilidade, sensação durante e após o uso, com IA acima de 70%. Sobre a intenção de compra, 83% dos participantes responderam que comprariam o produto F1; 66,7% comprariam o produto F3 e 60,0% o produto F4. A fórmula F2 obteve 74% de rejeição seguida de relatos de sensação pegajosa. Apesar de não terem sido localizados estudos de análise sensorial realizados com formulações similares, estes achados vão ao encontro das expectativas dos formuladores, e puderam demonstrar boa aceitação dos géis com extrato seco de *Cúrcuma longa*. Os aspectos sensoriais e a intenção de compra indicaram alta aceitabilidade e elevado potencial mercadológico sobretudo para o produto F1.

4 | CONCLUSÃO

Mediante as condições experimentais adotadas neste trabalho foi possível produzir géis com extrato seco de *Curcuma longa*. As formulações F1, F3 e F4 foram consideradas aparentemente estáveis por meio do teste de estabilidade preliminar. Os estudos físico-químicos foram úteis na caracterização dos produtos. As amostras F1, F3 e F4 também se apresentaram agradáveis e adequadas sob aspecto sensorial e obtiveram alta aceitabilidade, indicando elevado potencial mercadológico. Para as formulações F1, F3 e F4 a aceitação sensorial foi considerada satisfatória e o Índice de Aceitabilidade para os atributos avaliados foi superior a 70%. Estes resultados poderão ser utilizados como orientação no desenvolvimento de géis contendo extrato seco de *Cúrcuma longa* contribuindo com a seleção de diferentes ingredientes que possam agregar diversas características sensoriais aos produtos. A abordagem adotada também permitiu a construção de uma base científica no desenvolvimento de formulações de uso tópico contendo insumos de origem vegetal, assim como, na seleção dos componentes no decorrer de seu processo produtivo. Estudos posteriores podem ser realizados a fim de avaliar a estabilidade química do extrato seco de *Curcuma longa* em gel como também e atestar a segurança e eficácia dos produtos desenvolvidos.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, B.B. et al. Identification of novel anti-inflammatory agents from Ayurvedic medicine for prevention of chronic diseases: “reverse pharmacology” and “bedside to bench” approach. **Current drug targets**, v. 12, n. 11, p. 1595-1653, 2011

AHMED, E. M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review, **Journal of Advanced Research**, v. 6, p. 105-121, 2015.

AOUADA, F. A.; MATTOSO, L.H.C. **Hidrogéis biodegradáveis: uma opção na aplicação como veículos carreadores de sistemas de liberação controlada de pesticidas**. São Carlos: Embrapa Instrumentação Agropecuária, 2009. 32p.

- BAJAJ, P.; GOYAL, M.; CHAVAN, R. B. Synthesis and rheology of methacrylic acid-ethyl acrylate crosslinked polymers. **Polymer Gels and Networks**, v. 3, n. 2, p. 221-239, 1995.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 5º ed. Brasília: Anvisa, 2010. v. 1.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos**, Brasília: Anvisa, 2007. 130p.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**, 1.ed., Brasília: ANVISA, 2004. 52p.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 7 de 10 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências. Brasília: Anvisa, 2015.
- DUTCOSKY, S.D. **Análise sensorial de alimentos**. 3. ed. Curitiba: Champagnat, 2011, 426p.
- FERREIRA, O.A; BRANDÃO, M. **Guia Prático Da Farmácia Magistral**, 3ed., Vila Buarque SP: Pharmabooks, v.1, 2008, 409p.
- GOMES, A. L.; LANGER, C.M.; OLIVEIRA, E. C.; VAIOLETTA, L. Diferentes tipos de pele; diferentes necessidades cosméticas. **Congresso Nacional de Cosmetologia**, 12. São Paulo, Brasil, 1998. Anais. São Paulo, Associação Brasileira de Cosmetologia, 2008, p. 220-231.
- HARRIS, M.I.N.C. **Pele: Do nascimento à maturidade**. São Paulo: Senac, 2018.
- INSTITUTO ADOLFO LUTZ. **Métodos físico-químicos para análise de alimentos**. São Paulo: Instituto Adolfo Lutz, Cap. VI, 2008, p. 279-320.
- ISAAC, V.; CHIARI, B.G.; MAGNANI, C.; CORRÊA, M.A. Análise sensorial como ferramenta útil no desenvolvimento de cosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 4, p. 479-488, 2012.
- ISAAC, V.L.B.; CEFALI L.C.; CHIARI, B.G.; OLIVEIRA, C.C.L.G.; SALGADO H.R.N.; CORRÊA, M.A. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.29, n.1, p. 81-96, 2008.
- KHARAT, M. et al. Physical and chemical stability of curcumin in aqueous solutions and emulsions: Impact of pH, temperature, and molecular environment. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 65, n. 8, p. 1525-1532, 2017.
- MOURA, M. R. **Caracterização de Matriz Polimérica de Hidrogel Termossensível Sintetizada a Partir de Alginato-Ca²⁺ e Poli(N-isopropilacrilamida), do Tipo IPN e Semi-IPN**. 2005. 97 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Estadual de Maringá, Paraná, 2005.
- MOUSSAVOU, U.P.; DUTRA, V.C. **Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos**. Rede de Tecnologia e Inovação do Rio de Janeiro – REDETEC, 35p., 2012.
- NASCIMENTO, M.H.M.; LOMBELLO, C.B. Hidrogéis a base de ácido hialurônico e quitosana para engenharia de tecido cartilaginoso. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 26, n. 4, p. 360-370, 2016.
- OVIEDO, I. R.; MENDEZ, N. A. N.; GOMEZ, M. P. G.; RODRIGUEZ, H. C.; MARTINEZ, A. R. Design of a physical and nontoxic crosslinked poly(vinylalcohol) hydrogel. **International Journal of Polymeric Materials**, v. 57, p. 1095-1103, 2008.

PEPPAS, N. A.; BURES, P.; LEOBANDUNG, W.; ICHIKAWA, H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, p. 27-46, 2000.

PILLAI, O.; PANCHAGNULA, R. Polymers in drug delivery. **Current Opinion in Chemical Biology**; v. 5, n. 4, p.447-451, 2001.

SANCTIS, D.S.; **Géis: Aspectos Técnicos e Práticos para o Desenvolvimento de Formulações**. Instituto Racine. São Paulo, p. 01, 2011.

SANTIS, A. K. **Formas farmacêuticas semi-sólidas de uso tópico contendo nifedipina: desenvolvimento galênico e avaliação biofarmacotécnica**. 2008. 156 f. Dissertação (Mestrado). Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

SHARMA, S.; PAWAR, SHWETA; J., UPENDRA K. Development and evaluation of topical gel of curcumin from different combination of polymers formulation & evaluation of herbal gel. **Int J Pharm Pharm Sci**, v. 4, n. 4, p. 452-6, 2012.

SOUZA, V.M.; ANTUNES JR, D. **Ativos Dermatológicos: Dermocosméticos e Nutracêuticos 9**, Daniel Antunes Júnior: São Paulo, 2016.

SUN, M.; SU, X.; DING, B.; HE, X.; LIU, X.; YU, A.; LOU, H.; ZHAI, G. **Advances in nanotechnology-based delivery systems for curcumin**. *Nanomedicine*, v.7, n.7, p.1085-1100, 2012.

VAUGHN, A.R.; BRANUM, A.; SIVAMANI, R.K. Effects of turmeric (*Curcuma longa*) on skin health: a systematic review of the clinical evidence. **Phytotherapy Research**, v. 30, n. 8, p. 1243-1264, 2016.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R.L. CUNHA, A.S. **Aplicações farmacêuticas de polímeros**. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 20, n.1, p. 51-64, 2010.

ZHANG, L.; LI, K.; XIAO, W.; ZHENG, L.; XIAO, Y.; FAN, H.; Preparation of collagen–chondroitin sulfate–hyaluronic acid hybrid hydrogel scaffolds and cell compatibility in vitro. **Carbohydrate Polymers**, v. 84, p. 118–125, 2011.

ZHENG, B. et al. Impact of delivery system type on curcumin stability: Comparison of curcumin degradation in aqueous solutions, emulsions, and hydrogel beads. **Food Hydrocolloids**, v. 71, p. 187-197, 2017.

RELAÇÃO ENTRE QUEIXA PROCTOLÓGICA E DIAGNÓSTICO DE PACIENTES REFERENCIADOS A UM AMBULATÓRIO UNIVERSITÁRIO

Camila Furtado Hood

Universidade Católica de Pelotas, Acadêmica de
Medicina
Pelotas - RS

Isabelle Kristal Grala Souza e Silva

Universidade Católica de Pelotas, Residente em
Clínica Cirúrgica
Pelotas - RS

Bruna Brandão de Farias

Universidade Católica de Pelotas, Médica formada
Pelotas - RS

Camila Tlustak Soares

Universidade Católica de Pelotas, Médica formada
Pelotas - RS

José Ricardo de Souza Soares Júnior

Universidade Católica de Pelotas, Acadêmico de
Medicina
Pelotas - RS

Marcelo Alexandre Pinto De Britto

Universidade Católica de Pelotas, Professor do
Departamento de Cirurgia
Pelotas - RS

RESUMO: As patologias anais apresentam em sua grande maioria um curso benigno, porém se não diagnosticadas e tratadas trazem grande morbidade aos pacientes. O presente trabalho tem por objetivo apresentar dados de pacientes atendidos pela primeira vez em um ambulatório universitário de Coloproctologia em uma

Universidade do sul do Brasil, durante os anos de 2014 a 2017 (um total de 233 pacientes), e analisar as patologias benignas mais prevalentes que são encaminhadas ao serviço especializado – Doença Hemorroidária Interna ou Mista, seguido de Fissura e Fístula anal. Demonstra também a inserção de acadêmicos durante o rodízio de Clínica Cirúrgica, no período do Internato.

PALAVRAS-CHAVE: Proctologia; Atendimento Ambulatorial; Ensino de Medicina.

ABSTRACT: Anorectal diseases present mainly as benign pathologies, but if left undiagnosed and untreated result in great morbidity. This study aims to present data from patients seen for the first time in an outpatient clinic of proctology at an University of Southern Brazil between the years 2014 and 2017 (a total of 233 individuals) and analyzes the most prevalent pathologies that are referred to the specialty service - internal and/or external hemorrhoidal disease, followed by fissure and fistula-in-ano. The present study also depicts the insertion of medical students during their rotation in surgical clinics in the internship.

KEYWORDS: Proctology; Outpatient Care; Medical education.

1 | INTRODUÇÃO

Apesar de apresentarem curso majoritariamente benigno, as patologias anais não neoplásicas na grande maioria das vezes causam perda de qualidade de vida, uma vez que limitam funcionalmente os pacientes. A avaliação proctológica ambulatorial correta desses pacientes é de extrema importância, principalmente quando se visam diagnóstico e tratamento adequados.

Nota-se um baixo índice de diagnóstico e resolução das queixas proctológicas em nível primário de atendimento, com pacientes sendo referidos para o especialista mesmo quando tem sintomas comuns e patologias que não necessitam de exames complementares para o seu tratamento.

Este estudo visa correlacionar queixas frequentes em proctologia com patologias que são diagnosticadas habitualmente na primeira consulta, num contexto de atendimento universitário com a participação de alunos de medicina.

2 | METODOLOGIA

Estudo retrospectivo e descritivo, com dados retirados de prontuários de 233 pacientes com queixas orificiais, encaminhados à primeira consulta entre 2014 e 2017. O instrumento utilizado foi um formulário padronizado de primeira consulta, visando uniformidade de registo em ambiente acadêmico. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Católica de Pelotas (CAAE: 71348817.9.0000.5339).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao analisar o perfil epidemiológico dos 233 pacientes, pode-se observar um discreto predomínio do sexo feminino (126 mulheres, totalizando 54%), com uma média de idade de 50,7 anos (gráfico 1). O tabagismo ativo foi diagnosticado em 46 pacientes (19,7% do total) e 27 pacientes (11,6% do total) afirmaram ser tabagistas em abstinência.

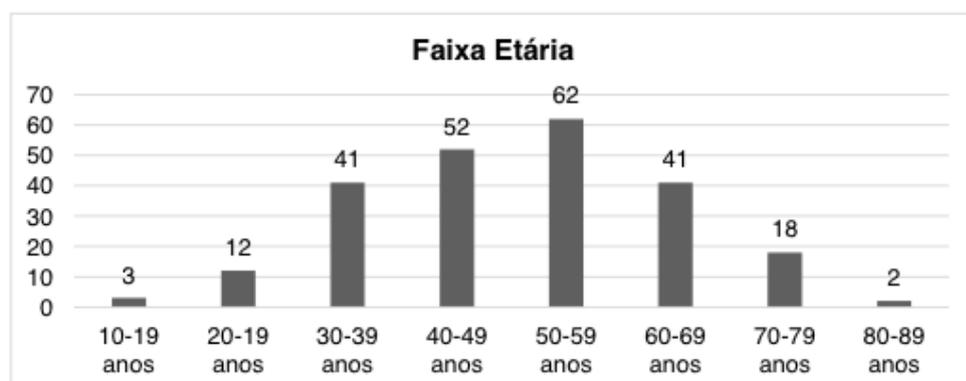


Gráfico 1- Distribuição da idade dos pacientes

Quando avaliada a história patológica desses 233 pacientes, observou-se que a grande maioria era portadora de hipertensão arterial sistêmica (78 pacientes, 33,4% do total), seguido por histórico pessoal de neoplasia (23 pacientes, 9,8% do total) e transtornos psiquiátricos (19 pacientes, 8,15% do total).

No que concerne à história familiar de neoplasia colorretal, 25 pacientes (11% do total) relataram familiares em primeiro ou segundo grau com a doença.

Em relação às queixas principais, 136 pacientes destacaram presença de algum grau de sangramento (58,4% do total), 109 pacientes apresentavam dor anal (46,8% do total) e 49 pacientes (21% do total) relatavam volume externo anal. Ao avaliar os pacientes com sangramento, a impressão diagnóstica foi de doença hemorroidária interna ou mista em quase metade destes (42% dos que apresentavam esse sintoma), 16% foram diagnosticados com fissura anal e 16% não tiveram diagnóstico conclusivo ou apresentavam exame normal na primeira consulta. Já ao analisar os pacientes com dor anal, 32% apresentavam doença hemorroidária externa, 22% tinham fissura anal e 19% não tiveram diagnóstico conclusivo ou apresentavam exame normal na primeira consulta. Entre os pacientes que apresentaram volume externo, 48% apresentavam doença hemorroidária externa, 11% apresentavam fístula anal e 9% não tiveram diagnóstico conclusivo ou apresentavam exame normal na primeira consulta. (Tabela 1)

	Sangramento (n= 136)	Dor Anal (n= 109)	Volume Externo (n= 49)
Doença Hemorroidária Interna ou mista	65	38	26
Fissura	25	26	2
Fístula	8	11	6
Distúrbios Perineais	5	4	3
DST	3	2	2
Proctalgia	0	2	0
Incontinência Esfincteriana	7	2	1
Neoplasia	5	2	3
Inconclusivo/Normal	24	23	5
Outros	12	10	6

Tabela 1- Relação entre a queixa principal dos pacientes e diagnósticos detectados na primeira consulta

Situações de pacientes que tiveram exame físico normal ou em que não se obteve diagnóstico após o exame ocorreram variando entre 10,2% até 21,1%. Dados da literatura aproximam-se de 8% de não diagnóstico numa primeira visita.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

As patologias anais em geral são de diagnóstico bastante objetivo a partir dos sintomas e exame físico inicial. A demora entre o atendimento em unidade básica de saúde e a avaliação em unidades terciárias acarreta em piora das patologias e demora em sua resolução. Acreditamos que vários distúrbios orificiais poderiam ter tratamento mais objetivo quando avaliados por médico generalista.

Eventualmente, patologias mais simples, ou sangramentos hemorroidários sem volume hemorroidário importante evoluem com resolução espontânea devido a demora no atendimento especializado. Tal fato pode ser inferido pelo índice elevado de pacientes com exame físico normal ou inconclusivo.

No ambulatório de coloproctologia da Escola de Medicina da Universidade Católica de Pelotas os alunos do quinto e sexto ano fazem a anamnese e inspeção iniciais, discutindo e posteriormente terminando o exame físico com o preceptor. Neste ambiente, com prontuário estruturado, os alunos percebem que a maior parte dos diagnósticos já são corretamente aventados por eles antes da avaliação do preceptor.

O estudo demonstra a importância da propedêutica correta na avaliação das queixas orificiais, e indica os diagnósticos mais correlacionados com determinadas queixas, servindo como ferramenta de ensino e potencialmente como evidência da não necessidade de encaminhamento de todos os pacientes com queixa proctológica ao ambulatório terciário.

REFERÊNCIAS

BOGHOSSIAN, P.; MILES, W. F. A.; GUDGEON, A. M.; RICHARDSON, N.; HO, J.; LEICESTER, R. J. The rapid access proctology clinic: an appraisal of one year's experience. **British Journal of General Practice**, 46,741-742, dez 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1239867/>>. Acesso em 05 de agosto de 2018.

MARTÍNEZ-RAMOS, D.; NOMDEDÉU-GUINOT, J.; ARTERO-SEMPERE, R.; ESCRIG-SOS, J.; GIBERT-GEREZ, J.; ALCALDE-SÁNCHEZ, M.; SALVADOR-SANCHIS, J.L. Estudio prospectivo para evaluar la precisión diagnóstica en enfermedad anal benigna en atención primaria. **Aten Primaria**. 2009;41(4):207–212. Espanha, 2008. Disponível em: <<http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-estudio-prospectivo-evaluar-precision-diagnostica-S0212656708000243>> Acesso em 14 de agosto de 2018.

SPANOS, C.P.; TSAPAS, A.; ABATZIS-PAPADOPOULOS, M.; THEODORAKOU, T.; MARAKIS, G.N. Medical student recognition of benign anorectal conditions: the effect of attending the outpatient colorectal clinic. **BioMed Central Surgery** 14:95. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2482/14/95>> Acesso em 05 de agosto de 2018.

SUN, Z.; MIGALY, J.M. Review of Hemorrhoid Disease: Presentation and Management. **Clinics in Colon and Rectal Surgery** Vol. 29 No. 1/2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26929748>>. Acesso em 05 de agosto de 2018.

TERNENT, C.A.; FLEMING, F.; WELTON, M.L.; BUIE, W.D.; STEELE, S.; RAFFERTY, J. Clinical Practice Guideline for Ambulatory Anorectal Surgery. **Diseases of the Colon & Rectum**. Volume 58: 10 2015; 58: 915–922. Disponível em: <<https://www.fascrs.org/publication/clinical-practice-guideline-ambulatory-anorectal-surgery>>. Acesso em 05 de agosto de 2018.

RELATO DE CASO: SÍNDROME DE CRI DU CHAT

Karlla Susane Costa Monteiro
Ana Vitória Leite Monte
Débora Alencar Franco Costa, Enio
Douglas Amorim Carvalho
Ravena Cristina Silva De Sousa
Rodrigo Kelson Pereira Dos Santos

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Cri du Chat (CdC), também conhecida como Síndrome do Miado do Gato, é uma desordem genética rara causada por deleções de tamanho variável do braço curto do cromossomo 5. A CdC manifesta-se, principalmente, por choro agudo, microcefalia, assimetria facial e retardo psicomotor, o qual varia conforme o tamanho da deleção. Diante disso, este trabalho busca detalhar o diagnóstico, possíveis causas e o desenvolvimento psicomotor de uma criança com CdC, a fim de estimular pesquisas e aplicação de terapias adequadas para um melhor prognóstico dos portadores dessa síndrome.

RELATO DE CASO

Paciente H.V.S., sexo masculino, 2 anos, foi diagnosticado com a Síndrome de Cri Du

Chat aos 6 meses de idade através de exame de cariótipo, evidenciando a deleção 5p-13. Mãe relata não apresentar histórico familiar da síndrome ou outras alterações genéticas, e gestação sem complicações, nega uso de bebidas alcoólicas ou outras drogas. Informa parto distócico, com assistência médica e sem intercorrências. Refere ainda que o neonato nasceu com baixo peso, não chorou ao nascer e fez uso de oxigenoterapia por 5 horas após o parto. Aleitamento materno exclusivo até os dois meses, entretanto, não permaneceu devido a dificuldade de sucção. Desenvolvimento neuropsicomotor atrasado. Criança apresenta o seguinte quadro clínico: choro característico - semelhante ao miado de um gato, microcefalia, fendas palpebrais com obliquidade mongolóide, pregas epicânticas, hipertelorismo, orelhas malformadas e com baixa implantação, micrognatia, malformações dentárias, hipotonia, apneia do choro, laringomalacia e comportamentos estereotipados. Faz acompanhamento com fisioterapeuta e fonoaudiólogo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O paciente com Síndrome de Cri du Chat apresenta sinais e sintomas sindrômicos

cl clinicamente característicos. Com isso, é notório a importância do reconhecimento precoce das manifestações fenotípicas dessa entidade, bem como a confirmação diagnóstica pela análise citogenética, com o intuito de determinar a intervenção terapêutica mais adequada. Além disso, é indispensável o informe aos familiares sobre a evolução clínica e o prognóstico, visando melhoria do desenvolvimento psicomotor, com maior autonomia e adaptação social.

RELATO DE EXPERIÊNCIA: VIVÊNCIA ACADÊMICA EM ATIVIDADE EXTENSIONISTA NA PREVENÇÃO AO CÂNCER DE COLO UTERINO

Michele Nunes Fenzke

Universidade Federal do Rio Grande, Escola de Enfermagem

Graduanda em Enfermagem

Rio Grande – RS

Fabiane Ferreira Francioni

Universidade Federal do Rio Grande, Escola de Enfermagem

Profª Drª em Enfermagem

Rio Grande – RS

PALAVRAS-CHAVE: Enfermagem, Saúde da Mulher, Câncer de Colo do Útero, Prevenção de Doenças.

1 | INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino (CA uterino) é considerado um problema de saúde pública, configurando-se como o terceiro tipo mais frequente no sexo feminino, superado apenas pelo de pele não melanoma e mama. Frente a isso, o controle do CA uterino tem sido uma grande prioridade da agenda de saúde do país e integra o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento de doenças (INCA, 2018). Neste contexto, o exame citopatológico é uma estratégia que visa detectar precocemente alterações celulares no colo uterino e reduzir a

incidência desta doença (CORRÊA et.al, 2017). O mesmo pode ser realizado por médicos e enfermeiros, oportunamente durante consultas ginecológicas, pré-natal, planejamento familiar e outras. Assim, é importante que o acadêmico de enfermagem amplie seu conhecimento teórico-prático no desenvolvimento de suas ações, buscando desde a graduação participar de atividades de extensão e pesquisa que permitam seu aperfeiçoamento. Com esse enfoque, o objetivo deste estudo foi relatar a experiência acadêmica na realização do exame citopatológico em uma atividade extensionista.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um relato de experiência acadêmica que ocorreu durante o primeiro semestre de 2018, em uma Unidade Básica de Saúde do município de Rio Grande. Nesta atividade extensionista foi realizado exame citopatológico durante a consulta de enfermagem. Esta experiência foi supervisionada pela enfermeira da Unidade que havia agendado as consultas para as segundas-feiras e quartas-feiras pela manhã, sendo realizada em dois dias semanais. Os materiais utilizados para coleta do exame foram 1 espécuro (tamanho de acordo com a anatomia

feminina de cada mulher), 1 espátula de Ayres, 1 escova cervical, 1 lâmina de vidro (contendo as iniciais do nome da paciente, data, número do registro), 1 par de luvas, 1 fixador celular e 1 foco de luz.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram atendidas cerca de 38 mulheres até o final das atividades. A maioria delas tinha baixo grau de escolaridade, o que interfere diretamente na compreensão da necessidade do cuidado com sua saúde. Evidências científicas demonstram que o baixo nível escolar corrobora para o aumento da prevalência de Ca uterino, sendo que estas mulheres procuram menos o serviço de saúde se comparado com as demais (SILVA, et.al., 2014). Além disso, grande parte das pacientes que passaram pelo atendimento encontravam-se na faixa dos 40 anos e demonstravam vergonha ou medo referente ao exame. Outrossim, estas mulheres relataram que estavam fazendo pela primeira vez ou estavam com seus exames atrasados, sendo que haviam procurado o atendimento por já apresentarem alguma alteração (dispareunia, leucorréia e/ou infecções). Observaram-se pontos positivos e negativos durante a prática de coleta do material para o exame citopatológico. Entre os pontos positivos ressalta-se a aceitação das pacientes ao acadêmico e vínculo das mulheres com a enfermeira da unidade, que facilitou uma abordagem educativa durante a consulta. Já como negativos foi visto que a sala era pequena, não havia banheiro ou biombo (pacientes se despiam na frente do profissional que realizava o exame), ausência de local adequado para deixar as peças de roupa e interferências por parte da equipe da UBS no momento da consulta. Entretanto, estes fatores negativos tendem a resultar numa reduzida adesão ao exame que relacionada ao baixo nível de escolaridade pode aumentar as chances de desenvolver Ca uterino por não identificar as lesões em estágio primário (SILVA et.al, 2015).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através desta experiência acadêmica foi observada necessidade de aumentar a adesão das mulheres ao exame citopatológico de Ca uterino. Portanto, durante este exame é de extrema importância desenvolver ações de educação em saúde, pois esta é uma ferramenta que permite incentivar o auto cuidado da população feminina. Dessa forma, é possível realizar a prevenção de doenças e promover qualidade de vida às mulheres. Além disso, evidenciou-se que a atividade de extensão possibilitou maior experiência prática, aproximação com protocolos e organização da Unidade Básica de Saúde, qualificando o processo de ensino-aprendizagem do aluno.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Inca, 2018.

CORRÊA, C. S. L.; LIMA, A. D. S; LEITE, I. C. G; PEREIRA, L. C; NOGUERIA, M. C; DUARTE, D. D. A. P; FAYER, V. A; TEIXEIRA, M. T. B. **Rastreamento do câncer do colo do útero em Minas Gerais: avaliação a partir de dados do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO)**. Cad. Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 25, n. 3, p. 315-323, 2017. Disponível em: www.scielo.br/pdf/cadsc/v25n3/1414462X-cadsc-25-3-315.pdf. Acesso em: 11 ago. 2018.

SILVA, D. S. M. D; SILVA, A. M. N; BRITO, L. M. O; GOMES, S. R. L; NASCIMENTO, M. D. D. S. B; CHEIN, M. B. D. C. **Rastreamento do câncer do colo do útero no Estado do Maranhão, Brasil**. Ciênc. saúde coletiva, v. 19, n. 04, p.1163-1170. Abr 2014. Disponível em: www.scielo.org/article/csc/2014.v19n4/1163-1170. Acesso em: 7º ago. 2018.

SILVA, M. A. D. T; TEIXEIRA, E. M. B; FERRARI, R. A. P; CESTARI, M. E. W; CARDELLI, A. A. M. **Fatores relacionados a não adesão à realização do exame de Papanicolau**. Rev Rene, v. 16, n. 4, p. 532-9. jul-ago, 2015. Disponível em: www.redalyc.org/html/3240/324041519010. Acesso em: 7º ago. 2018.

SÍNDROME DO ROUBO DA SUBCLÁVIA: UM RELATO DE CASO

Mariana Bezerra Doudement

Centro Universitário Uninovafapi

Teresina – PI

Raquel da Conceição Santos Nascimento

Centro Universitário Uninovafapi

Teresina – PI

Camila Coelho Nóbrega Riedel

Centro Universitário Uninovafapi

Teresina – PI

Rodrigo Santos de Norões Ramos

Centro Universitário Uninovafapi

Teresina – PI

RESUMO: INTRODUÇÃO: A Síndrome do Roubo da Subclávia (SRS) é uma patologia decorrente da inversão do fluxo sanguíneo da artéria vertebral devido, geralmente, à oclusão da artéria subclávia proximal. Relataremos um caso clínico de SRS, os aspectos fisiopatológicos, o diagnóstico e o tratamento. RELATO DE CASO: Paciente sexo feminino, 59 anos, apresentava vertigem, tontura, síncope ocasionais que apareciam durante a realização de atividades física com o membro superior esquerdo (MSE), claudicação no mesmo membro durante movimentos diários de rotina além de ausência de pulso. No exame vascular apresentava pulsos bilateralmente, mas pulso braquial bilateral de baixa intensidade. Solicitado angiografia

cerebral com estudo dos troncos supra-aórticos que evidenciou oclusão da artéria subclávia esquerda (ASE) logo após sua origem, e artéria vertebral e cervical ascendente com fluxo retrógrado compatível com SRS. Optou-se pelo tratamento cirúrgico. Deve-se suspeitar de SRS em pacientes com diferença de pulso e pressão arterial nos membros superiores. O diagnóstico é feito com Doppler espectral evidenciando alterações hemodinâmicas da artéria vertebral. A angioplastia transluminal percutânea e os Stents são os procedimentos preferenciais no tratamento dos casos sintomático da síndrome. CONSIDERAÇÕES FINAIS: SRS é uma rara e geralmente assintomática, por isso a importância de se fazer história clínica e exame físico detalhados. O diagnóstico é feito pelo Doppler pulsado, que detecta o fluxo sanguíneo reverso. O tratamento é cirúrgico e visa restaurar o fluxo anterógrado na artéria vertebral afetada, corrigindo a hipoperfusão cerebral e os sintomas.

PALAVRAS-CHAVE: subclávia, diagnóstico, clínica, tratamento.

ABSTRACT: INTRODUCTION: Subclavian Steal Syndrome (SRS) is a pathology due to the inversion of vertebral artery blood flow, usually due to occlusion of the proximal subclavian artery. We will report a clinical case of SRS, pathophysiological aspects, diagnosis and

treatment. CASE REPORT: A 59-year-old female patient, , controlled hypertension, presented dizziness, dizziness, occasional syncope that appeared during physical activities with left upper limb (LUL) , lameness in the same limb during routine daily movements, and absence of pulse. In the vascular examination he had bilateral pulses, but bilateral low-frequency brachial pulses. Cerebral angiography was requested with a study of the supra-aortic trunks that showed occlusion of the left subclavian artery (ASE) right after its origin, and vertebral artery and ascending cervical with retrograde flow compatible with SRS. We opted for surgical treatment. SRS should be suspected in patients with a difference in pulse and blood pressure in the upper limbs. The diagnosis is made with spectral Doppler showing hemodynamic alterations of the vertebral artery. Percutaneous transluminal angioplasty and Stents are the preferred procedures in treating symptomatic cases of the syndrome. FINAL CONSIDERATIONS: SRS is a rare and usually asymptomatic, so the importance of doing detailed medical history and physical examination. The diagnosis is made by pulsed Doppler, which detects the reverse blood flow. The treatment is surgical and aims to restore the antegrade flow in the affected vertebral artery, correcting cerebral hypoperfusion and symptoms.

KEYWORDS: subclavian, diagnosis, clinic, treatment

1 | INTRODUÇÃO

A Síndrome do Roubo da Subclávia (SRS) foi relatada a primeira vez em 1974, sendo caracterizada por uma estenose ou oclusão na artéria subclávia esquerda (ASE) causando reversão de fluxo coronário.(BARBOSA et al, 2017 and CUA et al, 2017 and MARTINELLI et al, 2018)

Tem como etiologia mais predominante a aterosclerose, e na sua população há uma incidência de 3%.(CUA et al, 2017 and BARBOSA et al, 2017) No entanto, existem outras causas possíveis, como arterite de Takayasu, anomalias congênitas da aorta, arterite rádica e arterite temporal. (ALVES et al, 2016 and CUA et al, 2017) O tabagismo ocorre em 78 a 100% dos casos e coexiste com alguma doença arterial coronariana em 27 a 65% dos casos.(PASSOS et al, 2016)

A SRS deve ser suspeitada em pacientes com dor precordial recorrente, principalmente se esta for iniciada ao esforço físico, também naqueles em pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica, na qual a AMI foi utilizada como conduto.(MILLER et al, 2012)

Os sintomas possuem como origem o fluxo retrógrado, porém apenas a presença do mesmo não determina a existência dos sintomas, uma vez que a maioria dos pacientes são assintomáticos. (FERREIRA et al, 2017) Os sintomas mais comumente apresentados são claudicação intermitente da extremidade superior ipsilateral, síncope e vertigem. (PASSOS et al, 2016)

Esses sintomas parecem ocorrer apenas com o exercício do membro superior que aumenta conseqüentemente a demanda do fluxo sanguíneo ocasionando o



Figura 2. Angiotomografia da aorta torácica evidenciando (seta branca) oclusão do terço proximal da artéria subclávia esquerda após sua origem no arco aórtico.

3 | DISCUSSÃO

A SRS descrita primeiramente em 1974 é caracterizada por uma redução do calibre da artéria subclávia (estenose ou oclusão) da porção proximal levando à uma diminuição da pressão distal à lesão e comprometendo o fluxo sanguíneo regional, causando uma perfusão cerebral insuficiente principalmente em atividades realizadas com membros superiores. (PASSOS et al, 2016 and BARBOSA et al, 2016 ARAÚJO et al, 2017 and SAKAMOTO et al, 2018).

A aterosclerose é a causa mais comum da estenose da artéria subclávia esquerda, pois o ângulo agudo entre a origem dessa artéria e a aorta ascendente aumenta o fluxo turbulento que amplifica o seu potencial aterogênico. (DE FREITAS et al, 2016; CUA et al, 2017; ARAUJO et al, 2017 and ARBOINE et al ,2017) Contudo, outras condições podem prejudicar o fluxo para esse vaso como as arterites de Takayasu e de células gigantes e o desenvolvimento de fluxo competitivo por uma fístula de hemodiálise que nesse caso apareceria na ausência de estenose da artéria. (ARAUJO et al, 2017 and EPPERLA et al, 2017 and ARBOINE et al, 2017) Além disso, os pacientes podem relatar sintomas neurológicos compatíveis com hipoperfusão vertebrobasilar, devido ao desvio competitivo do fluxo sanguíneo para a artéria subclávia através de um círculo de patentes de Willis. (WADUUD et al, 2018)

A prevalência da SRS é desconhecida, porém estimada entre 0,6% a 80%, já que a maioria dos pacientes com esta síndrome são assintomáticos. . Quando há

repercussão clínica, os sintomas mais comumente apresentados nessa síndrome são síncope, vertigem e claudicação intermitente da extremidade superior ipsilateral. (PASSOS et al, 2016 and BARBOSA et al, 2017 and CUA et al, 2017)

Os pacientes com SRS são tipicamente investigados por cirurgias vasculares, após exame clínico e medição da pressão arterial entre os braços, com ultra-sonografia duplex, angiogramia computadorizada (CTA) ou angiorressonância (ARM). (WADUUD et al, 2018)

Ainda não há um consenso quanto ao melhor diagnóstico não invasivo para a SRS, Passos et al, 2016; propõe que o diagnóstico deve ser suspeitado quando há uma diferença de pulso e pressão arterial dos membros e CUA et al, 2017; sugere que a aferição bilateral da pressão arterial é o método de menor custo e simplório para rastreio da síndrome, mas faz a ressalva para pacientes que apresentam estenoses bilaterais iguais. Epperla et al, 2018; corrobora este fato sugerindo que medições entre os membros superiores devem variar de 10 a 20 mmHG para melhor especificidade e sensibilidade na detecção da síndrome.

Enquanto, Barbosa et al; Arboine et al, 2017; defendem que a detecção de um índice tornozelo-braquial (ITB) aumentado em repouso ou após teste de esforço com diferença de pelo menos 15mmHg ou mais, seja o melhor. Araujo et al, 2017; ressalta que a diferença entre a pressão arterial dos membros superiores apresentaram baixa acurácia para predizer a presença da estenose angiográfica e sugere a avaliação rotineira da artéria subclávia esquerda proximal em pacientes submetidos a angiocoronariografia desconsiderando o plano cirúrgico.

Da mesma forma, não há consenso sobre qual modalidade de imagem é a melhor para avaliar esta síndrome em um cenário eletivo. Imagens não invasivas que podem ser úteis e incluem ultrassonografia com Doppler, Angiorressonância ou Angiotomografia. (WADUUD et al, 2018)

A ultrassonografia com doppler registra informações capazes de identificar a presença da SRS ao analisar a artéria vertebral e detectar o fluxo sanguíneo reverso, indicando o fenômeno do roubo subclávio. (PASSOS et al, 2016) Recomenda-se fazer o exame antes e após o exercício com o membro superior. (BARBOSA et al, 2017)

Esse exame é o mais usado e geralmente o primeiro a ser realizado como diagnóstico podendo semiquantificar a estenose e outras doenças obstrutivas carotídeas extracranianas. Salienta-se, porém, que o ultrassom não é sensível para identificação de estenose focais (ARAÚJO et al, 2017). Este exame possui a vantagem do baixo custo com exposição mínima à radiação. Podendo demonstrar: fluxo baixo ou uma forma de onda amortecida na artéria subclávia esquerda e fluxo retrógrado na artéria vertebral esquerda. (WADUUD et al, 2018)

Podem ser identificados e classificados através das alterações hemodinâmicas da artéria vertebral avaliadas pelo estudo com Doppler espectral, três categorias de roubo da subclávia de acordo com o grau de estenose: oculto, parcial e completo. (DE FREITAS et al, 2016; PASSOS et al, 2016)

A ARM ou a ACT do arco aórtico ou subclávia esquerda podem confirmar e delinear a anatomia da lesão sendo útil, assim, para planejar a intervenção a ser utilizada. Ambos exames são usados para avaliar a localização e o grau de estenose da artéria.(WADUUD et al, 2018 and CUA et al, 2017)

O tratamento da estenose da artéria subclávia é impulsionado pela presença de sintomas (claudicação do braço, tontura, síncope, disartria, diplopia) ou isquemia cardíaca. (EPPERLA et al, 2018)

Existem várias abordagens para revascularização e obtenção do fluxo anterógrado no canal vertebral como a cirurgia aberta (endarterectomia), derivação extratorácica e implante de stent endovascular. As estratégias menos invasivas substituíram amplamente a endarterectomia tradicional principalmente quando se considera paciente com risco aumentado de cirurgia. (EPPERLA et al, 2018) O tratamento endovascular para síndrome com o uso de angioplastia transluminal transdérmica (PTA) ou implante de stent é um meio eficaz para tratar a estenose da artéria subclávia. (SAKAMOTO et al, 2018)

Essa técnica possui resultados favoráveis e patência de vasos a curto e longo prazo (10 anos), principalmente em paciente sintomáticos, e sobrevida sem eventos adversos comparável a endarterectomia. (EPPERLA et al, 2018 and MARTINELLI et al, 2018) Complicações, como reestenose e desfechos desfavoráveis, surgem principalmente em pacientes com múltiplas colocações de stents ou baixo diâmetro do stent. Uma taxa de falha de 50% foi relatada com intervenção endovascular em pacientes com oclusão / estenose . (EPPERLA et al, 2018)

Os procedimentos cirúrgicos são de alto risco, mas a única opção para paciente que possuem a artéria ocluída. Quando a lesão é maior que 5 cm, há uma calcificação grave e oclusão completa perto do óstio da artéria vertebral opta-se pelo by-pass cirúrgico. (ARBOINE et al, 2018)

4 | CONCLUSÃO

Por conta da sua crescente frequência, a SRS deve ser suspeitada em pacientes com histórico de doença aterosclerótica já que a maioria dos pacientes dessas síndrome possuem este antecedente. Quanto aos sintomas, existem desde aqueles causados pelo hipofluxo cerebral como vertigens, síncope e tonturas como aqueles causados pela deficiência de fluxo sanguíneo no membro superior como a claudicação. Ainda assim, existem pacientes assintomáticos.

Não há um consenso sobre o método de rastreio, sendo o mais defendido pela literatura a diferença de pressão arterial aferida maior que 15mmHg em ambos os membros superiores sendo também o método mais acessível no quesito custo, ressaltando-se os pacientes que possuem estenoses/oclusões bilaterais da subclávia de mesmo grau.

O diagnóstico é feito por métodos de imagens como ultrassonografia com doppler, angioressonância e angiotomografia; que ajudam a localizar a estenose/oclusão determinando seu grau e ajudando na escolha da melhor intervenção para o tratamento do doente

Para prevenir a ocorrência dessa síndrome, é necessário excluir no pré-operatório a existência de uma estenose da artéria subclávia, e que seja medida a pressão arterial em ambos os membros superiores no pós-operatório. A SRS deve ser corrigida mesmo que assintomática, uma vez que há um alto risco de infarto agudo do miocárdio.

REFERÊNCIAS

ALVES, Inês Monteiro et al. Síndrome de roubo coronário-subclávio. **Angiologia e Cirurgia Vascular**, v. 12, n. 2, p. 105-109, 2016.

ARAÚJO, Gustavo Neves de et al. Síndrome Coronariana Aguda como apresentação atípica do fenômeno de Roubo Subclávio. **Clinical and biomedical research. Porto Alegre. Vol. 37, n. 3 (2017), p. 259-262**, 2017.

ARBOINE, Luis et al. Coronary-subclavian steal syndrome: an infrequent cause of ischemia post coronary artery bypass graft surgery. **Journal of Medical Cases**, v. 8, n. 8, p. 256-258, 2017.

BARBOSA, Roberto Ramos et al. REVISTA SALUS. **CORPO EDITORIAL**, v. 3, n. 1, p. 77-82, 2017.

CUA, Bennett et al. Review of coronary subclavian steal syndrome. **Journal of cardiology**, v. 70, n. 5, p. 432-437, 2017.

DE FRETIAS, Ana Paula Fragoso. Síndrome do Roubo da Subclávia e Síndrome do Roubo coronário-subclávio: Um resgate na Literatura. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 9, n. 3, 2016.

EPPERLA, Narendranath et al. Treatment-Related Cardiovascular Outcomes in Patients with Symptomatic Subclavian Artery Stenosis. **Cureus**, v. 9, n. 5, 2017.

FERREIRA, Marcus Vinícius Silva; SOUZA, Antônio Carlos. Síndrome do roubo da subclávia: um relato de caso. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 6, n. 2, 2017.

MARTINELLI, Michael J.; MARTINELLI, Michael B. Treatment of an Unusual Occurrence of a Complex Left Subclavian Artery/Left Internal Mammary Artery Bifurcation Stenosis in the Setting of Coronary Subclavian Steal Syndrome and Ischemic Left Ventricular Systolic Dysfunction. **Case reports in cardiology**, v. 2018, 2018.

MIILLER, Jean Carlo et al. Síndrome do roubo coronário-subclávio: relato de caso e revisão da literatura. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 11, n. 2, 2012.

PASSOS, Mauro de Deus et al. Atualização sobre ultrassom doppler das artérias vertebrais: síndrome do roubo da subclávia. **ABC., imagem cardiovasc**, v. 29, n. 2, p. 58-62, 2016.

SAKAMOTO, Shigeyuki et al. Endovascular stenting under cardiac and cerebral protection for subclavian steal after coronary artery bypass grafting due to right subclavian artery origin stenosis. **Journal of cerebrovascular and endovascular neurosurgery**, v. 17, n. 1, p. 27-31, 2015.

WADUUD, M. A. et al. Coronary subclavian steal syndrome—is there a need for routine assessment for subclavian artery stenosis following coronary bypass surgery?. **Oxford medical case reports**, v. 2018, n. 12, p. omy102, 2018.

SÍNDROME DE FOUNIER COMO COMPLICAÇÃO DE POSTECTOMIA: RELATO DE CASO

Hugo Mendes Alencar Furtado

Universidade Federal do Cariri - Barbalha, Ceará

Nadedja Lira de Queiroz Rocha

Centro Universitário Christus - Fortaleza Ceará

Letícia Sucupira Cristino

Centro Universitário Christus - Fortaleza Ceará

Lucas Mori de Lima

Universidade Federal do Cariri - Barbalha, Ceará

Pedro Henrique Matos Grangeiro Cruz

Universidade Federal do Cariri - Barbalha, Ceará

Harianne Leite de Alencar

Universidade Federal do Cariri - Barbalha, Ceará

David Sucupira Cristino

Hospital Geral Dr. César Cals - Fortaleza, Ceará

RESUMO: Objetivo: Relatar um caso de Síndrome de Fournier como complicação pós-operatória de postectomia. **Metodologia:** Os dados contidos no caso clínico foram obtidos através de revisão de prontuário, após autorização prévia do paciente. **Considerações finais:** o caso relatado traz à luz a discussão de uma complicação pouco comum da postectomia: Síndrome de Fournier. Dessa maneira, é importante frisar a atenção e o cuidado com as medidas pós-operatórias a fim de evitar não apenas fatores precipitantes, como trauma genital, mas também complicações graves e potencialmente fatais em decorrência a má aderência do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Fournier; Postectomia; Urologia.

INTRODUÇÃO

A postectomia é um procedimento cirúrgico que consiste na remoção do prepúcio peniano. A postectomia pode prevenir infecções do trato urinário, reduzir a incidência de câncer de pênis, além de diminuir a incidência de doenças sexualmente transmissíveis. Entretanto, como outros, este procedimento cirúrgico não é isento de complicações. Uma delas, embora seja pouco prevalente, é a síndrome de Fournier. (MCGREGOR; PIKE; LEONARD, 2007). Esta, consiste em uma fasciíte necrotisante, de etiologia bacteriana, originada na região de escroto e pênis, podendo envolver região perianal e parede abdominal (TADEU D., 2012).

OBJETIVO

Relatar um caso de Síndrome de Fournier como complicação pós-operatória de postectomia.

METODOLOGIA

Os dados contidos no caso clínico foram

obtidos através de revisão de prontuário, após autorização prévia do paciente.

RESULTADOS

Paciente, sexo masculino, 53 anos, portador de Diabetes mellitus e Insuficiência cardíaca no 20º DPO de postectomia em uso de antibióticoterapia em pomada e analgésicos refere que 5 dias após o procedimento cirúrgico teve um trauma na região genital e evoluiu com dor local intensa associada a edema e pico febril de 38,3°C. Procurou o ambulatório do serviço para assistência e foi iniciada a antibióticoterapia oral. O paciente seguiu com tratamento e acompanhamento ambulatorial irregular após a cirurgia e trauma genital. Dessa maneira, evoluiu com saída de secreção purulenta do prepúcio e da bolsa escrotal com áreas de necrose local. Procedeu-se com o internamento e procedimento cirúrgico de urgência para desbridamento e antibióticoterapia. No 2º dia de internamento hospitalar (DIH) foi submetido a um segundo desbridamento e limpeza de órgão genital. O paciente foi encaminhado ao bloco cirúrgico no 9º DIH após melhora clínica, sendo submetido a uma plastia de bolsa escrotal e enxertia peniana com epiderme da coxa direita. Após o último procedimento cirúrgico o paciente evoluiu bem clinicamente recebendo alta hospitalar após 4 dias, em bom estado geral, com funções de eliminação presentes, aceitando bem a dieta oferecida, conciliando bem o ciclo de sono-vigília e sem queixas.

CONCLUSÃO

Desse modo, é importante frisar a necessidade de, diante de uma infecção de ferida operatória, sempre considerar as causas comuns de sua ocorrência, mas também orientar a propedêutica e o diagnóstico diferencial para causas incomuns seja feito de modo isolada. No caso em questão, a complicação se deu em boa parte pela má aderência ao seguimento pós-operatório, além do trauma genital.

REFERÊNCIAS

- 1.MCGREGOR, Thomas B.; PIKE, John G.; LEONARD, Michael P. **Pathologic and physiologic phimosis: Approach to the phimotic foreskin**. Canadian Family Physician, v. 3, n. 53, p.445-448, mar. 2007.
- 2.Tadeu D, Marilho.**Fournier's syndrome: a 10-year evaluation study**. Revista Brasileira de Cirurgia Plástica; 27(4):600-4.2012.
- 3.TALINI, Carolina et al. **Circumcision: postoperative complications that required reoperation**. Einstein (são Paulo), [s.l.], v. 16, n. 3, p.10-20, 9 ago. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082018ao4241>.

SINDROME DE UNHA-PATELA (SINDROME DE FONG) EM GESTANTE, RELATO DE CASO

Erika Amorim Melo Moreira
Suellen Leal Pagano
Michelle Magnago Ribeiro

RESUMO: A síndrome unha-patela (SUP), também conhecida como síndrome de Fong, onico-osteodisplasia hereditária, síndrome de Turner-Kieser ou ainda, síndrome dos cornos ilíacos, é uma desordem genética rara, primeiramente descrita no ano de 1820, com incidência de 1:50000 nascidos vivos, com caráter autossômico dominante, expressividade variável, porém com alta penetrância, decorrente de mutações no gene LMX1B. A síndrome já foi relatada em várias etnias, não tendo predileção por raça ou sexo. É uma doença que afeta o tecido conjuntivo, acometendo órgãos de origem ectodérmica e mesodérmica, sendo que os pacientes com (SUP) podem apresentar sinais e sintomas distintos, mas sua característica é a tétrade clínica de alterações ungueais, joelhos, cotovelos e a presença de chifres ilíacos. A síndrome pode ser aparente já ao nascimento, com as alterações ungueais na primeira infância ou até mesmo na idade adulta, dependendo do órgão acometido e do grau de acometimento. Pode ser acompanhada de doença renal, que pode variar de leve proteinúria a franca insuficiência renal e eventualmente ao óbito, geralmente na terceira década de vida,

sendo a complicação mais grave da doença. O caso relatado é de uma paciente gestante portadora da síndrome, com o risco devido a essa comorbidade. A importância do relato do presente caso se deve a grande dificuldade de obtermos dados na literatura por se tratar de doença rara, sendo que esses pacientes são submetidos a diversos procedimentos cirúrgicos ao longo da vida, dessa forma, pretendemos facilitar o manejo em novos casos

PALAVRAS-CHAVE: Fong, unha-patela, gestante.

INTRODUÇÃO

A síndrome unha-patela (SUP), também conhecida como síndrome de Fong, onico-osteodisplasia hereditária, síndrome de Turner-Kieser ou ainda, síndrome dos cornos ilíacos, é uma desordem genética rara, primeiramente descrita no ano de 1820, com incidência de 1:50000 nascidos vivos, com caráter autossômico dominante, expressividade variável, porém com alta penetrância, decorrente de mutações no gene LMX1B. A síndrome já foi relatada em várias etnias, não tendo predileção por raça ou sexo².

É uma doença que afeta o tecido conjuntivo, acometendo órgãos de origem

ectodérmica e mesodérmica¹, sendo que os pacientes com (SUP) podem apresentar sinais e sintomas distintos, mas sua característica é a tétrede clínica de alterações ungueais, joelhos, cotovelos e a presença de chifres ilíacos⁴.

A síndrome pode ser aparente já ao nascimento, com as alterações ungueais na primeira infância ou até mesmo na idade adulta, dependendo do órgão acometido e do grau de acometimento. Pode ser acompanhada de doença renal, que pode variar de leve proteinúria a franca insuficiência renal e eventualmente ao óbito, geralmente na terceira década de vida, sendo a complicação mais grave da doença³. A paciente era uma gestante de 28 semanas portadora da Síndrome de unha-patela com proteinúria evoluindo com descompensação cardíaca, necessitando internação em unidade de terapia intensiva e interrupção da gestação prematuramente. As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista e acompanhamento com a paciente, registro dos métodos diagnósticos aos quais a paciente foi submetida e revisão da literatura.

A importância do relato do presente caso se deve a grande dificuldade de obtermos dados na literatura por se tratar de doença rara, para tratamento tanto da gestante em si, como para melhorar o bem-estar de seu filho, dessa forma facilitar o manejo em novos casos.

Paciente sexo feminino, 24 anos, proveniente de Porto Seguro, Bahia, peso de 60 Kg, idade gestacional de 28 semanas, apresentando síndrome de unha-patela com proteinúria, já em acompanhamento com nefrologista, apresentando função preservada.

Ao exame físico foi verificado quadro de palidez +/4+, dispneia +/4+ a pequenos esforços, palpitações, ausculta cardíaca com RCR2T, BNF presença de sopro sistólico em foco mitral +/4+, ausculta pulmonar com murmúrio vesicular diminuído em hemitorax direito. Verificou-se ainda edema importante de MMII, com sinal de cacifo positivo e edema em cotovelos, panturrilhas livres. PA= 110 x 80 mmHg, FC= 115 bpm, batimento cardio-fetal presente.

O eco cardiograma evidenciou prolapso de válvula mitral, refluxo mitral e tricúspide com hipertensão pulmonar leve e discreto derrame pericárdico. Exames laboratoriais como hemograma e bioquímica normais e compatíveis com período gestacional, proteínas totais séricas 6,9 g/dl, com albumina de 1,3 g/dl, sorologias negativas. A ultrassonografia obstétrica apresentou volume de líquido aumentado em cavidade amniótica (ILA= 19,7 cm), o restante sem alterações e dopplervelocimetria com parâmetros dentro da normalidade.

SITUAÇÃO

Foi optado por permanecer internada, sob monitorização hemodinâmica até data do parto, iniciar corticoterapia para amadurecimento pulmonar fetal a fim de ser

programada interrupção da gestação, além de heparinização profilática, e diuréticos como espiranolactona 100mg, 1 vez/dia e furosemida 40 mg, de 12/12 h. Ao atingir a idade gestacional de 32 semanas, 23 dias após internação inicial, foi programada a interrupção, com reserva previa de Unidade de terapia intensiva para mãe e feto, sendo então realizado parto cesariana e laqueadura tubária, sob anestesia geral, devido ao risco materno. Após o parto, mãe evoluiu sem intercorrências, estando em condições de alta hospitalar uma semana após. O recém nato do sexo feminino, herdou a síndrome de Fong, evoluindo em estado grave, instabilidade hemodinâmica, sepse, distúrbio metabólico e pneumotórax bilateral, permanecendo em ventilação mecânica.

CONCLUSÃO

A Síndrome de Unha-Patela ou Fong é uma condição genética extremamente rara com alta herdabilidade por se tratar de uma herança autossômica dominante e com grande comprometimento de diversos órgãos necessitando de supervisão médica rigorosa em se tratando de uma paciente gestante com presença de proteinúria que é um fator de mal prognóstico para mãe e filho, sendo a escolha pela interrupção precoce da gestação essencial. Relatos de casos semelhantes são essenciais para otimizar o tratamento de portadores da síndrome a fim de melhorarmos sua qualidade de vida.

REFERENCIAS:

FREEDBERG, I.M et al, in **Fitzpatrick's Dermatology in general medicine**. 6.ed. New York: Mc Graw-Hill, 2003, p.182-183

LEITE, J.A.D. et al. Síndrome unha-patela. Rev Bras Ort. n.34, vol.8, p.495-498, 1999

MORELLO, R. et al. Regulation of glomerular basement membrane collagen expression. by LMX1B contributes to renal disease in nail-patela syndrome. Nat Genet., n.27, p. 205-208, fev. 2001

VIANNA, S. et al. Síndrome da Unha-patela. Orto & Trauma. n.4, p. 9-14, out. 2007.

SISTEMAS DE APOIO À DECISÃO MÉDICA: UMA INOVAÇÃO NA MEDICINA ONCOLÓGICA

Brenna Lucena Dantas

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba
Cabedelo- Paraíba

Gersica Maria Gomes Almeida Marinho

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba
Cabedelo- Paraíba

Yago Martins Leite

Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande
Campina Grande- Paraíba

Débora Costa Marques

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba
Cabedelo- Paraíba

Vanessa Carolinne de Andrade e Albuquerque

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba
Cabedelo- Paraíba

Maria Juliana de Arruda Queiroga

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba
Cabedelo- Paraíba

Renan Gomes Barreto

Universidade Federal da Paraíba
Programa de Pós-graduação em Informática
João Pessoa- Paraíba

Realizou-se uma revisão integrativa utilizando a base de dados eletrônica Pubmed a partir dos seguintes descritores: Sistema de apoio à decisão médica e Oncologia. Os critérios de inclusão foram: publicações dos últimos 2 anos, estudos do tipo ensaio clínico, ensaios controlados e revisões. Na Pubmed foram encontrados 90 artigos, sendo selecionados dez, após cautelosa leitura, que serviram de suporte para o desenvolvimento do estudo. A tendência é que a adoção dos SADM aumente devido a crescente preocupação sobre a qualidade dos cuidados médicos e a discrepância entre a prática real e ideal. Alguns sistemas foram criados com o foco de fornecer dados clínicos e laboratoriais para atender principalmente as necessidades no momento do diagnóstico clínico. Em relação à área oncológica, pesquisas de apoio à decisão estão atuando auxiliando os profissionais na adesão a diretrizes, melhorando a qualidade de atendimento, facilitando a integração de cuidados primários e auxiliando nas decisões sobre as terapias adjuvantes. O uso de sistemas de informação que auxiliam na tomada de decisões é uma prática inovadora na área médica, que contribui na oncologia principalmente para um melhor acompanhamento do paciente quanto ao seu diagnóstico e os possíveis planos terapêuticos.

PALAVRAS-CHAVES: Sistema de Apoio à Decisão; Medicina; Oncologia.

RESUMO: O objetivo geral deste trabalho foi analisar a literatura atual sobre os Sistemas de Apoio à Decisão Médica (SADM). O objetivo específico foi averiguar o uso dos sistemas de Apoio à decisão médica na área oncológica.

MEDICAL DECISION SUPPORT SYSTEMS: AN INNOVATION IN ONCOLOGICAL MEDICINE

ABSTRACT: The general goal of this study was to analyze the current literature on the Medical Decision Support Systems. The specific objective was to investigate the use of the Medical Decision Support Systems in oncology area. An integrative review was performed using the electronic database Pubmed from the following descriptors: Medical Decision Support System and Oncology. The inclusion criteria were: publications of the last 2 years, clinical trial type studies, controlled trials and reviews. In the Pubmed 90 articles were found and, after cautious reading, were selected ten, which served as support for the development of the study. The trend is that the MDSS adoption increase due to growing concern about the quality of medical care and the discrepancy between actual and ideal practice. Some systems were created with the focus of providing clinical and laboratory data to primarily meet the needs at the moment of clinical diagnosis. Regarding the oncological area, decision support researches are acting to assist professionals in adherence to guidelines, improving the quality of care, facilitating the integration of primary care and assisting in decisions about adjuvant therapies. The use of information systems that support in decision-making is an innovative practice in the medical field, which contributes to the oncology mainly for better patient follow-up, regarding its diagnosis and possible therapeutic plans.

KEYWORDS: Decision Support System; Medicine;Oncology.

1 | INTRODUÇÃO

O câncer é umas das principais causas de mortalidade nos países ocidentais e no Brasil, o diagnóstico e a terapêutica precoce determina o melhor prognóstico para o paciente. Além disso, o atraso no início do tratamento aumenta o sofrimento do paciente, eleva o custo com medicamentos e hospitalizações, piora a sobrevida e influencia negativamente na qualidade de vida (CAMPOS; CHAGAS; MAGNA, 2007).

Nesse contexto, o processo de tomada de decisão é importante na oncologia, estando presente em diversos pontos da atividade do médico, desde a interpretação de um resultado de laboratório e/ou imagem, passando pelo diagnóstico, pela escolha do tratamento mais adequado, resolução de problemas nesse âmbito e indo até o prognóstico (SILVA et al., 2013).

Para ajudar na tomada de decisão atualmente existem os Sistemas de Apoio à Decisão Médica (SADM), que visam obter melhores desempenhos na resolução de problemas fornecendo recomendações específicas para cada paciente os quais são baseados em princípios de análises de decisões (SILVA; VIANNA; MORAES, 2012).

O aumento progressivo da quantidade de dados, informações e conhecimento necessários para a prática médica é o principal motivo para o desenvolvimento de sistemas de apoio à decisão clínica, a expectativa é que esses sistemas diminuam a

distância entre as evidências e a prática clínica, ao disponibilizar dados relevantes e conhecimento no ponto de cuidado (TENÓRIO et al., 2011).

Tendo em vista a relevância do tema, este estudo teve como objetivo geral analisar a literatura atual sobre os Sistemas de Apoio à decisão médica, e averiguar o uso destes sistemas na oncologia.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

O estudo utilizou como técnica a Revisão Integrativa da literatura (RI). A RI é um tipo de revisão da literatura de natureza complexa, que tem por finalidade proporcionar síntese dos conhecimentos obtidos em pesquisas sobre um tema em questão, fornecendo informações mais amplas sobre determinado assunto. Além disto, a depender do pesquisador, pode ser elaborada com a finalidade de definição de conceitos, revisão de teorias ou análise metodológicas dos estudos (SOARES et al., 2014; ERCOLE, MELO, ALCOFORADO, 2014; SOUZA, SILVA, CARVALHO, 2010).

A construção de uma revisão integrativa da literatura se dá a partir de cinco etapas distintas, são elas: Formulação do problema a partir da identificação do tema, busca na literatura a partir dos critérios para inclusão e exclusão dos estudos, avaliação dos dados, análise para categorização, interpretação e discussão dos dados e por último a divulgação dos dados (SOARES et al., 2014).

A primeira etapa fundamenta-se na escolha do tema e na formação da questão da pesquisa: Qual a análise da produção científica dos últimos dois anos, acerca da utilização dos sistemas de apoio à decisão médica na medicina oncológica?

A segunda etapa constitui-se de selecionar as publicações que constituiriam a amostra. Os critérios de inclusão de busca foram feitos com os descritores: Sistema de Apoio à Decisão Médica e Oncologia. Foi utilizado o método integrado de busca aos descritores, que foram associados a partir do AND como operador booleano, resultando em um total de 90 publicações encontradas.

A pesquisa obteve sua amostra através da estratégia de busca de estudos na Pubmed. Os critérios de inclusão foram publicações dos últimos 2 anos, estudos do tipo ensaio clínico, ensaios controlados e revisões.

Na terceira etapa, que é a avaliação dos dados, das 90 publicações encontradas, usou-se 10 (11,11%) para compor a revisão, dos quais os resultados foram considerados a partir dos aspectos: “títulos”, “resumo”, “metodologia”, sendo excluídos os que fugiram ao tema.

Na quarta etapa, analisou-se a amostra e houve a interpretação dos dados. A partir disto foi feita a categorização. O meio de organização e simplificação da apresentação das variáveis foi feita através da construção do quadro de caracterização, incluindo as seguintes categorias: título do artigo, local de realização do estudo, ano de publicação do artigo e periódico de publicação. Em seguida foi elaborada a discussão dos resultados obtidos com a pesquisa.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A caracterização da amostra foi feita a partir do quadro abaixo (Figura 1), organizando os 10 artigos selecionados a partir dos títulos, local de estudo, ano de publicação e periódicos onde foram publicados os estudos.

Título	Local	Ano	Periódico
Desenvolvimento de uma Biblioteca de Coleta de Imagens de Referência para Pesquisa de Sistemas de Processamento de Imagens, Análises e Apoio à Análise de Histopatologia.	Grécia	2017	Journal of Digital Imaging
Desenvolvimento e validação de um nomograma para prever a sobrevida de pacientes com carcinoma nasofaríngeo não metastático após tratamento curativo.	China	2016	Chinese Journal of Cancer
Escalonamento multidimensional de gliomas difusos: aplicação ao sistema de classificação da Organização Mundial da Saúde 2016 com descoberta de subtipos moleculares de relevância prognóstica.	Estados Unidos	2017	<i>Acta Neuropathologica Communications</i>
Implementação de um sistema informatizado de suporte à decisão baseado em evidências, vinculado a registros eletrônicos de saúde para melhorar o atendimento a pacientes com câncer: o protocolo do estudo ONCO-CODES para um estudo controlado randomizado.	Itália	2016	<i>Implementation Science</i>
Implementando um sistema informatizado de apoio à decisão baseado em evidências para melhorar o atendimento ao paciente em um hospital geral: o protocolo do estudo CODES para um estudo controlado randomizado.	Itália	2016	<i>Implementation Science</i>
PathOS: um sistema de suporte à decisão para relatar sequenciamento de alto rendimento de cânceres em laboratórios de diagnóstico clínico.	Austrália	2017	<i>Genome Medicine</i>

Predição computacional da tomada de decisão da equipe multidisciplinar para terapias medicamentosas adjuvantes contra o câncer de mama: uma abordagem de aprendizagem automática.	Austrália	2016	<i>BMC Cancer</i>
Sistemas de apoio à decisão para oncologia de radiação personalizada e participativa.	Holanda	2017	Advanced Drug Delivery Reviews
Técnicas Inteligentes Usando Análise de Dados Moleculares em Leucemia: Uma Oportunidade para o Sistema de Apoio Personalizado à Medicina.	Austrália	2017	<i>BioMed Research International</i>
Um ambiente para sistemas de apoio à decisão baseados em diretrizes para monitoramento de pacientes ambulatoriais.	Itália	2017	<i>Methods of Information in Medicine</i>

Figura 1: Demonstrativo da produção científica segundo título, local de realização do estudo, ano de publicação e periódico de publicação dos artigos revisados.

Quanto ao ano de publicação dos artigos selecionados, o ano com maior destaque foi o de 2017 com 6 (60%) artigos, já o ano de 2016 teve 4 (40%) publicações, totalizando 10 artigos.

Em relação à análise dos periódicos, a *Implementation Science* foi responsável pela maioria dos estudos selecionados, correspondendo a 20% do total de artigos. Esta se destaca ainda pelo seu qualis A1, junto dos periódicos *Genome Medicine*, *BMC Cancer*, e *Advanced Drug Delivery Reviews*, que possuem o mesmo qualis.

Quanto à análise, de acordo com as áreas de conhecimento da revista, as Ciências Médicas foi a área predominante entre os artigos com 8 (80%), já a área de conhecimento interdisciplinar atingiu o percentual de 20%, com 2 artigos.

Quanto ao local de estudo, a maioria dos artigos foram produzidos no continente Europeu 5 (50%), destacando-se a Itália com 3 publicações (30%). Quanto aos demais artigos, o local de estudo com maior ênfase foi a Austrália com 3 estudos executados (30%).

Após a análise do conjunto de dados relativos às questões em estudo foram gerados 2 eixos temáticos sobre os Sistemas de Apoio à Decisão (SAD): Sistemas de Apoio à Decisão no âmbito da medicina e Sistemas de Apoio à Decisão Médica na oncologia.

SISTEMAS DE APOIO À DECISÃO NO ÂMBITO DA MEDICINA

Sistema de Apoio à Decisão Médica (SADM) são softwares baseados em tecnologia da informação que fornecem aos profissionais da saúde recomendações ou diretrizes específicas para cada paciente auxiliando em seu diagnóstico, tratamento e gerenciamento de doenças. Eles promovem uma melhora na qualidade do atendimento oferecido aos pacientes, além de fechar lacunas em relação aos cuidados primários e secundários aplicadas (MOJA et al., 2016a; MOJA et al., 2016b; BANJAR et al., 2017).

Um dos mais importantes objetivos do sistema é minimizar o atendimento altamente especializado e demorado; ao fornecer as ferramentas de apoio à decisão e as evidências necessárias para que os médicos classifiquem os achados clínicos, consegue reduzir o tempo do diagnóstico, trazendo assim, benefício para o prognóstico dos pacientes (DOIG et al., 2017).

Esse processo faz uso de tecnologia molecular e software com o objetivo de fornecer informações médicas para automatizar e padronizar o atendimento na prática clínica, fornecendo o suporte direto à decisão médica e facilitando a transferência do conhecimento local para centros mais remotos e diminuindo a possibilidade de erros médicos (BANJAR et al., 2017; LIN et al., 2016).

Além disso, alguns sistemas são criados com o intuito de ajudar a padronizar a tomada de decisões médicas, desenvolvendo um modelo de aprendizado de máquina projetado para auxiliar as decisões sobre os tratamentos. Outros sistemas estão sendo feitos com o objetivo de monitorizar os pacientes ambulatoriais para controlar os efeitos colaterais entre visitas agendadas (ZINI et al., 2017).

Sabe-se que a adoção desses sistemas aumentará devido às preocupações crescentes sobre a qualidade dos cuidados médicos, existência de discrepância entre a prática real e ideal, pelo significativo uso da tecnologia da informação em saúde atualmente, e pela familiaridade com tecnologia avançada, principalmente, entre as novas gerações de médicos (MOJA et al., 2016a).

SISTEMAS DE APOIO À DECISÃO MÉDICA NA ONCOLOGIA

Na área da oncologia, diversos programas que visam auxiliar a tomada de decisão foram desenvolvidos. Diversas razões contribuem para a construção desses softwares, como por exemplo, a incorporação de dados clinicopatológicos para prever a sobrevida global de pacientes com carcinoma após tratamentos curativos já que as utilizações de escalas antigas, como a TNM, podem ser falhas visto que as taxas de sobrevivência dos pacientes variam em amplo espectro (LIANG et al., 2016).

Outra forma usada pelos profissionais com auxílio do SADM é a utilização do perfil genético do paciente, para a partir da coleta de dados clínicos e laboratoriais, obter informações sobre um modo de tratamento individualizado, sendo importante já que apenas um quarto dos pacientes com câncer responde positivamente aos

medicamentos prescritos para eles de forma generalizada (BANJAR et al., 2017).

Figuras histopatológicas em bibliotecas de coleta de imagens também estão sendo usadas para fomentar a pesquisa em processamento de imagens, análise e diagnóstico auxiliado por computador, sendo usadas especialmente para pacientes oncológicos como forma de auxiliar nas decisões da patologia tradicional. Na oncologia de radiação, o uso dessas tecnologias avançadas consegue prever o resultado de diagnósticos e tratamento que serão aplicados aos pacientes (LAMBIN et al., 2017; KOSTOPOULOS et al., 2016).

Outro auxílio descrito na literatura envolve informações moleculares derivadas de material cirúrgico dos pacientes, que são consultadas em um conjunto de dados de referência, podendo nortear o tratamento, informar o prognóstico e a estratificar o risco em tempo real (CIMINO et al., 2017).

4 | CONCLUSÃO

O uso de sistemas de informação que auxiliam na tomada de decisões é uma prática inovadora na área médica, que contribui na oncologia principalmente para um melhor acompanhamento do paciente quanto ao seu diagnóstico e os possíveis planos terapêuticos, além de possibilitar a diminuição de erros médicos quanto à definição da patologia e o tratamento mais adequado para o caso.

Com o aprimoramento das ciências tecnológicas na área oncológica, é esperado que haja a construção e uso de novos sistemas de apoio à decisão médica, e que estes possam auxiliar ainda mais a prática clínica, proporcionando, por exemplo, a previsão da suscetibilidade ao câncer, incluindo a avaliação de risco, previsão da probabilidade de desenvolver um tipo de câncer antes da ocorrência da doença, predição de câncer recorrente e a previsão de resultados de câncer, como sobrevida, expectativa de vida e resposta à terapia ou progressão.

REFERÊNCIAS

BANJAR, Haneen Reda et al. **Intelligent Techniques Using Molecular Data Analysis in Leukaemia: An Opportunity for Personalized Medicine Support System**. Biomed Res Int, [s.l.], v. 2017; n. 1, p. 21, julho. 2017.

CAMPOS, José Lamartine Galvão; CHAGAS, José Francisco de Salles; MAGNA, Luiz Alberto. **Fatores de atraso no diagnóstico do câncer de cabeça e pescoço e sua relação com sobrevida e qualidade de vida**. Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, [s.l.], v. 36, n. 2, p. 65 - 68, abril - junho. 2007.

CIMINO, Patrick J. et al. **Multidimensional scaling of diffuse gliomas: application to the 2016 World Health Organization classification system with prognostically relevant molecular subtype Discovery**. Acta Neuropathologica Communications Neuroscience of Disease, [s.l.], v. 5 n. 22 p.39 maio. 2017.

DOIG, Kenneth D. et al. **PathOS: a decision support system for reporting high throughput sequencing of cancers in clinical diagnostic laboratories**. Genome Med,[s.l.], v. 24, n. 9, p. 38,

abril. 2017.

ERCOLE, Flávia Falci; MELO, Laís Samara; ALCOFORADO, Carla Lúcia Goulart Constant. **Integrative review versus systematic review**. Reme: Revista Mineira de Enfermagem, [s.l.], v. 18, n. 1, p.09-11, janeiro-março. 2014.

KOSTOPOULOS, Spiros et al. **Development of a Reference Image Collection Library for Histopathology Image Processing, Analysis and Decision Support Systems Research**. Journal of Digital Imaging, [s.l.], v. 3, n. 30 p.287-295, janeiro. 2017.

LAMBIN, Philippe et al. **Decision support systems for personalized and participative radiation oncology**. Advanced Drug Delivery Reviews, [s.l.], v. 109, n. 15, pag. 131-153, janeiro. 2017.

LIANG, Wenhua et al. **Development and validation of a nomogram for predicting the survival of patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma after curative treatment**. Chinese J Cancer, [s.l.], v.35, n. 25, p. 98, novembro. 2016.

LIN, Frank Pon-Yen. et al. **Computational prediction of multidisciplinary team decision-making for adjuvant breast cancer drug therapies: a machine learning approach**. BMC Cancer, [s.l.], v. 16, n. 1, p. 929, dezembro. 2016.

MOJA, Lorenzo et al. **Implementing an evidence-based computerized decision support system to improve patient care in a general hospital: the CODES study protocol for a randomized controlled trial**. Implement Sci, Itália, v. 7, n. 11, p.89, julho. 2016.

MOJA, Lorenzo et al. **Implementing an evidence-based computerized decision support system linked to electronic health records to improve care for cancer patients: the ONCO-CODES study protocol for a randomized controlled trial**. Implement Sci, Itália, v. 25, n. 11, p.153, novembro.2016.

SILVA, Breno Rodrigues et al. **Sistemas de Apoio à Decisão Médica**. Revista Eletrônica de Sistemas de Informação e Gestão Tecnológica, [s.l.], v. 3, n. 1, p. 1-11, março. 2013.

SILVA, Cleyton César Souto; VIANNA, Rodrigo Pinheiro de Toledo; MORAES, Ronei Marcos. **Sistema de Apoio a Decisão: a Segurança Alimentar e o Modelo em Rede Neural**. Revista Brasileira de Ciências da Saúde, [s.l.], v. 16, n. 1, p.79-84, março. 2012.

SOARES, Cassia Baldini et al. **Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem**. Revista da Escola de Enfermagem da USP, São Paulo, v. 48, n. 2, p.335 - 45, abril. 2014.

SOUZA, Marcela Tavares; SILVA, Michelly Dias; CARVALHO, Rachel. **Revisão integrativa: o que é e como fazer?** Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, São Paulo, v.8, n. 1, p.102-6, maio. 2010.

TENÓRIO, Josceli Maria et al. **Experiências internacionais da aplicação de sistemas de apoio à decisão clínica em gastroenterologia**. Journal of Health Informatics, [s.l.], v. 3, n. 1, p. 27 - 31, janeiro-março. 2011.

ZINI, Elisa M. et al. **An Environment for Guideline-based Decision Support Systems for Outpatients Monitoring**. Methods Inf Med, [s.l.], v. 56, n. 110, p. 283, fevereiro. 2017.

TUMOR DE WILMS: DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO, ATÉ ONDE A MEDICINA PODE AJUDAR?

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

Biomédico pela UNINASSAU

Teresina, Piauí;

Tainá Maria Oliveira Sousa

Graduando em Enfermagem pela UNIFSA.

Teresina, Piauí;

Lenara Pereira Mota

Biomédica pela UNINASSAU

Teresina, Piauí;

Monaliza Buana Rodrigues

Biomédica pela UNINASSAU

Teresina, Piauí;

Tacyana Pires de Carvalho Costa

Doutoranda em Engenharia Biomédica

Universidade Brasil;

Teresina, Piauí;

Ranyelison Silva Machado

Graduando em Biomedicina pela UNINASSAU

Teresina, Piauí;

Amanda Priscila Maia Souza

Mestre em Ciência Animal pela Universidade

Federal do Piauí

Teresina, Piauí;

Rosana de Oliveira Pereira

Graduanda em Farmácia pela FACID-WYDEN

Teresina, Piauí;

Maria Janaina Oliveira Sousa

Graduanda em Nutrição pela FACID-WYDEN

Teresina, Piauí;

Geísa de Moraes Santana

Graduanda em Fisioterapia pela UESPI

Teresina, Piauí;

Antônio Lucas Farias da Silva

Graduando em Fisioterapia pela UESPI

Teresina, Piauí;

Sarah Lays Campos da Silva

Graduanda em Fisioterapia pela UESPI

Teresina, Piauí;

RESUMO: Tumor de Wilms, também conhecido como nefroblastoma, é uma neoplasia renal maligna que acomete crianças menores de 5 anos de idade em ambos os sexos. O diagnóstico é realizado com tomografia computadorizada ou ressonância magnética. O tratamento é feito através de quimioterapia e cirurgia, com ou sem radioterapia. O objetivo principal desse estudo visa avaliar a literatura sobre a neoplasia renal infantil, Tumor de Wilms, desde seu diagnóstico aos possíveis tratamentos e a evolução da ciência sobre esses. Foram selecionados artigos científicos que remetessem ao tema, usando como palavras chaves Tumor de Wilms, diagnóstico e tratamentos, localizados nas bases de dados SciELO e LILACS, além do uso de dissertação de mestrado e tese de doutorado, de janeiro de 2012 a janeiro de 2019, nas línguas portuguesa e inglês, totalizando 8 artigos. A amostra inicial das quais passaram por critério de inclusão consistia de 58.120 estudos. No total foram encontrados 4.355 em português

e 53.765 em inglês. Na plataforma LILACS obteve o maior número de artigos com 40.506 estudos. Das palavras-chave a Tratamento/Treatment foi relacionada 31.241 vezes. É evidente que houve avanço no conhecimento do diagnóstico e tratamento do tumor de Wilms. Porém, nota-se que ainda se fazem necessários mais estudos sobre o Nefroblastoma, seu diagnóstico e tratamento, busca técnicas menos invasivas e mais eficazes. E que a ciência ainda pode evoluir mais sobre esta neoplasia, assim como demais tipos de cânceres, que apesar da pouca incidência desta, ainda acometem muitas crianças de maneira silenciosa.

PALAVRAS-CHAVE: Tumor de Wilms, Diagnóstico e Tratamentos.

WILMS TUMOR: FROM DIAGNOSIS TO TREATMENT, EVEN WHERE THE MEDICINE CAN HELP?

ABSTRACT: Wilms tumor, also known as nephroblastoma, is a malignant renal cancer that affects children younger than 5 years of age in both genders. The diagnosis is performed with computed tomography or magnetic resonance imaging. The treatment is done through surgery and chemotherapy, with or without radiotherapy. The main objective of this study aims to evaluate the literature on infant renal neoplasm, Wilms' tumor, since his diagnosis to possible treatments and the evolution of science on these. Scientific articles were selected which remetessem the theme, using as key words Wilms tumor, diagnosis and treatments, located in databases SciELO and LILACS, in addition to the use of the thesis of master and doctorate thesis, from January 2012 to January 2019, in portuguese and english, totaling 8 articles. The initial sample of which passed by inclusion criteria consisted of 58,120 studies. In total were found 4,355 in Portuguese and, 53,765 in English. The platform LILACS obtained the largest number of articles with 40,506 studies. The keywords to Treatment/Treatment was related 31,241 times. It is evident that there has been progress in knowledge of the diagnosis and treatment of Wilms' tumor. However, it should be noted that even if they needed more studies on the nephroblastoma, its diagnosis and treatment, seeking less invasive techniques and more effective. And that science can still evolve more about this neoplasm, as well as other types of cancers, that despite the low incidence of this, still affect many children so silent.

KEYWORDS: Wilms tumor, diagnosis and treatments.

1 | INTRODUÇÃO

O tumor de Wilms é o segundo câncer intra-abdominal mais prevalente em crianças e o quinto maligno pediátrico mais comum em geral. Representa aproximadamente 6% de todos os cânceres pediátricos e é responsável por mais de 95% de todos os tumores renais na faixa etária pediátrica. Nos Estados Unidos a cada oito relatos de tumor de Wilms por milhão de crianças menores de 15 anos por ano, uma vez que

confirmado que a cada ano cerca 650 casos são relatados. A estimativa de vida de pacientes acometidos pelo tumor de Wilms, quando considerada como um todo, uma vez <30%, atualmente é maior que 90%, tornando-se um dos verdadeiros sucessos da medicina moderna. Tal melhoria relacionada a longevidade do paciente deve-se, em parte, à maneira sistemática pela qual a abordagem à terapia evoluiu (DAVIDOFF, 2012).

Este tumor pode se manifestar tanto de maneira hereditária ou esporádica e tem uma origem renal, embora raramente possa ser extrarenal. Pode ser multifocal, uni ou bilateral. A apresentação mais clínica é a presença de massa abdominal assintomática de crescimento insidioso. A hipertensão arterial secundária pode ser observada em até 25% dos pacientes, como resultado do aumento dos níveis de renina (BALDISSEROTTO, 2014).

Ao decorrer dos anos é cada vez mais importante reconhecer tumores que requerem terapia mínima, visando a redução da carga do tratamento e o risco de efeitos tardios. Atualmente, os indicadores preditivos mais importantes de recorrência e mortalidade são o estadiamento e a histologia do tumor. Entre os fatores desfavoráveis mais importantes são o estágio elevado e a presença de anaplasia, especialmente na forma difusa, pois possui resistência elevada diante a quimioterapia (PROVENZI et al., 2015).

O objetivo principal desse estudo visa avaliar a literatura sobre a neoplasia renal infantil, Tumor de Wilms, desde seu diagnóstico aos possíveis tratamentos e a evolução da ciência sobre esses.

2 | METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma pesquisa exploratória, do tipo revisão de literatura. A pesquisa exploratória visa proporcionar ao pesquisador uma maior familiaridade com o problema em estudo.

O estudo foi iniciado em fevereiro de 2018, com término em fevereiro de 2019, com duração de 12 meses. Foi realizado o levantamento de dados em plataformas científicas, utilizando as palavras-chave: Tumor de Wilms, Diagnóstico e Tratamentos, indexadas no DECs (Descritores em Ciências da Saúde), em português e inglês, com recorte temporal de 2012 a 2018, nas seguintes plataformas: SCIELO (Scientific Electronic Library Online), nos bancos de dados de periódicos eletrônicos LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciência da Saúde), além do uso de dissertação de mestrado e tese de doutorado.

Os dados obtidos foram organizados em forma de tabelas e gráficos. Utilizando como critério de inclusão artigos com que se enquadre na temática buscando informações como: técnicas de acupuntura utilizadas, efeitos do tratamento, benéfico e importância do tratamento à base da acupuntura em pessoas que se submetem a quimioterapia e quantidade de pacientes que fazem uso dessa técnica anualmente no

Brasil, pesquisas científicas publicadas de janeiro de 2012 a janeiro de 2019.

Além disso foram inclusos artigos que havia algumas das palavras-chave em seu título e/ou resumo, publicados no idioma português e inglês, que atendiam ao problema de pesquisa: Quais os principais diagnósticos e tratamentos utilizados no tumor de Wilms?

Os critérios de exclusão trabalhos científicos com apenas resumos disponíveis, publicações duplicadas, outras metodologias artigos de relato de experiência, reflexivo, editoriais, comentários e cartas ao editor e artigos incompletos, que não se enquadrem dentro da proposta oferecida pelo tema e/ou fora do recorte temporal.

Os dados foram organizados em forma de tabelas e gráficos em planilhas. Tratadas e organizadas no programa Office Excel 2016, avaliando as principais e a evoluções do diagnósticos e tratamentos utilizados no tumor de Wilms.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após da realização da pesquisadas sobre as principais evoluções do diagnósticos e tratamentos utilizados no tumor de Wilms, utilizando os descritores já listados em português e inglês, sendo encontrado artigos científicos a respeito do tema. A amostra inicial das quais passaram por critério de inclusão consistia de 58.120 estudos de acordo com a tabela 1.

No total foram encontrados 4.355 em português e 53.765 em inglês. Na plataforma LILACS obteve o maior número de artigos com 40.506 estudos. Das palavras-chave a Tratamento/Treatment foi relacionada 31.241 vezes.

PALAVRAS-CHAVE	LILACS	SCIELO	TOTAL
Tumor de Wilms/ wilms tumor	11	41	52
Diagnóstico/ Diagnosis	12.710	6.869	19.579
Tratamento/ Treatment	21.094	10.147	31.241
Tumor de Wilms+ Diagnóstico/ wilms tumor + Diagnosis	9	14	23
Tumor de Wilms+ Tratamento / / wilms tumor + Treatment	20	4	24
Diagnóstico + Tratamento / Diagnosis + Treatment	6.655	538	7.193

Tumor de Wilms+ Diagnóstico+ Tratamento / wilms tumor + Diagnosis + Treatment	6	2	8
TOTAL	40.505	17.615	58.120

Tabela 1: Quantidade de publicações por palavras-chave e banco de dados.

Fonte: SILVA FILHO et al., 2019.

Foram removidos 24.525 estudos indisponíveis na íntegra, 1.707 artigos duplicados, restando apenas 1.756, procedeu-se a leitura de títulos e resumos, quando excluídos 1.690 por apresentar metodologia com (relatos de caso, anais de eventos, incompletos, dentre outros). Dos 66 restantes, foram lidos na íntegra pelos pesquisadores, após uma segunda leitura realizada pelos 12 autores foram selecionados 8 artigos que melhor enquadravam-se na temática proposta como esta representado na figura 1.

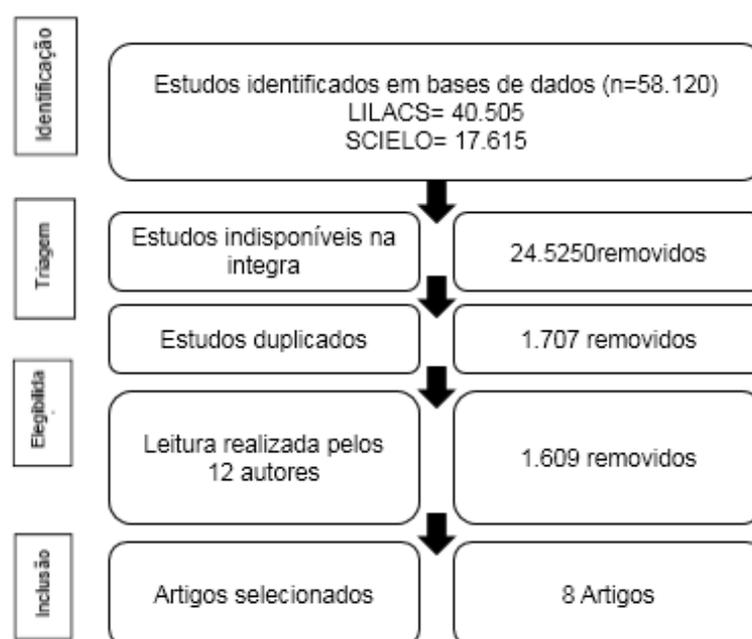


Figura 1: Fluxograma dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos encontrados.

Fonte: SILVA FILHO et al., 2019.

As publicações apresentaram em comum os métodos de diagnósticos e/ou tratamento voltado aos benefícios curativo do tumor de Wilms. De acordo com o quadro 1 os artigos estão classificados quanto ao título, ano, autores, objetivo e conclusão.

Título	Autores/ Ano	Objetivo	Conclusão
Programa fetal e Tumor de Wilms	HECK et al., 2019	examinar métricas detalhadas do crescimento fetal em relação ao risco de tumor de Wilms.	Nosso estudo corrobora estudos anteriores mostrando associações com alto peso ao nascer e sugere associações entre tumor de Wilms e diminuição do tamanho da placenta e baixa relação entre peso placentário e peso ao nascer.
Tamanho tumoral e prognóstico em pacientes portadores de tumor de Wilms	PROVENZI et al., 2015.	Investigar a relação entre o volume do tumor após a quimioterapia pré-operatória (VTPOS) e antes da quimioterapia pré-operatória (VTPRE) com sobrevida geral aos dois e cinco anos e tempo de vida.	Embora nossos resultados indiquem que o VTPOS poderia ser considerado isoladamente como um preditor de mau prognóstico, independentemente do ponto de corte sugerido na literatura, mais estudos são necessários para substituir a histologia e o estadiamento pelo tamanho do tumor como melhores variáveis de prognóstico.
Orientações de enfermagem junto as crianças em idade escolar em tratamento quimioterápico antineoplásico	CRUZ, 2013.	Identificar as orientações feitas pela enfermagem junto às crianças em idade escolar sobre a quimioterapia antineoplásico.	A orientação voltada à criança em idade escolar precisa fazer parte dos cuidados de enfermagem, tendo em vista que as crianças nesta idade já conseguem compreender sobre sua patologia e seu tratamento.
Eliana Maria Monteiro. Tumores abdominais malignos mais frequentes na infância: diagnóstico diferencial.	CYPRIANO; LUISI; CARAN, 2013.	Discutir as características clínicas e laboratoriais dos tumores malignos abdominais mais frequentes na infância, contribuindo para o diagnóstico precoce destas doenças.	Conclui-se que Através da análise dos dados clínicos e do exame físico do paciente com tumor abdominal, o pediatra pode traçar hipóteses diagnósticas e encaminhar precocemente a criança para centros especializados.
Tumor de wilms bilateral – tratamento cirúrgico conservador com preservação de função renal: relato de caso	PIRES et al., 2016.	Relatar um caso de tumor renal na infância com comprometimento bilateral, destacando a sua epidemiologia, diagnóstico e conduta terapêutica, com preservação de função renal.	Pacientes portadores de tumor de Wilms apresentam bom prognóstico com taxas de cura descritas em até 95%. A recorrência da doença é diretamente proporcional a não realização de nefrectomia total e presença de anaplasia no tumor.
A Prevalência de Escoliose em Pacientes com Diagnóstico de Tumor de Wilms fora de Tratamento Oncológico	KOMATSU et al., 2015	A Prevalência de Escoliose em Pacientes com Diagnóstico de Tumor de Wilms fora de Tratamento Oncológico	Pacientes diagnosticados com Tumor de Wilms, tratados com ou sem radioterapia adjuvante, e fora de tratamento oncológico há pelo menos dois anos, apresentam grande prevalência de alterações musculoesqueléticas, principalmente em relação ao desenvolvimento da escoliose.
Tumor de Wilms: biologia, diagnóstico e tratamento	SZYCHOT; APPS; PRITCHARD-JONES et al., 2014.	Revisar as ideias atuais sobre biologia, diagnóstico e recomendações de manejo para crianças com tumor de Wilms.	Nas últimas cinco décadas, a abordagem multidisciplinar do tratamento de tumores de Wilms tornou-se um exemplo das histórias de sucesso da oncologia pediátrica.
Tumor de Wilms adulto - diagnóstico e terapia atual	HUSZNO et al., 2013.	Fazer uma revisão da literatura para diagnóstico e tratamento do nefroblastoma em adultos.	Devido ao fato de o nefroblastoma ser um tipo muito raro de câncer, os pacientes adultos devem ser tratados de forma individual, com base nos esquemas disponíveis utilizados em crianças.

O tumor de Wilms é conhecido por ser um dos tumores malignos mais comuns da infância. Em adultos o nefroblastoma é conhecido por ter características incidentais, chegando a 3% dos casos relatados. Alguns obstáculos são observados diante os diagnósticas e a terapêuticas nessa faixa etária. O diagnóstico pré-operatório do nefroblastoma em adultos é difícil porque não há achados radiográficos específicos que permitam diferenciá-lo dos tumores renais adultos mais comuns. Histopatologicamente, não há diferença entre o tumor de Wilms em adultos e crianças (HECK, 2019; HUSZNO et al., 2013).

Para realizar o tratamento adequado em pacientes com tumor de Wilms é preciso classificar o tumor como um dos três grupos de risco. Entre elas a nefrectomia radical é o tratamento de escolha do nefroblastoma unilateral. Uma ressecção renal parcial só é permitida em casos precisamente designados, como na presença de desvantagens de desenvolvimento no outro rim, doenças geneticamente predispostas nas quais o risco de desenvolvimento de nefroblastoma é alto e em pacientes que só tem um rim. No geral não é recomendada a cirurgia poupadora de néfrons em pacientes com nefroblastoma unilateral sem a presença dos critérios acima mencionados (PROVENZI et al., 2015; HUSZNO et al., 2013).

No exame físico o tumor é palpado na loja renal, geralmente é bem delimitado e não ultrapassa a linha média. Ocasionalmente o tumor de Wilms pode estar associado a malformações geniturinárias ou síndromes genéticas (hemi-hipertrofia, síndrome de Beckwith-Wiedemann, aniridia, entre outros) (CRUZ, 2013; CYPRIANO; LUISI; CARAN, 2013).

Entre as investigações realizadas na confirmação da presença de massa intrarenal primária a ultrassonografia abdominal ainda é a mais utilizada, além disso é usada para avaliar a extensão do tumor e o envolvimento do rim contralateral. Outro objetivo fundamental da ultrassonografia é a identificação das más formações geniturinárias associadas e confirmar a presença de um rim contralateral funciona. Nos dias atuais, é comum a prática padrão realizar uma tomografia computadorizada ou, preferencialmente, ressonância magnética do abdome e da pelve em crianças com suspeita de tumor renal. Técnicas adicionais, como mapeamento de ADC (Coeficiente de Difusão Aparente), também são usadas para fornecer informações adicionais sobre a biologia do tumor (PIRES et al., 2016; SZYCHOT; APPS; PRITCHARD-JONES, 2014).

Durante o passar dos anos odiagnóstico e o tratamento do tumor de Wilm evoluiu com metodos diferentes tomadas pelas infantil Oncology Group (COG) e a International Society of Pediatric Oncology (SIOP). O COG na América do Norte foi forma do em 2001 e levouadianteensaaiosclínicosrealizadospelogrupo National Wilms 'Tumor Study (NWTs) desde 1969. Ele favorece a cirurgia inicial (nefrectomia) para suportar uma avaliação precisa da extensão do tumor (estágio) e histologia antes de quimioterapia. Os dados disponíveis fornecem evidências de que esta abordagem está associada a

um maior risco de derrame ou ruptura tumoral, que então exige radioterapia de flanco para um tumor em estágio III (SZYCHOT; APPS; PRITCHARD-JONES, 2014).

O manuseio do tumor de Wilms requer um trabalho multidisciplinar de oncologistas pediátricos, cirurgiões especialistas, radiologistas, patologistas e radioterapeutas. O procedimento cirúrgico na terapia do tumor de Wilms é fundamental, pois facilita na redução de risco de ruptura do tumor e necessidade de radioterapia, o que pode ser minimizado em mãos mais experientes. A cirurgia mantém um papel importante no tratamento do tumor de Wilms, apesar do fato de que o melhor resultado para essa malignidade durante o último século é atribuído principalmente aos avanços na quimioterapia. A remoção cuidadosa do tumor sem ruptura ou derrame é imperativa porque esses pacientes têm um risco seis vezes maior de recidiva abdominal local (KOMATSU et al., 2015; SZYCHOT; APPS; PRITCHARD-JONES, 2014).

4 | CONCLUSÃO

Os protocolos clínicos atuais estão estudando maneiras de tratar esses cânceres com sucesso, reduzindo os efeitos colaterais, tanto quanto possível. Por exemplo, alguns estudos estão avaliando se as crianças com prognóstico favorável precisam de outros tratamentos além da cirurgia. Estudos recentes sugerem que, em alguns casos, a quimioterapia não precisa ser administrada de forma continuada.

É evidente que houve avanço no conhecimento do diagnóstico e tratamento do tumor de Wilms. Porém, nota-se que ainda se fazem necessários mais estudos sobre o Nefroblastoma, seu diagnóstico e tratamento, busca técnicas menos invasivas e mais eficazes. E que a ciência ainda pode evoluir mais sobre esta neoplasia, assim como demais tipos de cânceres, que apesar da pouca incidência desta, ainda acometem muitas crianças de maneira silenciosa.

REFERENCIAS

BALDISSEROTTO, M. tumor: is computed tomography specific to detect lymph node metastasis?. **Radiologia Brasileira**, v. 47, n. 1, p. VII-VII, 2014.

CRUZ, E. F. Cruz, **Orientações de enfermagem junto às crianças em idade escolar em tratamento quimioterápico antineoplásico**. 2013.

CYPRIANO, M., LUISI, F. A. V., CARAN, E. M. M. Tumores abdominais malignos mais frequentes na infância: diagnóstico diferencial. **Pediatria Moderna**, v. 49, 2013.

Heck, J. E., He, D., Janzen, C., Federman, N., Olsen, J., Ritz, B., Hansen, J. Fetal programming and Wilms tumor. **Pediatric blood & cancer**, v. 66, n. 1, p. e27461, 2019.

KOMATSU, M. O., TSAI, L. Y., NAKAYA, L., WASSERSTEIN, S., CYPRIANO, M. S. A prevalência de escoliose em pacientes com diagnóstico de tumor de Wilms fora de tratamento oncológico. **Revista brasileira de cancerologia**, v. 61, n. 2, p. 105-113, 2015.

PIRES, F. R., DA ROCHA, D. S., MEDEIROS¹, A. S. O. L., DO NASCIMENTO, E. L. M., DE JESUS,

J. P. B., DOS SANTOS, D. S., CUNHA JÚNIOR, M. S. D. O. **TUMOR DE WILMS BILATERAL– TRATAMENTO CIRÚRGICO CONSERVADOR COM PRESERVAÇÃO DE FUNÇÃO RENAL: RELATO DE CASO BILATERAL WILMS’ TUMOR– CONSERVATIVE SURGICAL TREATMENT WITH PRESERVATION OF RENAL FUNCTION: A CASE REPORT.** 2016.

PROVENZI, V. O., ROSA, R. F. M., ROSA, R. C. M., ROEHE, A. V., DOS SANTOS, P. P. A., FAULHABER, F. R. S., ZEN, P. R. G. Tamanho tumoral e prognóstico em pacientes portadores de tumor de Wilms. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 1, p. 82-87, 2015.

SZYCHOT, E., APPS, J., PRITCHARD-JONES, K. tumor: biology, diagnosis and treatment. **Translational pediatrics**, v. 3, n. 1, p. 12, 2014.

HUSZNO, J., STARZYCZNY-SŁOTA, D., JAWORSKA, M., NOWARA, E. Tumor de Wilms adulto - diagnóstico e terapia atual. **Jornal da Europa Central de urologia** , v. 66, n. 1, p. 39, 2013.

UTILIZANDO REDES NEURAIS ARTIFICIAIS PARA O DIAGNÓSTICO DE CÂNCER CERVICAL

Renan Gomes Barreto

Universidade Federal da Paraíba
Programa de Pós-Graduação em Informática
João Pessoa - Paraíba

Gersica Maria Gomes Almeida Marinho

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba
Cabedelo – Paraíba

Gabriela Ferreira Marinho Barreto

Faculdade Maurício de Nassau
João Pessoa – Paraíba

Renata Gomes Barreto

Universidade Federal da Paraíba
João Pessoa - Paraíba

Lucas Oliveira Costa Aversari

Universidade Federal da Paraíba
Programa de Pós-Graduação em Informática
João Pessoa – Paraíba

RESUMO: O câncer cervical, também conhecido como câncer de colo de útero, é a terceira maior causa de câncer em mulheres em todo o mundo. Com o aumento do poder computacional e a facilidade de coleta de informações médicas, a Inteligência Artificial tem ajudado a Oncologia no desenvolvimento de algoritmos e técnicas para o diagnóstico e estadiamento de doenças. Redes Neurais Artificiais são modelos computacionais inspirados pela biologia e podem ser utilizadas

em uma grande variedade de problemas de aprendizado de máquina. Este trabalho desenvolve uma Rede Neural Artificial para o auxílio no diagnóstico de Câncer Cervical. Para tanto, foi identificada uma base de dados pública para treinamento e teste, além disso, foi apresentada um modelo de arquitetura capaz de prever o resultado de uma biópsia em um paciente. Por fim, com o objetivo de oferecer suporte a decisão clínica, o treinamento da rede foi feito em modo supervisionado utilizando dados de fatores de risco do câncer cervical. Todas as arquiteturas testadas apresentaram acurácia média maiores que 94% sendo que a melhor delas obteve 96,2% de acurácia média. Esta pesquisa contribui para o avanço do uso da Inteligência Artificial em Sistemas de Suporte a Decisão Clínica com foco na Oncologia, mostrando que Redes Neurais Artificiais podem ser utilizadas com sucesso para o diagnóstico de câncer cervical.

PALAVRAS-CHAVE: Informática Médica; Inteligência Artificial; Aprendizado de Máquina; Neoplasias do Colo do Útero.

USING ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS FOR CERVICAL CANCER DIAGNOSIS

ABSTRACT: Cervical cancer is the third leading cause of cancer in women around the

world. With the increase of computational power and the ease of medical information gathering, Artificial Intelligence has helped Oncology in the development of algorithms and techniques for the diagnosis and staging of diseases. Artificial Neural Networks are computational models inspired by biology and can be used in a wide variety of machine learning problems. This work develops an Artificial Neural Network to aid in the diagnosis of Cervical Cancer. To do so, a public database for training and testing was identified. In addition, an architecture model capable of predicting the outcome of a biopsy in a patient was presented. Finally, in order to provide clinical decision support, the training of the network was done in a supervised mode using data from cervical cancer risk factors. All the architectures tested presented an average accuracy greater than 94% and the best of them obtained a 96.2% average accuracy. This research contributes to the advancement of the use of Artificial Intelligence in Clinical Decision Support systems with a focus on Oncology, showing that Artificial Neural Networks can be used successfully for the diagnosis of cervical cancer.

KEYWORDS: Medical Informatics; Artificial Intelligence; Machine Learning; Uterine Cervical Neoplasms.

1 | INTRODUÇÃO

A quantidade de dados coletados na área da saúde aumenta periodicamente, resultando no surgimento de métodos de diagnósticos, princípios químicos, além de progressos na área da biologia molecular e da genética, entre outros avanços medicinais (Wechsler et al., 2003).

O câncer cervical, também conhecido como câncer de colo de útero, é a terceira maior causa de câncer em mulheres em todo o mundo. Em 2008, estima-se que ocorreram 530.000 casos, sendo registradas 275.000 mortes pela doença, perdendo apenas para o câncer de mama e o colorretal (Arbyn *et al.*, 2011). No Brasil, espera-se que em 2018 serão registrados 16.370 novos casos de câncer de cervical, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2017).

Alguns fatores estão fortemente ligados ao acometimento do câncer cervical como: início precoce da atividade sexual, tabagismo, uso de contraceptivos orais, carência de vitaminas, múltiplos parceiros e, principalmente, infecções persistentes pelo vírus HPV (Brasil, 2016).

Devido ao aumento do poder computacional e da facilidade de coleta de informações médicas, a Inteligência Artificial, subárea da Ciência da Computação, tem ajudado a Oncologia no desenvolvimento de algoritmos e técnicas para o diagnóstico e estadiamento de doenças (Gyawali, 2018; Lobo, 2017).

Sistemas de Suporte à Decisão Clínica possuem potencial para reduzir a quantidade de erros médicos e melhorar a qualidade e eficiência do tratamento clínico oferecido (Sim *et al.*, 2001). Nesse contexto, destaca-se o uso de Redes Neurais Artificiais (RNA), que são modelos computacionais inspirados pela biologia e podem ser utilizadas em uma grande variedade de problemas de aprendizado de máquina

(Schmidhuber, 2015).

As Redes Neurais Artificiais possuem a capacidade de aproximar mapeamentos não lineares complexos, através de um conjunto exemplo de entradas e, com isso, é capaz de encontrar soluções que normalmente são difíceis de modelar utilizando uma abordagem paramétrica clássica (Huang, Zhu e Siew, 2006). Uma Rede Neural Artificial é formada camadas de neurônios e sinapses e é capaz de adquirir conhecimento através de exemplos, ajustando os pesos de ligações entre os neurônios, a partir de um processo de aprendizagem (Haykin, 1994).

Pretende-se assim com este trabalho, projetar e treinar uma Rede Neural Artificial, que poderá ser usada na área oncológica, visando permitir o suporte à decisão clínica por auxiliar no diagnóstico e encaminhamento apropriado de pacientes com suspeita de câncer cervical, utilizando os dados disponíveis dos mesmos e de fatores de risco da doença.

Este trabalho, tem como objetivo geral desenvolver uma Rede Neural Artificial para o auxílio no diagnóstico de Câncer de Cervical. Para tanto, definimos como objetivos específicos desta pesquisa:

- Identificar uma base de dados que será utilizada para o treinamento e validação da RNA;
- Propor uma arquitetura de Rede Neural Artificial que será treinada para o suporte ao diagnóstico de Câncer Cervical;
- Avaliar os resultados obtidos durante o treinamento e validação da Rede Neural Artificial.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

Para projetar e treinar a rede neural utilizada para previsão de casos de câncer cervical, foi utilizado o framework Keras 2.1 (Chollet, 2015), que é uma biblioteca de código aberto para aprendizado de máquina escrita na linguagem de programação Python 3.6 (Rossum e Drake, 2010), facilitando a criação e instância de redes neurais artificiais para tarefas de classificação e regressão.

O framework Keras, durante sua execução, requer um *backend* para auxiliar na comunicação e organização das estruturas de dados no computador. Para isso, nessa pesquisa foi utilizado como *backend* o Tensorflow 1.3 (Abadi *et al.*, 2016), criado pela equipe do Google Brain em 2015, com o objetivo de ajudar na criação de sistemas de aprendizagem supervisionada. Além disso, foram utilizadas ferramentas como a Tensorboard, utilizada neste trabalho em sua versão 0.1.8, para a geração e acompanhamento dos gráficos referentes aos erros de treinamento e validação da rede neural durante seu desenvolvimento (Goldsborough, 2016).

Com a finalidade de automatizar o treinamento de diversas arquiteturas de redes, foi utilizada a biblioteca Scikit-learn (Pedregosa *et al.*, 2012) em sua versão 0.19, fazendo com que um número maior de arquiteturas de redes fossem treinadas

e validadas paralelamente, reduzindo significativamente o tempo de execução do treinamento da rede neural.

Para a execução e testes das redes propostas, foi utilizado um servidor com as seguintes configurações: Processador Intel Core i7-6700, com 64 GB DDR4 de memória RAM, GPU GeForce GTX 1080 e 2 discos rígidos SSD de 500 GB SATA 6 Gb/s. Todas as redes neurais foram instanciadas e treinadas com ajuda da placa gráfica, contribuindo para a diminuição do tempo de execução do algoritmo.

Com o objetivo de oferecer Suporte à Decisão Clínica, o treinamento da rede foi feito em modo supervisionado, utilizando dados de fatores de risco do câncer cervical coletados por (Fernandes, Cardoso e Fernandes, 2017) e distribuídos pela Universidade da Califórnia. O banco de dados utilizado consiste nas informações demográficas, hábitos e histórico médico de 858 pacientes, juntamente às suas respostas às perguntas de um questionário sobre fatores de risco, podendo algumas das perguntas não terem sido respondidas pelos pacientes por razões de privacidade.

Dentre alguns dos fatores de risco presentes, podemos destacar: número de parceiros sexuais, número de gravidezes, se o paciente é fumante, uso de contraceptivos hormonais, uso de dispositivo intrauterino, histórico de DSTs e diagnósticos prévios de câncer cervical.

Para lidar com os atributos com muitas respostas faltantes, foi utilizada uma técnica tradicional (García-Laencina, Sancho-Gómez e Figueiras-Vidal, 2010) que consiste na remoção de colunas sem quantidades significativas de respostas, partindo do pressuposto que os mesmos possuem baixa influência na classificação, ou, caso contrário, evitando que os mesmos influenciem negativamente na classificação dos pacientes que não responderam a tal pergunta. A tabela 1 lista os atributos presentes no conjunto de dados, valores máximos e mínimos, suas médias e o número de instâncias válidas para aquele atributo.

Atributo	Válidos	Média	Min	Max	Atributo	Válidos	Média	Min	Max
Age	858	26,8	13	84	STDs: pelvic inflammatory disease	753	0,0	0	1
Number of sexual partners	832	2,5	1	28	STDs: genital herpes	753	0,0	0	1
First sexual intercourse	851	17,0	10	32	STDs: molluscum contagiosum	753	0,0	0	1
Number of pregnancies	802	2,3	0	11	STDs: AIDS	753	0,0	0	0
Smokes	845	0,1	0	1	STDs: HIV	753	0,0	0	1
Smokes (years)	845	1,2	0	37	STDs: Hepatitis B	753	0,0	0	1
Smokes (packs/year)	845	0,5	0	37	STDs: HPV	753	0,0	0	1

Hormonal Contraceptives	750	0,6	0	1	STDs: Number of diagnosis	858	0,1	0	3
Hormonal Contraceptives (years)	750	2,3	0	30	STDs: Time since first diagnosis	71	6,1	1	22
IUD	741	0,1	0	1	STDs: Time since last diagnosis	71	5,8	1	22
IUD (years)	741	0,5	0	19	Dx: Cancer	858	0,0	0	1
STDs	753	0,1	0	1	Dx: CIN	858	0,0	0	1
STDs (number)	753	0,2	0	4	Dx: HPV	858	0,0	0	1
STDs: condylomatosis	753	0,1	0	1	Dx	858	0,0	0	1
STDs: cervical condylomatosis	753	0,0	0	0	Hinselmann	858	0,0	0	1
STDs: vaginal condylomatosis	753	0,0	0	1	Schiller	858	0,1	0	1
STDs: vulvo-perineal condylomatosis	753	0,1	0	1	Citology	858	0,1	0	1
STDs: syphilis	753	0,0	0	1	Biopsy	858	0,1	0	1

TABELA 1: Análise de média, valor máximo, valor mínimo e número de dados válidos dos atributos do conjunto de dados.

Exposta a solução para o problema dos dados faltantes, optou-se por descartar as colunas “STDs: Time since first diagnosis” e “STDs: Time since last diagnosis”. Feito isso, foram excluídas todas as linhas que possuíam pelo menos um valor de atributo desconhecido. O conjunto de dados final ficou com 668 instâncias e 34 atributos, sendo o campo “Biopsy” utilizado como supervisão.

A normalização e escala dos dados foi feita removendo o valor mediano dos dados entre o primeiro e o terceiro quantil para cada atributo do conjunto de dados, forçando os seus valores a ficarem próximos a zero. Tal feito é necessário pois evita que haja interferência no grau de influência dos atributos no processo de classificação das redes, aumentando a capacidade de aprendizado da mesma (Jayalakshmi e Santhakumaran, 2011). Além disso, o cálculo da mediana no intervalo interquantil reduz o impacto negativo que valores atípicos teriam sobre os dados (Buitinck, Louppe, Blondel, Pedregosa, Mueller, Grisel, Niculae, Prettenhofer, Gramfort, Grobler, Layton, VanderPlas, *et al.*, 2013).

Redes neurais com muitos parâmetros tem tendência a possuir relações correlacionais confusas entre os mesmos, produzindo um alto nível de ruído que pode influenciar na posterior capacidade de generalização das mesmas. Tal problema é conhecido como superadaptação (do inglês, *overfitting*) *que faz com que uma rede neural já treinada não tenha uma boa capacidade em classificar corretamente novos exemplos além dos contidos no conjunto de treinamento* (Srivastava *et al.*, 2014).

Para evitar a superadaptação foi empregada a técnica de dropout (Srivastava

et al., 2014), que consiste na eliminação aleatória de alguns dos neurônios e suas conexões durante as épocas de treinamento das redes. O valor de dropout varia de 0 a 1 e consiste na taxa de neurônios eliminados aleatoriamente a cada rodada de aprendizado.

Como funções de ativação das camadas das arquiteturas, foram escolhidas duas opções, sendo elas: ELU (do inglês, *Exponential Linear Unit*) e Sigmoid. A função ELU, uma melhoria em relação a função RELU, é indicada para evitar uma eventual impossibilidade no treinamento das redes causada valores nulos dos pesos devido a ajustes negativos constantes para se adequar aos exemplos consumidos durante o treinamento (Deng, Wang e Wang, 2016)leaky ReLUs (LReLU). A função Sigmoid foi escolhida principalmente como função não-linear complementar alternativa devido seu amplo uso em redes neurais pois permite um treinamento geralmente rápido em redes neurais densas (Karlik e Olgac, 2011).

Com a finalidade de se encontrar os melhores parâmetros de configuração da RNA, foram treinadas 12 configurações de arquiteturas densas diferentes, variando-se o número de neurônios por camada, o valor de *dropout* e a função de ativação. Tais arquiteturas foram geradas por meio de uma técnica conhecida como *grid-search*, que facilita a criação de diversas arquiteturas de redes por meio de intervalos de parâmetros predefinidos (Buitinck, Louppe, Blondel, Pedregosa, Mueller, Grisel, Niculae, Prettenhofer, Gramfort, Grobler, Layton, Vanderplas, et al., 2013). A tabela 2 mostra os parâmetros utilizados pela técnica de *grid-search* para a criação das arquiteturas.

Parâmetro	Possíveis Valores
Camadas	1; 128-1; 128-128-1
Função de Ativação	ELU; Sigmoid
Dropout	0; 0.4
Métricas Adicionais	Acurácia
Função Loss	Entropia Binária Cruzada
Otimizador	Adam

TABELA 2: Parâmetros utilizados para a criação das arquiteturas utilizando o grid-search.

O treinamento das RNAs foi feito em 300 épocas, ou seja, apresentando o conjunto de treinamento para cada uma delas de maneira completa 300 vezes. Por outro lado, o tamanho dos *minibatches* utilizados, quantos exemplos de treinamento eram exibidos por vez à rede antes do ajuste dos pesos, foi de 32.

Para validar o modelo proposto, foi utilizada a técnica de validação cruzada estratificada com múltiplas dobras. A validação cruzada é uma técnica para avaliar a capacidade de generalização de um modelo a partir de um conjunto de dados. Esta técnica é amplamente empregada em problemas onde o objetivo da modelagem é a

predição. Busca-se então estimar o quão preciso é este modelo na prática, ou seja, o seu desempenho para um novo conjunto de dados nunca antes visto pela rede (Baker, Isotani e Carvalho, 2011).

O conceito central das técnicas de validação cruzada é o particionamento do conjunto de dados em subconjuntos mutualmente exclusivos, e posteriormente, utiliza-se alguns destes subconjuntos para a estimação dos parâmetros do modelo (dados de treinamento) e o restante dos subconjuntos (dados de validação ou de teste) são empregados para determinar a capacidade de generalização de um modelo (Baker, Isotani e Carvalho, 2011).

Foram utilizadas 3 dobras, fazendo com que todas as arquiteturas propostas pelo *grid-search* fossem treinadas e validadas 3 vezes, permitindo o cálculo da acurácia média de treinamento e validação.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a criação e treinamento das arquiteturas, foram obtidos resultados referentes à acurácia do seu treinamento e validação utilizando o banco de dados proposto. O tempo total de treinamento e validação para o conjunto de redes com todas as arquiteturas propostas em todas as dobras foi de 7 minutos e 51 segundos.

Todas as RNAs treinadas apresentaram acurácia média de validação maior que 94% sendo a melhor delas com duas camadas ocultas, com 128 neurônios e uma camada de saída com um único neurônio e *dropout* de 0.4 entre as camadas. Esta, apresentou 96,2% de acurácia média nos dados de validação e 98% nos dados de treinamento.

A tabela 3 mostra um comparativo dos resultados de cada Rede Neural implementada utilizando o conjunto de dados de treinamento e validação.

Arquitetura	Função de Ativação	Dropout	Acurácia	
			Treinamento	Validação
1	Elu	0	95,5%	94,8%
128-1	Elu	0	97,6%	94,9%
128-128-1	Elu	0	99,2%	94,9%
1	Elu	0,4	95,5%	95,2%
128-1	Elu	0,4	97,3%	94,8%
128-128-1	Elu	0,4	98,0%	96,2%
1	Sigmoid	0	95,7%	95,1%
128-1	Sigmoid	0	97,0%	95,4%
128-128-1	Sigmoid	0	97,4%	95,4%
1	Sigmoid	0,4	95,5%	94,9%
128-1	Sigmoid	0,4	96,8%	95,5%
128-128-1	Sigmoid	0,4	95,5%	94,8%

TABELA 3: Arquitetura e acurácia média apresentada por cada Rede Neural Artificial implementada nos conjuntos dados de treinamento e validação.

Com a utilização do valor de *dropout* proposto na melhor arquitetura, não se observou *superadaptação*, tendo a rede uma boa capacidade de generalização quando são apresentados a novos exemplos, isto é, quando a rede é utilizada para prever o resultado da biópsia de uma paciente que não estava no banco de dados de treinamento.

4 | CONCLUSÃO

A Rede Neural Artificial projetada foi capaz de prever o resultado da biópsia para 96,2% dos pacientes presentes no conjunto de dados de validação, mostrando que Redes Neurais Artificiais podem ser utilizadas no auxílio ao diagnóstico de câncer cervical.

Esta pesquisa contribui para o avanço do uso da Inteligência Artificial em Sistemas de Suporte à Decisão Clínica com foco na Oncologia, possibilitando a futura elaboração de sistemas de diagnóstico automatizados, de maneira a auxiliar profissionais da atenção básica de saúde a realizarem de maneira mais precisa um diagnóstico e encaminhamento precoce do câncer cervical, evitando assim, eventuais casos de óbito e melhorando a eficiência do tratamento.

REFERÊNCIAS

ABADI, M. *et al.* TensorFlow: A system for large-scale machine learning. **CoRR**, v. abs/1605.0, 2016.

ARBYN, M. *et al.* Worldwide burden of cervical cancer in 2008. **Annals of Oncology**, v. 22, n. 12, p. 2675–2686, 2011.

BAKER, R.; ISOTANI, S.; CARVALHO, A. Mineração de Dados Educacionais: Oportunidades para o Brasil. **Revista Brasileira de Informática na Educação**, v. 19, n. 02, p. 03, 2011.

BRASIL, M. DA S. **Diretrizes Brasileiras para o rastreamento Do Câncer Do Colo Do Útero**. Rio de Janeiro, RJ: Ministério da Saúde, 2016.

BUITINCK, L.; LOUPPE, G.; BLONDEL, M.; PEDREGOSA, F.; MUELLER, A.; GRISEL, O.; NICULAE, V.; PRETTENHOFER, P.; GRAMFORT, A.; GROBLER, J.; LAYTON, R.; VANDERPLAS, J.; *et al.* **RobustScaler: Scikit-Learn Documentation**. Disponível em: <<http://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.preprocessing.RobustScaler.html>>. Acesso em: 7 abr. 2018.

BUITINCK, L.; LOUPPE, G.; BLONDEL, M.; PEDREGOSA, F.; MUELLER, A.; GRISEL, O.; NICULAE, V.; PRETTENHOFER, P.; GRAMFORT, A.; GROBLER, J.; LAYTON, R.; VANDERPLAS, J.; *et al.* API design for machine learning software: experiences from the scikit-learn project. **CoRR**, v. abs/1309.0, 2013.

CHOLLET, F. **Keras: The Python Deep Learning library** Keras.io, , 2015. Disponível em: <<https://keras.io>>. Acesso em: 26 fev. 2018

DENG, Z.; WANG, Z.; WANG, S. Stochastic area pooling for generic convolutional neural network. **Frontiers in Artificial Intelligence and Applications**, v. 285, p. 1760–1761, 2016.

- FERNANDES, K.; CARDOSO, J. S.; FERNANDES, J. Transfer learning with partial observability applied to cervical cancer screening. *In: Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. [s.l.] Springer, Cham, 2017. v. 10255 LNCSp. 243–250.
- GARCÍA-LAENCINA, P. J.; SANCHO-GÓMEZ, J.-L.; FIGUEIRAS-VIDAL, A. R. Pattern classification with missing data: a review. **Neural Computing and Applications**, v. 19, n. 2, p. 263–282, 2010.
- GOLDSBOROUGH, P. A Tour of TensorFlow. **CoRR**, v. abs/1610.0, 2016.
- GYAWALI, B. Does global oncology need artificial intelligence? **The Lancet Oncology**, v. 19, n. 5, p. 599–600, 2018.
- HAYKIN, S. **Neural Networks: A Comprehensive Foundation**. [s.l.] Prentice Hall, 1994.
- HUANG, G. BIN; ZHU, Q. Y.; SIEW, C. K. Extreme learning machine: Theory and applications. **Neurocomputing**, v. 70, n. 1–3, p. 489–501, 2006.
- INCA. **Estimativa 2018-Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ: Ministério da Saúde, 2017.
- JAYALAKSHMI, T.; SANTHAKUMARAN, A. Statistical normalization and back propagation for classification. **International Journal of Computer ...**, v. 3, n. 1, p. 1–5, 2011.
- KARLIK, B.; OLGAC, V. Performance Analysis of Various Activation Functions in Generalized MLP Architectures of Neural Networks. **International Journal of Artificial Intelligence And Expert Systems (IJAE)**, v. 1, n. 4, p. 111–122, 2011.
- LOBO, L. C. Inteligência Artificial e Medicina. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 41, n. 2, p. 185–193, 2017.
- PEDREGOSA, F. *et al.* Scikit-learn: Machine Learning in Python. **Journal of Machine Learning Research**, v. 12, n. Oct, p. 2825–2830, 2012.
- ROSSUM, G. VAN; DRAKE, F. L. **Python Tutorial**. [s.l.] Centrum voor Wiskunde en Informatica Amsterdam, The Netherlands, 2010. v. 42
- SCHMIDHUBER, J. Deep Learning in neural networks: An overview. **Neural Networks**, v. 61, p. 85–117, 2015.
- SIM, I. *et al.* Clinical decision support systems for the practice of evidence-based medicine. **Journal of the American Medical Informatics Association**, v. 8, n. 6, p. 527–534, 2001.
- SRIVASTAVA, N. *et al.* Dropout: A Simple Way to Prevent Neural Networks from Overfitting. **Journal of Machine Learning Research**, v. 15, n. 1, p. 1929–1958, 2014.
- WECHSLER, R. *et al.* A informática no consultório médico. **Jornal de Pediatria**, v. 79, p. S3–S12, 2003.

SOBRE O ORGANIZADOR

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia. Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática. Também possui seu segundo Pós doutoramento pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com Análise Global da Genômica Funcional e aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Palestrante internacional nas áreas de inovações em saúde com experiência nas áreas de Microbiologia, Micologia Médica, Biotecnologia aplicada a Genômica, Engenharia Genética e Proteômica, Bioinformática Funcional, Biologia Molecular, Genética de microrganismos. É Sócio fundador da “Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde” (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Como pesquisador, ligado ao Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (IPTSP-UFG), o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-402-3

